



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
UNIVERSITE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET AGRONOMIQUES
MOULOD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

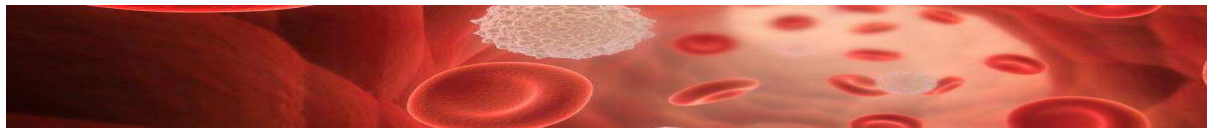


DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
Mémoire de Master en Sciences Biologiques

En vue de l'obtention du diplôme Master en Sciences Biologiques
Option : Biologie des Populations et des Organismes

Thème

Synthèse bibliographique sur la physiopathologie de la
Leucémie aigue



Réalisé par:

IMMOUNE Kamilia

IGLOULI Lynda

Devant le jury d'examen composé de :

Mr BOUACEM K.

M.C.A (UMMTO) President

Mme BOUAZIZ-YAHIA TEN H.

M.C.A (UMMTO) Promotrice

Mme AMROUN-LAGA T.

M.C.B (UMMTO) Co-promotice

Mlle CHOUGAR S.

M.C.B (UMMTO) Examinatrice

Année Universitaire: 2020/2021



Remerciements

Au nom de dieu clément et miséricordieux le plus grand merci lui revient de nous avoir aidés tout au long de nos études, et de nous avoir aidés à réaliser ce travail.

Nous tenant à exprimer notre respectueux remerciement aux membres de jury

À notre promotrice Mme BOUAZIZ-YAHIA TENE .H, maître de Conférences A à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou


On vous remercie d'avoir accepté de diriger notre travail. On vous remercie également pour votre disponibilité, et vos conseils et d'avoir participé activement pour arriver à terme de ce travail. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.


À notre Co-promotrice Mme AMROUN-LAGA .T.T, maître de Conférences Classe B à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

On vous remercie pour votre accompagnement et vos précieux conseils tout au long de travail.

Au président de Jury Mr BOUACEM K., Maître de Conférences Classe A à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques, université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou on vous remercie d'avoir porté un intérêt pour notre travail et d'avoir accepté de présider ce jury, nous tenons à vous témoigner tous les remerciements ainsi que nos profonds respects.

À notre examinatrice Mlle CHOUGAR S., Maître de Conférences B à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou merci d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail.





*Spéciale dédicace Et pensée
Pour toutes les personnes qui Se battent
Au quotidien avec force Et courage pour retrouver La santé
Je dédie ce travail*

*Je vaudrais tout d'abord, remercie Dieu de m'avoir donnée le courage
pour accomplir ce modeste travail.*

*A Mon très cher père Mustapha, aucune dédicace ne saurait
exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai eu pour vous, rien au
monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation*


*Ma très chère mère Yasmina tu as fait qu'une mère puisse faire pour
que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie, et leurs études, je
te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Ce travail en vous souhaitant santé, bonheur et longue vie qu'on
comblent à notre tour.*

A mes adorables sœurs Lydia, Samra, Ahlem

Pour leurs encouragements permanents, et leurs soutiens moral

*A mon cher frère Sofiane Pour son appui et son encouragement, A
toute ma famille et spécialement ma très chère grand mère Yih que
dieu nous la préserve en très bonne santé.*




*A toutes mes amis, en souvenir de l'amitié et de ce que nous avons
partagé en particuliermes très chères copines Hayet, Rosa, Lydia en
témoignage de notre amitié, et tous les bons moments que on a
partagés ensemble.*

Ainsi toute ma promotion BPO

A ma Binôme Lynda

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

Kamilia



Je dédie ce modeste travail ;

A mes très chers parents « Amar et fatiha » »

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

Je vous offre en guise de reconnaissance, ce travail en vous souhaitant santé, bonheur

Et longue vie qu'on combler à notre tour.

A ma chère sœur et son mari « Sarah et Boualem » » Pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral A

mon grand frère et sa femme « mohamed et célia »

A mes frères « Tahar et Younes » »

Je vous dédie ce travail en témoignage du lien solide qui nous unis, vos appui et encouragements

A mon fiancé « Azzedine » » et ma belle famille A

vous les petites de ma famille

« Nadjib, Aline et Amira »

Je vous aime beaucoup

A toute la famille « Iglouli et Slïmani » »

A ma chère binôme « Kamilia » »

Et à toute la famille « Immoune »

A toutes mes amis, en souvenir de l'amitié et de ce que nous avons partagé en particulier, Nadia, Khaoula et Ouahiba

LYNDA



A

Anémie

Réduction de la capacité du sang à transporter l'oxygène résultant d'un nombre insuffisant d'érythrocytes ou d'anomalies de l'hémoglobine.

Aplasie

C'est l'appauvrissement ou la sidération de la production des éléments sanguins fabriqués par la moelle osseuse.

Apoptose

Mécanisme de mort cellulaire programmée, intervenant pendant le développement de l'embryon et permettant la différenciation des organes définitifs à partir des structures embryonnaires.

B

Blastes

Globules blancs immatures présents dans la moelle. Dans une moelle saine ils sont inférieurs à 5%. Ils sont absents dans le sang. Leur nombre augmente au cours des leucémies aiguës, ils envahissent la moelle et diffusent dans le sang.

C

Caryotype

Chromosomes (nombre diploïde) présentés par paires de chromosomes homologues disposés des plus longs aux plus courts ; chez l'humain, constitué de 44 autosomes et de 2 chromosomes sexuels.

Cellule progénitrice

Cellule programmée pour donner naissance à une lignée de cellules apparentées mais distinctes.

Cellule souche

Cellule indifférenciée capable de donner naissance à tous les types-ou à plusieurs types cellulaires d'un organisme.

Cellule souche hématopoïétique

Cellule capable d'auto-renouvellement qui donne naissance à tous les globules rouges et blancs.

Chronique

Se dit des maladies qui durent longtemps et se développent progressivement. Cellule

progénitrice

Cellule programmée pour donner naissance à une lignée de cellules apparentées mais distinctes.

Cellules souches hématopoïétiques totipotentes

Capable de donner naissance à toutes les cellules de l'hématopoïèse. Chromosome Philadelphia

Il correspond à une anomalie chromosomique acquise survenue au cours de la méiose. Elle se caractérise par un échange d'une partie du matériel génétique entre le chromosome 22 et le chromosome 9.

E

Epiphyse

Ce terme désigne l'extrémité renflée d'un os long. Epstein Barr

Possède l'abréviation d'EBV. Virus très fréquent, associé aux maladies du sang. Il peut être dangereux pour les patients ayant reçu une greffe de moelle.

Erythroblaste

Cellule de la moelle qui est le précurseur du globule rouge. Erythrocyte

Nom scientifique du globule rouge.

F

Facteurs stimulants les colonies (CSF)

Facteurs de croissance ou cytokine qui induit la différenciation d'un ou plusieurs types cellulaires à partir d'un précurseur multipotent.

H

Hématopoïétine

Cytokines qui induisent la prolifération et /ou la différenciation des cellules hématopoïétiques en lignées spécifiques.

Hémostase

Ce terme désigne l'ensemble des phénomènes qui s'opposent à des pertes sanguines.

L

Leucopénie

Ce terme désigne une diminution du nombre des leucocytes (globules blancs) dans le sang.

Lignée lymphocytaire

Lignée de cellules hématopoïétiques comprenant les lymphocytes du système immunitaire.

Lignée myéloïde

Lignée de cellules hématopoïétiques comprenant les cellules phagocytaires et inflammatoires du système immunitaire.

Lymphocytose

Augmentation du nombre des lymphocytes. Lymphoïde

Tout ce qui est en rapport avec le système lymphatique ou les lymphocytes.

Lymphome

Tumeur cancéreuse des tissus lymphoïdes. Il en existe deux grands groupes les lymphomes indolents (de progression lente) et un groupe agressif (de progression rapide) leur traitement est aussi la chimiothérapie, l'autogreffe et parfois l'allogreffe de moelle.

Lymphomes hodgkiniens

Appelé également maladie de Hodgkin. Ils représentent 25% des lymphomes. Caractérisé par la présence de grosse cellule atypique.

M

Moelle osseuse rouge

C'est la moelle hématopoïétique, avec un réseau artériel bien développé et les diverses lignées de l'hématopoïèse.

Mutation ponctuelle

Mutation ne concernant qu'un nucléotide (substitution, délétion, addition) par opposition aux mutations par séquences plus ou moins longues de nucléotides.

Myélogramme

Examen au microscope des cellules de la moelle osseuse ponctionnée au niveau du sternum ou de l'os iliaque.

Myélome

Cancer de la moelle osseuse qui se caractérise souvent par une prolifération des lymphocytes B et entraîne la synthèse d'une immunoglobuline anormale.

Méiose

Double division de la cellule aboutissant à la réduction de moitié du nombre des chromosomes, et qui se produit au moment de la formation des cellules reproductrices, ou gamètes. (À l'issue de la méiose, chaque cellule diploïde forme ainsi quatre gamètes)

haploïdes.)

P

Progéniteurs hématopoïétiques

On les appelle les « cellules souches ». Ils sont responsables de la production de toutes les cellules du sang et du système immunitaire.

Progéniteurs

Etape de différenciation détectable en culture en milieu semi-solide.

Précurseur

Cellule programmée pour atteindre un état différencié spécifique mais dont la différenciation n'est pas encore terminée.

T

Trisomie 21

Aberration chromosomique se traduisant par un handicap mental et un aspect physique caractéristique.

Thrombopoïétine

Produite par le foie, possède une structure analogue à celle de l'érythropoïétine et stimule la transformation des mégacaryocytes en plaquettes, à partir du CFU mégacaryocytaire.

Thrombocytose

Augmentation du nombre de plaquettes. Translocation

Echange de segments de chromatides entre deux chromosomes en début de méiose. La myopathie de Duchenne en est un exemple : translocation d'une région du chromosome X sur le chromosome 21. La translocation peut ne pas avoir d'influence sur le génotype si le chromosome 21. La translocation peut ne pas avoir d'influence sur le génotype si le nombre de gènes est normal, sinon on observe une trisomie ou monosomie partielle

V

Vitamine B12

vitamine hydrosoluble jouant un rôle dans la maturation des globules rouges à partir de leurs cellules mères et dans la synthèse de certains acides gras et de certains acides aminés.

Vitamine B9

synonyme d'acide folique (**Lazarus et Richards, 2006**).

Figure 1 : Différents composants du sang	3
Figure 2 : Différenciation des cellules souches hématopoïétiques en cellules sanguines	8
Figure 3 : Organe de l'hématopoïèse de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance	9
Figure 4 : Schéma sur la moelle osseuse	10
Figure 5 : Compartiment de l'hématopoïèse	11
Figure 6 : Quatre grands types de leucémies.....	17
Figure 7 : Différents types des leucémies aiguës	20

Glossaire

Liste des figures

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre 1 : Sang et Hématopoïèse	
1 .sang.....	3
2. Composition du sang	3
2.1. Plasma	4
2.2. Globules rouges	4
2.3. Globules blancs	4
2.3.1. Granulocytes ou bien polynucléaires	5
2.3.1.1. Granulocytes neutrophiles.....	5
2.3.1.2. Granulocytes éosinophiles.....	5
2.3.1.3. Granulocytes basophiles.....	5
2.3.2. Lymphocytes	6
2.3.2.1. Lymphocytes T (Thymo-dépendantes)	6
2.3.2.2. Lymphocytes B	6
2.4. Monocytes	6
2.5. Plaquettes	7
3. Hématopoïèses	7
3.1. Organes de l'hématopoïèses	8
3.2. Moelle osseuse	9
4. Différentes étapes de l'hématopoïèse.....	10
4.1. Propriétés des CSH.....	11
4.2. Propriétés des progéniteurs	11
4.3. Propriétés des Précurseurs.....	12
4.4. Propriétés des cellules matures	12
5. Régulation de l'hématopoïèse	13
5.1. Microenvironnement médullaire	13
5.2. Vitamines	14
5.3 .Facteurs de croissances ou CSF	14
5.4. Facteurs de croissance non spécifiquement hématopoïétiques	15
5.5. Régulation négative de l'hématopoïèse (les inhibiteurs)	15
6. Anomalies et pathologies	15

6.1.Syndromes immunoprolifératifs.....	15
6.2. Leucémies.....	16

Chapitre 2 : Leucémie aigüe

1. Physiopathologie des leucémies aigües.....	17
1.1. Proliférations clonales	18
1.2. Transformation leucémique.....	18
1.3. Précurseurs leucémiques	18
1.4. Prolifération leucémique	18
1.5. Marqueurs de différenciation	18
2. Classification des leucémies aigües	19
2.1. Leucémie aiguë lymphoblastique.....	20
2.1.1. Leucémies aiguës lymphoblastiques de type B.....	20
2.1.2. Leucémies aiguës lymphoblastiques de type T	21
2.1.3. Leucémies aiguës lymphoblastiques avec chromosome de Philadelphie(PH).....	21
2.1.4. Leucémies aiguës lymphoblastiques de type Burkitt	21
2.2. Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).....	21
2.2.1 Facteurs de risque des leucémies	21
2.2.1.1 Facteurs génétiques	22
2.2.1.2. Facteurs physiques	23
2.2.1.3. Facteurs chimiques	23
2.2.1.4. Agents infectieux.....	23
3. Symptômes de leucémie aigue	23
3.1. Baisse des globules rouges.....	24
3.2. Baisse des globules blancs	24
3.3. Baisse du taux de plaquettes.....	24
3.4. Autres symptômes	24
4. Aspects cliniques.....	25
4.1. Période de début	25
4.2. Période d'état.....	25
4.2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire.....	25
4.2.1.1. Syndrome anémique	25
4.2.1.2. Syndrome infectieux.....	25
4.2.1.3. Syndrome hémorragique	25

4.2.2. Syndrome tumoral	26
5. Epidémiologie des LA.....	26
5.1. Epidémiologie de la leucémie aiguë myéloblastique	27

Chapitre 3 : Diagnostic, Traitements et Préventions

1. Diagnostic.....	28
1.1. Formule Numération Sanguine (FNS)	28
1.2. Examen du Frottis de Sang (FS).....	28
1.3. Myélogramme	29
1.4. Examen cytogénétique	29
2. Traitements des leucémies aiguës	30
2.1. Traitement de la leucémie aiguë myéloïde.....	30
2.2. Traitement de la leucémie aiguë lymphoïde.....	31
3. Prévention.....	33
Conclusion.....	34
Références bibliographiques	
Résumé	

Introduction

Le cancer est une prolifération anormale et clonale d'un type cellulaire donné. Les hémopathies malignes, proliférations anarchiques du tissu hématopoïétique, regroupent les leucémies et les lymphomes. Ces pathologies, communément appelées « cancers du sang », correspondent à un ensemble extrêmement hétérogène de proliférations myéloïdes et lymphoïdes malignes atteignant les organes lymphoïdes et non lymphoïdes (**Flandrin, 2001**). L'hémopathie est l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes, elles touchent l'adulte comme l'enfant et peuvent engendrer des maladies très graves. Elles résultent d'une prolifération des cellules sanguines matures qui sont responsables d'hémopathies à évolution lente ou chronique, ou immatures en entraînant des hémopathies à évolution rapide ou aiguë (**Bousquet, 2008**).

Les leucémies aiguës se différencient des autres par le caractère immature de ses cellules. On distingue deux grandes catégories de leucémies aiguës, les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques ou Lymphoïdes (LAL), et les Leucémies Aiguës Myéloblastiques ou Myéloïdes (LAM). Ces lignées, faites de cellules indifférenciées, immatures, envahissent progressivement la moelle osseuse, et entraînent une inhibition de l'hématopoïèse normale liée à l'importance de la masse leucémique (**Bernardi et al., 2002**).

La leucémie représente environ 3% de l'ensemble des cancers incidents dans le monde avec un chiffre de 257000 de nouveaux cas chaque année, où l'incidence la plus élevée est observé aux Etats unis, au Canada, en Europe occidentale, en Australie et en Nouvelle-Zélande, alors que ce taux est inférieur de deux fois dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie. Cependant en Algérie plus de 30 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année avec une augmentation de plus de 50% du nombre de cas pendant ces dernières années. On note un taux de 46,5% chez les hommes et 53,5% chez les femmes durant l'année 2003. La majorité des LA n'ont pas d'étiologie clairement identifiée. Elles sont communément appelées « de novo ». Les LA peuvent cependant compliquer l'évolution des syndromes myélodysplasiques et des syndromes myéloprolifératifs; elles sont dites secondaires (LAs). Les traitements anticancéreux standard (chimiothérapies, radiothérapies) peuvent également être en cause. On parle alors de LA liées à un traitement ou chimio-induite (**Huguet et Récher, 2011**).

Comme la LA de Novo, le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotype, l'étude cytogénétique et moléculaire. Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (**Gajewski, 1989**).

Notre mémoire a pour objectif de diffuser les connaissances actuelles concernant la leucémie aigue et ce présent document englobe des rappels bibliographiques sur la leucémie aigue, le premier chapitre traitera les généralités sur le sang et hématopoïèse, le second chapitre sera consacré sur la physiopathologie du leucémie aigue, différents aspects épidémiologique, symptômes et enfin le troisième chapitre mettra l'accent sur les diagnostics et les principaux traitements de la leucémie aigue et les préventions. Ce document sera clos par une conclusion.

Chapitre 1

Sang et Hématopoïèse

Le sang est un organe liquide visqueux et opaque, contenu dans l'appareil cardio-vasculaire (appareil circulatoire), représente la partie circulante du milieu intérieur, à laquelle s'ajoute un liquide interstitiel (le lymph) drainée par le réseau lymphatique qui communique avec les vaisseaux sanguins, et qui baigne dans les cellules de l'organisme. Tous les éléments figurés du sang sont issus d'un type cellulaire unique : les cellules souche hématopoïétique (CSH) **(Bousquet, 2008)**.

1. Sang

Le sang est un tissu conjonctif liquide, spécialisé, d'origine mésenchymateuse, il est dépourvu de fibres, plus dense que l'eau, et visqueux dû à ses composants chimiques, légèrement alcalin (pH entre 7,35 et 7,45) et de saveur salée. Le sang est de couleur rouge, due à la couleur de l'hémoglobine, une protéine contenant du fer. Ce tissu liquide circule dans toutes les veines et les artères de l'organisme irriguant ainsi tous les tissus. Son volume représente 8 % du poids corporel (soit environ 5 à 6 litres chez l'adulte sain mâle et 4 à 5 litres chez la femme). Ce liquide sert à diffuser le dioxygène, et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps, et transporter le dioxyde de carbone et les déchets azotés vers les sites d'évacuation (intestins, reins et poumons). Il sert également à amener aux tissus les cellules et les molécules du système immunitaire, et à diffuser les hormones dans tout l'organisme **(Bousquet, 2008)**.

2. Composition du sang

Après la séparation du sang par centrifugation **(Fig.1)**, on peut remarquer que le plasma (phase liquide) flotte au-dessus d'éléments dits « figurés ». On retrouve juste en dessous du plasma une mince couche formée de plaquettes sanguines et de globules blancs. Les globules rouges se retrouvent quant à eux complètement au fond, dû à leur grande quantité importante de globules rouges dans le sang **(Briançon et al., 2010)**.

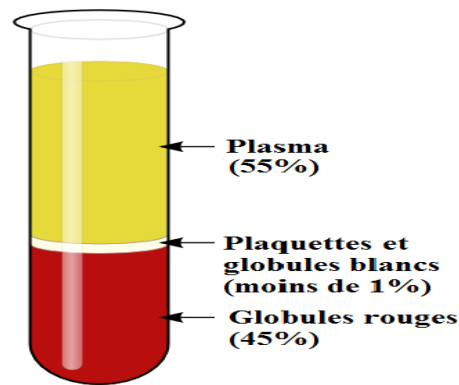


Figure 01 : Différents composants du sang (Flory, 2006).

2.1. Plasma

Le plasma c'est un liquide visqueux de couleur jaunâtre qui représente 55 % du volume total du sang. Le plasma est formé d'eau à 90 %, de sels, de lipides et d'hormones, mais c'est surtout un liquide riche en protéines (albumine, immunoglobulines, les facteurs de coagulation et le fibrinogène). La composition du plasma varie continuellement selon que les cellules captent ou libèrent des substances dans le sang (Sainty, 2006).

2.2. Globules rouges

Les globules rouges appelés aussi hématies ou érythrocytes, sont des cellules anucléées dont le cytoplasme est riche en hémoglobine. Elles assurent la circulation de l'oxygène et l'évacuation du dioxyde de carbone dans l'organisme.

Les érythrocytes dont la durée de vie varie entre 100 et 120 jours sont formés par érythropoïèse dans la moelle osseuse (Lanz, 2011).

2.3. Globules blancs

Les globules blancs nommées aussi leucocytes, sont des cellules du système immunitaire, présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes (ganglions, rate, amygdale, végétations adénoïdes et plaques de Peyer), ainsi que dans plusieurs tissus conjonctifs de l'organisme. En cas d'infections ou de réactions inflammatoires, le nombre de leucocytes augmente, il s'agit alors d'hyperleucocytose. Dans certains cas de leucémies, les globules blancs se multiplient excessivement et provoquent un syndrome de leucostase. D'un point de vue structural, il existe trois classes de leucocytes ; les granulocytes, lymphocytes et monocytes (Bousquet, 2008).

2.3.1. Granulocytes

Les granulocytes, autrefois qualifiés de polynucléaires (parce que certains d'entre eux, et notamment les granulocytes neutrophiles, semblent posséder plusieurs noyaux), sont des globules blancs qualifiés de « non spécifiques ». Il existe différentes catégories de granulocytes : Les neutrophiles (qui sont plus abondants), les basophiles et les éosinophiles (**Wartenberg et al., 2008**).

2.3.1.1. Granulocytes neutrophiles

Les granulocytes neutrophiles sont des cellules dont le cytoplasme, contient plusieurs types de granulations où certaines sont de nature sécrétoire contenant préférentiellement des lysozymes, impliqués dans le processus de phagocytose. Le granulocyte neutrophile attire par chimiotactisme les bactéries vers le tissu conjonctif, où il les englobe dans une vacuole de phagocytose pour que les lysosomes puissent déverser leur contenu enzymatique et les détruire. Ces cellules sont aussi capables de lutter contre d'autres agents infectieux comme les virus, les levures et les mycoplasmes en éliminant les débris cellulaires (**Chen et al., 2005**).

2.3.1.2. Granulocytes éosinophiles

Les granulocytes éosinophiles sont légèrement plus grands que les granulocytes neutrophiles, possèdent un noyau bilobé, de nombreuses et de volumineuses granulations qui sont colorées en rouge orangé sur un frotti. Ces cellules ont une activité phagocytaire dirigée contre les immunoglobulines « E » des sujets allergiques ou infectés par certains parasites, elles détruisent également les cellules cancéreuses et jouent un rôle modulateur dans la réaction d'hypersensibilité en neutralisant l'histamine (**Chen et al., 2005**).

2.3.1.3. Granulocytes basophiles

Les granulocytes basophiles sont des cellules les moins nombreuses des polynucléaires (0 à 1 % de l'ensemble des globules blancs), leurs noyaux sont moins lobulés, les granulations apparaissent homogènes et formées de petits grains denses entourés d'une membrane. Ces granulations basophiles contiennent de l'histamine et de l'héparine. La durée de vie de ces cellules est de 3 à 4 jours (**Lanz, 2011**).

2.3.2. Lymphocytes

Les lymphocytes sont dépourvus de granulation cytoplasmique visible, leur noyautes de forme de sphérique. Ce sont des cellules qui réagissent à la présence des bactéries ou des cellules cancéreuses. On retrouve les lymphocytes T et B (**Flandrin, 2001**).

2.3.2.1. Lymphocytes T (Thymo-dépendantes)

Les lymphocytes T (LT) défendent l'organisme contre les pathogènes. Chaque lymphocyte T est doté d'un récepteur capable de reconnaître de manière spécifique une portion d'un pathogène donné et à déclencher une attaque adaptée. Les lymphocytes T sont conçus au niveau du thymus et une fois produits, vont sortir de ce dernier et emprunter la circulation sanguine pour rejoindre les ganglions lymphatiques, afin de rencontrer les différents pathogènes qui infectent notre organisme. En effet, les pathogènes sont transportés par notre système immunitaire au niveau des ganglions pour être présentés aux lymphocytes T (**Huguet et Récher, 2011**).

2.3.2.2. Lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) ou cellules B représentent environ 20% des cellules immunitaires, originaires de la moelle osseuse, sont responsables de la réponse immunitaire humorale spécifique grâce aux anticorps qu'ils produisent et qui serviront à la reconnaissance et à la destruction de l'agent pathogène. Les lymphocytes B assurent la sécrétion des immunoglobulines par évolution en plasmocytes (immunité humorale) (**Gal, 2010**).

2.4.2. Monocytes

Les monocytes représentent 2 à 10 % de l'ensemble des globules blancs, possèdent une capacité de destruction et de digestion des corps étrangers (virus, parasites et bactéries), et se multiplient en cas d'infections chroniques (**Gal, 2010**). Les monocytes sont des cellules hématopoïétiques aux multiples facettes. Ils se développent dans la moelle osseuse, sous la forme mature, puis ils migrent à travers les parois vasculaires dans les tissus avoisinants où ils séjournent en tant que macrophages tissulaires durant des mois, voire des années.

Une augmentation du nombre de monocytes dans le sang périphérique est associée à des infections, à la phase de récupération consécutive à une neutropénie et à des affections inflammatoires chroniques, mais également à des pathologies du système hématologique (néoplasies myéloprolifératives ou leucémies aiguës) (**Huguet et Récher, 2011**).

1.2.4. Plaquettes

Les plaquettes appelées aussi thrombocytes, sont des éléments obtenus par division du cytoplasme du mégacaryocyte, cellule de la moelle osseuse. Les thrombocytes sont des petits fragments dépourvus de noyau et riches en granulations azoophiles denses aux électrons contenant de l'ADP, du glycogène. Leur cytosquelette est très développé avec notamment un faisceau marginal de microtubules circulaires et des micro filaments d'actine. Il existe également un réseau canalaire constitué par invagination de la membrane plasmique augmentant ainsi la surface de la membrane. Les thrombocytes jouent un rôle fondamental dans les phénomènes initiaux de coagulation et dans l'hémostase. Les plaquettes en s'associant à la fibrine, forment un caillot qui adhère aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins pour les réparer. La durée de vie d'une plaquette est très courte, soit environ 10 jours maximum (**Lanz, 2011**).

3. Hématopoïèses

L'hématopoïèse est la production des précurseurs sanguins (prolifération, différenciation et maturation) et se déroule dans les organes hématopoïétiques (moelle osseuse chez l'adulte, foie et rate chez l'embryon). La lymphopoïèse comprend la production des précurseurs lymphoïdes qui se passe au niveau de la moelle osseuse. Elle se termine par la maturation des lymphocytes dans le thymus pour les lymphocytes T et par la prolifération des cellules dans les organes lymphoïdes secondaires. Chez un sujet adulte normal, seuls les éléments matures passent dans le sang périphérique. Une seule cellule multipotente peut reconstituer la totalité du système hématopoïétique.

L'hématopoïèse est un processus physiologique qui permet la production des cellules sanguines, à savoir les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes partir de la cellule souche hématopoïétique (CSH) (**Fig. 2**). À cause de leur durée de vie limitée et dans le but de maintenir leur concentration sanguine constante, ces cellules doivent être renouvelées quotidiennement au niveau des organes hématopoïétiques (**Sainty, 2006**). Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux différentes agressions extérieures de l'organisme, infections, hémorragies (**Lanz, 2011**).

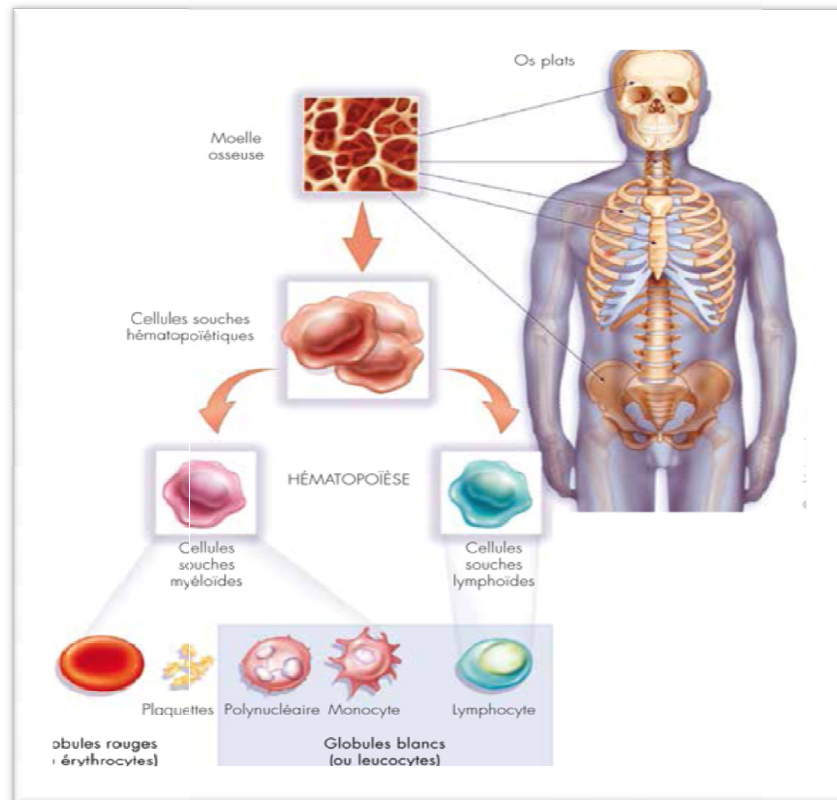


Figure 2 : Différenciation des cellules souches hématopoïétiques en cellules sanguines
(Gal, 2010).

3.1. Organes de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse commence vers la troisième semaine de vie intra-utérine et ses sites de production changent tout au long de la vie. Jusqu'au 2^{ème} mois de gestation, l'hématopoïèse est principalement mésoblastique, se produisant dans le sac vitellin. Du 2^{ème} au 6^{ème} mois de grossesse, elle se produit principalement dans le foie et la rate. À partir du 6^{ème} mois de gestation, l'hématopoïèse est essentiellement médullaire et coïncide avec l'ossification du squelette. Après la naissance, l'hématopoïèse normale a lieu exclusivement dans la moelle osseuse (**Fig. 3**). Jusqu'à l'âge de 5 ans, tous les os possèdent une activité hématopoïétique. Au fur et à mesure que les années passent, la moelle des os longs est progressivement remplacée par du tissu adipeux. Chez les adultes, seuls les os du crâne, du bassin, les vertèbres, les côtes, le sternum et le fémur proximal sont en mesure de produire des cellules sanguines. Cependant, si nécessaire, le tissu adipeux peut redevenir tissu hématopoïétique et le foie et la rate peuvent reprendre une activité hématopoïétique (hématopoïèse extra médullaire) (**Perillat, 2001**).

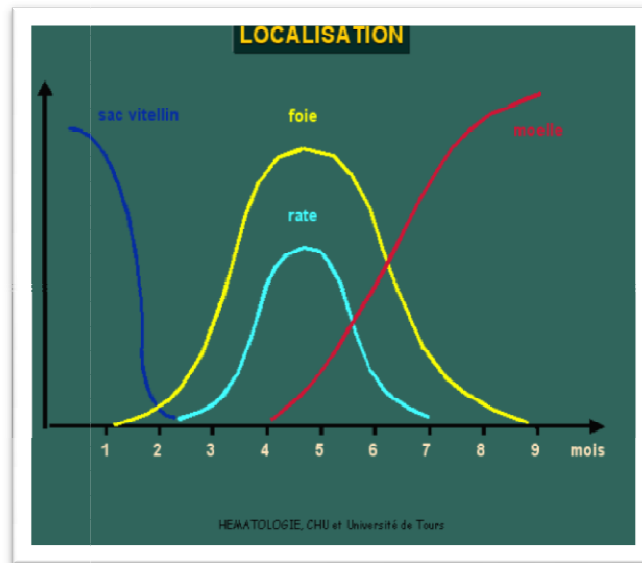


Figure 3 : Organe de l'hématopoïèse de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance (Perillat, 2001).

3.3. La moelle osseuse

La moelle osseuse, lieu de l'hématopoïèse est un tissu spongieux riche en nutriments (Fig.4).

Dans ce compartiment se trouvent les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, dont dérivent tous les cellules sanguines. Ces cellules pluripotentes ont la capacité de se différencier en de nombreux types de cellules qu'on trouve dans la moelle osseuse et la circulation sanguine.

Il existe 2 principaux types de moelle osseuse, soit la moelle rouge et la moelle jaune. C'est dans la moelle rouge que les cellules souches évoluent en globules rouges, en globules blancs et en plaquettes, la prédominance des érythrocytes en maturation lui donnant une intense coloration rouge, d'où son appellation de moelle rouge (Perillat, 2001).

La moelle jaune, quant à elle, entrepose le tissu graisseux. Chez l'adulte, la moelle osseuse qui fabrique le plus de cellules sanguines se trouve dans les os des hanches (bassin), les os des épaules (scapula), les os de la colonne vertébrale (vertèbres), les côtes, le sternum et le crâne. (Sainty, 2006).

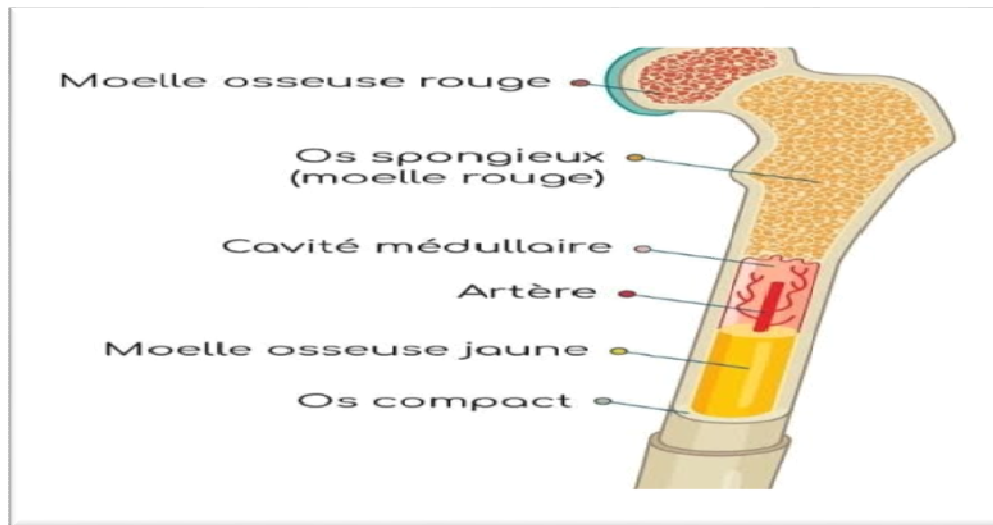


Figure 4 : Schéma sur la moelle osseuse (Vaubourdolle, 2007).

4. Différentes étapes de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes responsables de la production, la substitution continue et régulée et la différenciation des différents types de cellules sanguines. Ces mécanismes forment un système complexe qui permet un ajustement précis de la production des cellules aux besoins de l'organisme, soit en raison du renouvellement des populations cellulaires, soit en raison des agressions extérieures (infections, hémorragies, etc..) (Bousquet, 2008).

Le tissu hématopoïétique est un tissu compartimentalisé et hiérarchisé comprenant quatre compartiments cellulaires : les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les progénitures, les précurseurs et les cellules matures. Les CSH prolifèrent, et sont capables de s'engager dans différentes voies de différenciation conduisant à des progénitures, puis des précurseurs et enfin des cellules matures (Figure 5) (Flandrin, 2001).

Des facteurs stimulant font que ces cellules se différencient soit dans la lignée lymphoïde soit dans la lignée myéloïde. Autant les cellules lymphoïdes multipotentes que les cellules myéloïdes multipotentes se différencient en cellules progénitrices, les unités formatrices de colonies d'un type particulier de cellule. L'hématopoïèse comprend l'érythropoïèse, la lymphocytopoïèse, la granulocytopoïèse, la monocytopoïèse et la thrombocytopoïèse (Marieb, 2008).

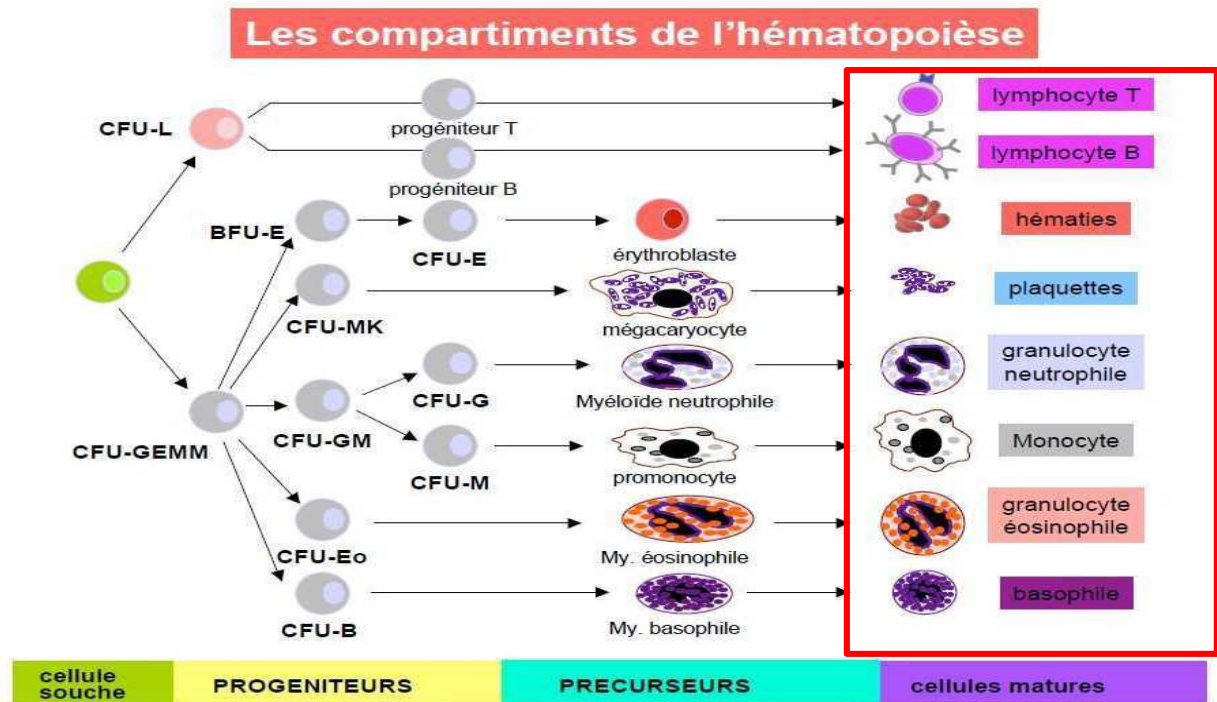


Figure 5 : Compartiment de l'hématopoïèse (perillat, 2001).

4.1. Propriétés des CSH

La cellule souche hématopoïétique (CSH ou HSC) ne représente qu'une infime fraction du tissu hématopoïétique, mais qui est à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines du corps. Les CSH ont été les premières cellules souches clairement caractérisées et possèdent la capacité de s'auto renouveler en se divisant à l'identique sans se différencier, de sorte à maintenir et amplifier le pool de CSH. Elles ont aussi la capacité multi-potente à se différencier en n'importe quelle cellule mature du sang, de sorte à assurer le maintien de l'homéostasie hématopoïétique tout au long de la vie d'un individu (Weissman *et al.*, 2001).

4.2. Propriétés des progéniteurs

Les cellules de ce compartiment sont issues des cellules souches après leur mise en cycle et font partie du compartiment de cellules déterminées (myéloïdes et lymphoïdes), à haute capacité de différenciation mais sans propriété d'autorenouvellement, intermédiaires entre les CFU-S et les précurseurs hématopoïétiques. Comme les CSH, ces cellules ne sont pas reconnaissables cytologiquement. Depuis 1965 les progrès des techniques de culture *in vitro* en milieu semi-solide (cellules hématopoïétiques et stimulant : CSF colonystimulating factor)

ont permis d'étendre à toutes les lignées la notion de cellules déjà déterminées vers une seule lignée. En général, plus la colonie apparaît après un long délai, plus elle dérive d'une cellule primitive et la taille de la colonie est aussi le reflet du stade de différenciation du progéniteur: ainsi les cellules provenant d'un progéniteur primitif sont formées d'un grand nombre de cellules. On distingue, les progéniteurs des neutrophiles et des monocytes (CFU-GM puis CFU-G ou CFU-M), les progéniteurs des éosinophiles (CFU-Eo) et des basophiles-mastocytes (CFU-Mast) (**Passegue et al., 2003**).

Les progéniteurs des érythroblastes, BFU-E primitives capable d'autorenouveau entre le 16^{ème} et le 18^{ème} jour insensible à l'érythropoïétine et les BFU-E matures des 11^{ème} -12^{ème} jours sensibles à l'érythropoïétine et les CFU-E dépendants de l'érythropoïétine. Les progéniteurs des mégacaryocytes, les BFU-MK et CFU-MK et les progénitures lymphoïdes. Les lymphocytes T font leur maturation dans le thymus et les lymphocytes B dans la moelle osseuse (**Burke et al., 2007**).

4.3. Propriétés des Précurseurs

Propriétés des Précurseurs sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire. Les plus immatures sont les myéloblastes, les lymphoblastes, les érythroblastes, les mégacaryoblastes, les monoblastes et les plasmoblastes (**Marieb, 2008**).

Les modifications morphologiques liées à la maturation sont ; la diminution de la taille de la cellule et du rapport nucléo cytoplasmique, la disparition des nucléoles et la condensation de la chromatine et l'apparition de granulations. Parallèlement à la maturation, chaque stade cytologique correspond à une division cellulaire. Selon les lignées, il se produit 3 et 5 mitoses de sorte qu'un précurseur puisse donner naissance à 32 cellules filles. Pour la lignée mégacaryocytaire, la situation est très particulière, il n'y a pas de division cellulaire mais une endomitose à l'intérieur du mégacaryocyte, la cellule double à chaque fois son ADN. Les plaquettes sont des fragments de cytoplasme du mégacaryocyte qui seront libérées au moment de la mort de ce précurseur (**Sainty, 2009**).

4.4. Propriétés des cellules matures

Les cellules matures, ou éléments figurés, passent de la moelle, dans le sang et pour certaines dans les tissus. Toutes ces cellules, exception faite des lymphocytes lors d'une activation, sont incapables de se diviser et ont une durée de vie limitée ; de quelques jours à quelques semaines, voire des années pour quelques lymphocytes particuliers. Concernant

leurs fonctions, les érythrocytes assurent le transport des gaz (O₂ et CO₂) entre les organes et les poumons et les plaquettes régulent l'hémostase (**Sainty, 2009**).

Les granulocytes ne passent que de manière transitoire dans le sang, ils gagnent rapidement les tissus où ils assurent la réponse immunitaire innée. Les neutrophiles vont phagocyter divers pathogènes (bactéries, virus), les basophiles sécrètent les substances nécessaires à la médiation de la réaction d'hypersensibilité, puis les éosinophiles phagocytent les complexes antigènes-anticorps dans le contexte d'hypersensibilité et attaquent les parasites (**Dominik et al., 2006**).

Les monocytes migrent également rapidement du sang vers les tissus conjonctifs où ils deviennent des macrophages. Lors d'agressions tissulaires diverses, ces derniers sécrètent des cytokines de l'inflammation et phagocytent les agents agresseurs qu'ils digèrent, participant ainsi à la présentation antigénique aux lymphocytes spécialisés dans la réponse immunitaire adaptative. Les lymphocytes T et B sont les cellules qui assurent, en coopération, la défense spécifique acquise et à long terme contre les agressions.

Ces processus d'activation et de réponse ont lieu dans les organes lymphoïdes et aboutissent d'une part, à la réponse humorale médiée par les lymphocytes B et les plasmocytes, et d'autre part, à la réponse cellulaire assurée par les lymphocytes T (**Sainty, 2009**).

5. Régulation de l'hématopoïèse

Pour assurer leur survie, leur différenciation, leur multiplication, leur maturation et donc une hématopoïèse efficace, les CSH ont besoin d'un microenvironnement médullaire spécifique, de vitamines et d'oligoéléments comme les vitamines B9 et B12 mais surtout de facteurs de croissance spécifiques (**Marieb, 2008**).

5.1. Microenvironnement médullaire

Le Microenvironnement médullaire participe à l'organisation générale de la moelle osseuse, en procurant aux cellules souches les conditions anatomiques et intercellulaires satisfaisantes (facteurs de croissance, inhibiteurs physiologiques et substrats) pour assurer l'hématopoïèse. Il est constitué de stroma médullaire et de matrice extracellulaire. Le stroma médullaire constitué de fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, cellules épithéliales et adipocytes est organisé au sein des logettes hématopoïétiques dont les cellules sécrètent des facteurs de croissance (CSF) (**Cumano et Godin, 2005**). La matrice extracellulaire est composée d'un réseau fibrillaire (collagène de type I-II), de glycoprotéines et de protéoglycanes (fibronectine,

laminine et la thrombospondine). Les cellules hématopoïétiques interagissent avec les cellules stromales et la MEC par l'intermédiaire de molécules d'adhésion de diverses familles (intégrines : VLA-4 et sélectines) (**Bousquet, 2008**).

5.2. Vitamines

La vitamine B12 et l'acide folique participent à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire. Leur déficit entraîne une anomalie de formation dans toutes les lignées.

D'autres éléments participent à la formation de protéines spécifiques de lignées, c'est le cas du fer, indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine et les oligoéléments (**Lanz, 2011**).

5.3. Facteurs de croissances ou CSF

L'étude des cellules souches par culture de moelle in vitro a montré la nécessité de facteurs de croissance hématopoïétique pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules hématopoïétiques. Le 1^{er} facteur connu a été l'érythropoïétine (EPO) et de nombreux autres facteurs ont été découverts, clonés et synthétisés. Leur rôle exact dans l'hématopoïèse est de mieux en mieux défini et permettent de grands espoirs dans le traitement des maladies de l'hématopoïèse et certains sont déjà utilisés en thérapeutique. Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des glycoprotéines de poids moléculaire entre 24000-90000 et agissent comme des hormones hématopoïétiques. Cependant, à l'exception de l'EPO, ils sont synthétisés par un grand nombre de cellules présentes dans divers organes (cellules endothéliales, fibroblastes, monocytes, macrophages et lymphocytes). Ils portent le nom de cytokines, de lymphokines et d'interleukines (IL). Ces cytokines reconnaissent leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques appelés « clusters de différenciation » « CD ». L'action régulatrice se fait par voie endocrine (humorale), paracrine (par contiguïté) et autocrine (par sécrétion ou directement en intracellulaire). On distingue schématiquement 3 types de facteurs de croissance selon leur lieu d'action au cours de l'hématopoïèse (**Liesner et Goldstone, 2001**).

Dont les facteurs multipotents, principalement l'IL3 ou SCF et le GM-CSF qui agissent sur les cellules souches les plus immatures, les progéniteurs les plus différenciés voire sur les cellules les plus matures (**Marieb, 2008**).

Les facteurs de promotion comme l'IL1, l'IL4, l'IL6 et LIF (Leukemia inhibitory factor) potentialisent l'effet des CSF. Ils augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire

(facteur de prolifération et de différenciation) et sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance (**Cumano et Godin, 2005**).

Les facteurs restreints agissent sur les cellules souches engagées, favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs. Ce sont principalement : le G-CSF, le M-CSF, IL5 Eo, IL4 stimulent les LT et les macrophages, IL6 méga, EPO, TPO thombopoïétine. L'IL2 active les lymphocytes T après s'être fixée sur son récepteur spécifique le CD25. Elle stimule les lymphocytes NK et les LB (**Weinberg et al., 2009**).

5.4. Facteurs de croissance non spécifiquement hématopoïétiques

Les Facteurs de croissance non spécifiquement hématopoïétiques ont une action potentialisatrice et nécessitent la présence de l'érythropoïétine surtout pour l'obtention de colonies des CFU-E, BFU-E : l'IGF1-2 (insuline growth factor 1 et 2), le PDGF (platelet derive dgrowth factor), la STH (hormone de croissance), les hormones thyroïdiennes, les androgènes, la cortisone et la dexaméthasone (**Weinberg et al., 2009**).

5.5. La régulation négative de l'hématopoïèse (les inhibiteurs)

La régulation négative de l'hématopoïèse est assurée par l'interféron (CFU-GEMM), le TNF- α (CFU-GEMM) et le TGF- β (CFU-S –MK-E-GM –BFU-E). Les prostaglandines E (inhibent les CFU-GM mais stimulent les BFU-E), la lactoferrine, les isoferritines acides et certains peptides isolés des PN (**Gal, 2010**).

5.1.1. Anomalies et pathologies

Des altérations de l'hématopoïèse peuvent conduire à diverses pathologies, réactionnelles (aplasies) ou malignes (hémopathies). La dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique peut être à l'origine des hémopathies malignes, qui sont toute caractérisées par l'accumulation de cellules hématopoïétiques indifférenciées, pouvant développer un cancer a évolution lente dite « chronique », ou immature caractéristique d'une maladie à évolution rapide dite « aiguë ». Selon le site initial de son développement, il se classe en deux principaux groupes (leucoses ou leucémies et syndromes d'immunoprolifératifs) (**Airlie, 1999**).

5.1.2.Syndromes immunoprolifératifs

Les syndromes immunoprolifératifs se développent au niveau des organes lymphoïdes secondaires, ils regroupent un ensemble de pathologies ayant en commun la prolifération maligne de cellules immunocompétentes. Ils comportent la maladie de Hodgkin (MDH), les

lymphomes, le myélome multiple et la maladie de Waldenstrom. Ils peuvent être des affections aiguës ou chroniques, ces dernières ne s'observant que chez l'adulte (Gal, 2010).

5.1.3. Leucémies

Les cellules souches du sang, en se développant, deviennent des cellules blastiques (blastes), qui sont des cellules sanguines immatures. Dans le cas de la leucémie, il y a une surproduction de cellules blastiques. Ces dernières se développent anormalement et ne deviennent pas des cellules sanguines matures. Avec le temps, les cellules blastiques prennent la place des cellules sanguines normales, les empêchant ainsi d'accomplir leurs tâches.

Il existe de nombreux types différents de leucémies. Elles sont d'abord classées selon le type de cellule souche du sang à partir duquel elles se développent. La leucémie lymphoïde (aussi appelée leucémie lymphoblastique) prend naissance dans les cellules souches lymphoïdes anormales. La leucémie myéloïde (aussi appelée leucémie myéloblastique) provient des cellules souches myéloïdes anormales (Lanz, 2011). Les types de leucémies sont ensuite subdivisés en fonction de la rapidité à laquelle la maladie se développe et évolue. La leucémie aiguë débute de manière soudaine et se développe en quelques jours ou quelques semaines, alors que la leucémie chronique se développe lentement au fil des mois ou même des années.

Les 4 types principaux de leucémies (Fig. 6) sont la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC) (Vardiman et al., 2009).

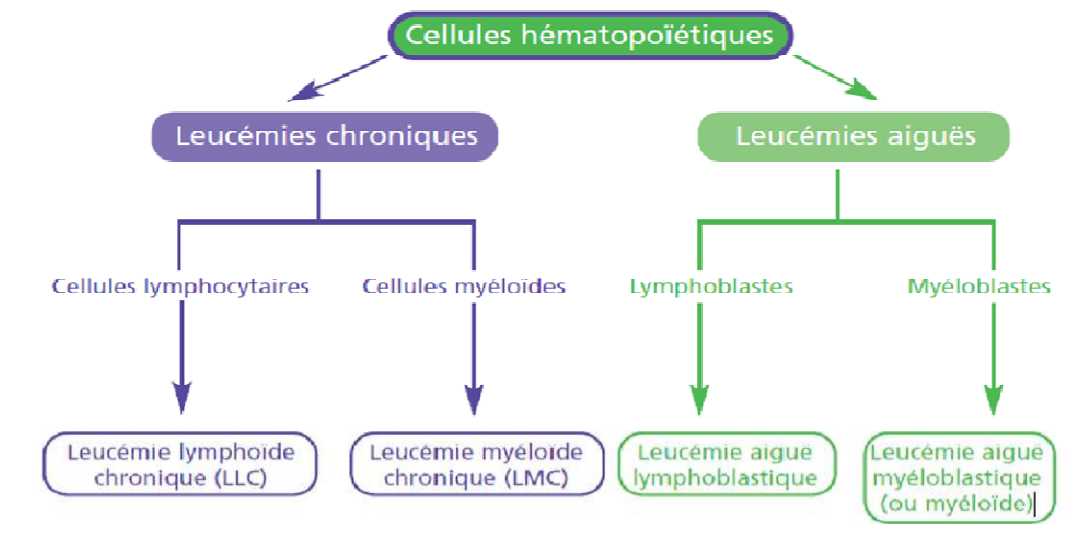


Figure 6 : Quatre grands types de leucémies (Valensi, 2003).

Chapitre 2

Leucémie aigue

La leucémie aigüe (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 » (Porcu et al., 2000). Ces cellules, appelées blastes sont normalement chargées de donner naissance aux cellules sanguines matures qui vont prolifèrent très rapidement (Bousquet, 2008). La principale conséquence de cette prolifération est l'accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes (Valensi, 2003 ; Haferlach et al., 2005).

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une présence de cellules d'origine hématologiques malignes immatures avec un déficit en cellules matures (insuffisance médullaire). Le caractère aigue est défini par l'apparition rapide des signes cliniques ou biologiques, en principe moins de quelques semaines. On distingue les leucémies aiguës de la lignée myéloïde des leucémies aiguës lymphoblastiques (Marieb, 2008).

L'expansion clonale de cellules hématopoïétiques immatures, les blastes leucémiques, envahit la moelle osseuse et entrave la production des lignées des cellules sanguines normales. Il en résulte une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Les leucémies aiguës de l'adulte concernent les lignées myéloïdes dans 80% des cas et les lignées lymphatiques dans 20% des cas (Lanz, 2011).

1. Physiopathologie des leucémies aiguës

La Physiopathologie des leucémies aiguës évoque 5 étapes dans la transformation vers la prolifération leucémique à savoir Proliférations clonales, transformation leucémique, précurseurs leucémiques, prolifération leucémique et marqueurs de différenciation (Sébahoun, 2006).

1.1. Proliférations clonales

Proliférations clonales ont pour origine une cellule souche leucémique (CFU-L) capable de donner en culture des colonies de cellules blastiques en présence de facteurs de croissance. L'existence d'une même anomalie cytogénétique dans toutes les cellules blastiques des patients et la constatation de la même anomalie dans les cellules des colonies blastiques obtenues *in vitro* sont des arguments en faveur de l'origine monoclonale de la prolifération. La clonalité a été confirmée par l'étude du polymorphisme des séquences d'ADN (RFLP) (Weissman et al., 2001).

1.2. Transformation leucémique

La transformation d'une cellule souche hématopoïétique entraîne un blocage dans sa maturation et sa prolifération à ce stade figé de maturation. Les cellules leucémiques sont bloquées en phase G1 du cycle cellulaire et incapable de progresser jusqu'en phase S (**Valensi, 2003**).

1.3. Précurseurs leucémiques

La cellule souche leucémique (CFU-L) est l'équivalent d'une progéniture hématopoïétique de niveau plus ou moins différencié, mais ne subissant pas de maturation. Cette CFU-L a des capacités d'auto renouvellement lui permettant d'alimenter le compartiment prolifératif. In vitro, les colonies blastiques peuvent donner naissance à des colonies secondaires lorsqu'elles sont réensemencées. La croissance in vitro des cellules leucémiques clonogènes reste dépendante de facteurs stimulants (GM-CSF et G-CSF, M-CSF, IL1 et IL3) (**Barrington et al., 2001**).

1.4. Prolifération leucémique

L'avantage sélectif de la prolifération leucémique se situe au niveau de la cellule souche clonogénique. Elle est une inhibition de l'hématopoïèse normale liée à l'importance de la masse leucémique. Le traitement aura pour but de détruire le clone blastique et d'attendre la repopulation médullaire par les progéniteurs hématopoïétiques normaux. La prolifération leucémique s'accompagne d'un arrêt de maturation, à un stade plus ou moins avancé de la différenciation cellulaire (**Baldi et al., 2008**).

1.5. Marqueurs de différenciation

Le fait que la CFU-L soit l'équivalent leucémique d'une cellule souche normale a pour corollaire la conservation, par le clone leucémique proliférant, des marqueurs de différenciation de la cellule dont il est issu. Ces antigènes (Ag) de différenciation sont des Ag de lignée, sans cependant spécificité absolue. En outre, certains Ag peuvent apparaître, d'autres peuvent disparaître; différents stades de différenciation de la même lignée peuvent coexister, rendant compte d'une certaine hétérogénéité phénotypique (**Barrington et al., 2001**).

2. Classification des leucémies aigües

La leucémie aigüe peut-être diagnostiquée en fonction de type du globule blanc atteint (lymphoïde ou myéloïde) (Sainty, 2006). Selon l'origine du précurseur impliqué dans l'apparition de la leucémie aigüe, il existe deux grands types de leucémie aigüe, les leucémies myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65ans) et les leucémies lymphoblastiques (LAL), surtout observées chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte après 50-60 ans (Fig.8)

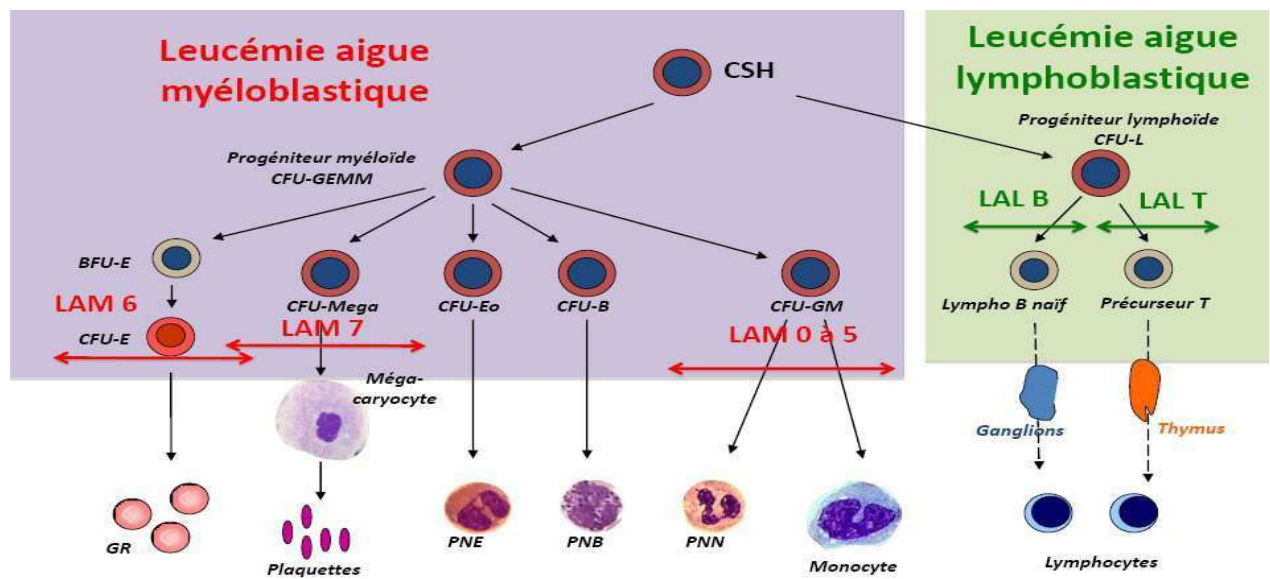


Figure 8: Différents types des leucémies aigües (Vaubourdolle, 2007).

2.1. Leucémie aigüe lymphoblastique

La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) est le cancer pédiatrique le plus fréquent, il frappe également des adultes de tout âge. La transformation maligne et la prolifération incontrôlée d'une cellule progénitrice hématopoïétique peuvent conduire à une infiltration massive de la moelle osseuse par des cellules malignes, à l'apparition d'un nombre élevé de blastes circulants, et à la possibilité d'une infiltration leucémique du système nerveux central et des testicules. Les LA sont nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte (Lanz, 2011).

Tous les cas de leucémie lymphoblastique aigüe surviennent chez des enfants, avec une incidence maximale entre 2 et 5 ans; un deuxième pic survient après 50 ans. La leucémie lymphoblastique aigüe est le cancer le plus fréquent chez l'enfant et représente environ 75% des leucémies de l'enfant de < 15 ans et constitue la deuxième cause de décès chez les

enfants de < 15 ans Le risque diminue lentement jusqu'au milieu de la vingtaine, puis recommence à augmenter lentement après 50 ans. Les leucémies aiguës lymphoblastiques correspondent à près de 20% de l'ensemble des leucémies de l'adulte (**Marieb, 2008**).

Les LAL de l'adulte sont légèrement plus fréquentes après l'âge de 50 ans. Cette augmentation est constatée pour les deux sexes avec cependant une légère prédominance masculine (**Sainty, 2009**).

Il agit d'une prolifération médullaire monoclonale de cellules lymphoïdes jeunes, nommées lymphoblastes qui sont bloquées dans leur différenciation à cause d'une insuffisance médullaire, ses ont donc des hémopathies malignes de la ligne lymphoïde avec transformation d'un précurseur lymphoblastique caractérisé par une suppression de l'hématopoïèse normale, l'infiltration des organes extra médullaires et la libération de cellules leucémiques dans les périphérique. Il faut distinguer les LAL de la lignée B de celles de la lignée T. La plupart des patients peuvent se sentir fatigués et avoir un teint pâle à cause de l'anémie. Il peut y avoir des signes de saignements (des petits points rouges sur la peau appelés pétéchies ou encore des hématomes) à cause du manque de plaquettes. Des douleurs osseuses peuvent se produire. Les lymphoblastes peuvent s'accumuler dans le système lymphatique, et des ganglions peuvent apparaître. L'examen de la formule numération sanguine au microscope peut montrer la présence des lymphoblastes dans le sang. L'examen microscopique de la moelle osseuse (myélogramme) est essentiel et permet de poser en premier le diagnostic, en confirmant la présence des cellules leucémiques (blastes). Le sang et/ou les cellules de la moelle sont également étudiés pour déterminer la forme des chromosomes (examen cytogénétique), spécialisées, si besoin. Les anomalies du phénotype et des chromosomes sont des éléments très importants dans l'approche du traitement et pour déterminer l'intensité des chimiothérapies à employer (**Bousquet, 2008**).

2.1.2. Leucémies aiguës lymphoblastiques de type B

Les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B impliquent des précurseurs lymphoïdes engagés dans la différenciation des cellules B, elles touchent essentiellement les enfants (75% des cas moins de 6 ans) (**Schiffer, 2002**).

2.1.3. Leucémies aiguës lymphoblastiques de type T

Leucémie saiguës lymphoblastiques de type T impliquent des précurseurs lymphoïdes engagés dans la différenciation des cellules T, ces hémopathies à des précurseurs T représentent

environ 15% des cas des LAL qui touche plus fréquemment les adolescents set les jeunes enfants majoritairement les garçons (**Bousquet, 2008**).

2.1.4. Leucémies aiguës lymphoblastiques avec chromosome de Philadelphie (pH)

Le chromosome de Philadelphie (pH) correspond à un type de LAL dans lequel un échange de fragments entre les chromosomes 9 et 22, provoquant une fusion entre deux gènes qui ne sont pas voisins à l'état naturel, cet échange de matériel aboutit à la production de protéines anormales qui sont impliquées dans le mécanisme de la leucémie .Ce type est très fréquent chez les personnes âgées, mais on peut l'observer à tout âge (**Bousquet, 2008**).

2.1.5. Leucémies aiguës lymphoblastiques de type Burkitt

Leucémies aiguës lymphoblastiques de type Burkitt correspondent à une LAL induite par un échange de matériel génétique entre les chromosomes 8 et 14. Elle représente moins de 5% de l'ensemble des LLA (**Gal, 2010**).

2.2. Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes qui se caractérisent par l'expansion clonale des cellules immatures (blastes) appartenant à la lignée myéloïde bloquées dans leur différenciation et ayant perdu leur capacité à répondre aux régulateurs de la prolifération. Elles ont pour origine soit la transformation d'une cellule souche, soit d'un progéniteur hématopoïétique myéloïde (**Michel, 2011**).

Elles sont caractérisées par une prolifération de cellules hématopoïétiques immatures prenant son point de départ dans la moelle osseuse et envahissant le sang périphérique puis, tous les organes. Ces cellules restent immatures, elles sont toutes semblables à lorsqu'elles devraient avoir chacun des caractères différents. Elles ne sont pas ordonnées comme le devraient être, elles ne meurent pas et elles présentent des blastes, ce qui est néfaste pour l'organisme. Ce phénomène est accompagné d'une insuffisance de production des éléments normaux du sang par la moelle osseuse et des proliférations tumorales qui est responsable des complications (neutropénie, hémorragies) (**Schiffer, 2002**).

3. Facteurs de risques des leucémies

Il est très délicat de corréler rigoureusement une maladie leucémique avec un facteur de risque spécifique. Cependant, certains facteurs essentiellement d'ordre génétique et environnemental sont identifiés (**Lanz, 2011**).

3.1. Facteurs génétiques

Ces anomalies génétiques acquises après la naissance et non transmissibles à la descendance sont généralement les principaux mécanismes de la transformation maligne qui sont identifiées à partir d'anomalies chromosomiques ; à savoir l'expression anormale des gènes normaux et des gènes anormaux soit par mutation, soit par fusion entre deux gènes. Citons aussi la disparition des gènes (gènes suppresseurs de tumeur) contrôlant le processus mutagène (**Bousquet, 2008**).

En effet, d'après **Marieb (2008)**, certaines anomalies génétiques constitutionnelles augmentent le risque des LA, comme le syndrome de Down (trisomie 21), qui est une malformation congénitale due à la présence d'un chromosome surnuméraire sur la 21^{ème} paire de chromosomes c'est-à-dire au lieu d'avoir au total 46 chromosomes, l'enfant trisomique possède 47. Le gène impliqué dans la leucémogénèse est en 21q 22 (**Lanz, 2011**). Les cas de Leucémie survenant chez les trisomiques 21 répondent généralement bien aux traitements (**Valensi, 2003**).

Alors que le syndrome de Fanconi représente 90% des aplasies constitutionnelles et 25% des aplasies de l'enfant. Cette affection à transmission autosomique récessive avec prédominance masculine est diagnostiquée dans l'enfance ou chez l'adulte jeune devant une pancytopenie lentement progressive débutant par une anémie isolée. L'évolution de l'insuffisance médullaire est lentement progressive vers l'aplasie complète et il existe un risque accru de développer une leucémie aiguë ou un cancer digestif (**Ouedraogo, 2008**).

Parmi les autres pathologies génétiques constitutionnelles, on peut citer le syndrome de Klinefelter le syndrome de Bloom, le syndrome de Schwachman-Diamond, la maladie de Kostman, les syndrome de Wiskott Aldrich, l'ataxie télangiectasie, la neurofibromatose de Recklinghausen, l'ostéogénèse imparfaite et le syndrome de Li-Fraumeni (**Wartenberg et al., 2008**).

3.2. Facteurs physiques

L'importance des rayonnements ionisants en tant qu'agent étiologique de la leucémie et autres cancers lympho-hématopoïétiques est connue depuis le début des années 1900

(**Broccard et Durrer, 2005**). Toutefois, la preuve la plus convaincante de cette association provient des études réalisées sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki (**Perillat, 2001**). Il y a également des preuves de risque de leucémie associées à l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants chez les personnes impliquées dans l'industrie nucléaire (**Wartenberg et al., 2008**).

Les champs électriques et magnétiques à basse fréquence (CEM-EBF) ont été classés comme possiblement cancérigènes, essentiellement obtenus chez les enfants. En revanche, chez les adultes, les éléments disponibles n'indiquent pas d'effets des CEM-EBF sur le risque de leucémie (**Baldi et al., 2008**).

3.3. Facteurs chimiques

La responsabilité du benzène dans les leucémies a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques. Le rôle des solvants organiques autres que le benzène dans la LAL, comme le trichloréthylène, a été largement étudié (**Bennet, 2003**). Plusieurs études ont montré une faible corrélation entre les pesticides (y compris les insecticides, herbicides et fongicides) et LAL par rapport à d'autres tumeurs malignes hématopoïétiques. Cependant, certaines études récentes ont suggéré un lien plus fort entre l'exposition de la mère lors de son travail aux pesticides durant la grossesse et la leucémie chez l'enfant (**Chen et al., 2005**).

4.4. Agents infectieux

Le rôle des agents infectieux a très souvent été évoqué et parfois confirmé dans l'apparition des hémopathies malignes d'origine lymphoïde. Les agents infectieux responsables sont très divers mais on peut les regrouper en deux catégories selon leur mécanisme d'action : ceux qui sont responsables d'une activation lymphocytaire par le biais du récepteur à l'antigène et ceux qui contournent ce récepteur pour activer des mécanismes intrinsèques au lymphocyte. Parmi les premiers, on retrouve des bactéries comme *Helicobacter pylori* ou des virus comme le virus de l'hépatite C. Dans la seconde catégorie, il s'agit exclusivement de virus comme le HTLV-1 et l'EBV qui s'intègrent dans la cellule et qui se répliquent avec elle (**Baldi et al., 2008**).

5. Symptômes de leucémie aigue

Le plus souvent, la leucémie aiguë s'installe brutalement en quelques jours sans signes particulier. Elle peut parfois rester silencieuse, mais elle entraîne le plus souvent une

altération rapide de l'état général et une association de symptômes qui traduit l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer les cellules normales du sang, en raison de la prolifération rapide des cellules leucémiques (**Lanz, 2011**).

5.1. Baisse des globules rouges

Une anémie est apparue en cas de déficit de globules rouges où l'organisme reçoit trop peu d'oxygène qui peut entraîner une baisse d'énergie associée à une fatigue tels que le moindre effort physique déclenche une soufflement anormal et des palpitations cardiaques (**Lanz, 2011**).

5.2. Baisse des globules blancs

La baisse des globules blancs sains empêche l'organisme de se défendre contre les agents pathogènes et augmente le risque d'infection, les personnes concernées souffrent de symptômes qui font penser à une grippe (fièvre, maux de tête). Cependant d'autres développent une infection pulmonaire ou une inflammation dans les gencives et les racines dentaires (**Lanz, 2011**).

5.3. Baisse du taux de plaquettes

La baisse du taux de plaquettes augmente le risque d'hémorragie car le sang ne se coagule plus correctement. Ce phénomène entraîne des saignements de nez ou sous-cutanés sous forme de petits points et d'autres saignements difficiles à stopper, notamment à la suite de légères blessures ou de soins dentaires. Cela s'accompagne, par des bleus, menstruations anormalement abondantes, petites taches de sang dans l'épaisseur de la peau (pétéchies), principalement sur les jambes (**Lanz, 2011**).

5.4. Autres symptômes

D'autres signes, moins fréquents, peuvent aussi apparaître comme : augmentation de la taille des ganglions, augmentation de la taille de la rate ou du foie (symptômes le plus souvent indolores), des gencives enflées et douloureuses, petites lésions de la peau (leucémides). On peut aussi observer une atteinte des méninges qui peut entraîner le maux de tête, troubles de la vue et paralysies. Les cellules cancéreuses peuvent aussi s'accumuler dans les os et provoquent des douleurs (**Lanz, 2011**).

5.1.1. Aspects cliniques

La symptomatologie clinique est très polymorphe, parfois très riche, parfois très réduite. Elle est représentée par des signes d'insuffisance médullaire traduisant le retentissement de la prolifération tumorale sur les lignées myéloïdes et lymphoïdes normales, et par des manifestations tumorales traduisant l'infiltration leucémique des organes hématopoïétiques et, éventuellement, d'autres organes (**Marieb, 2008**).

5.1.2. Période de début

Période de début habituellement brusque par de la fièvre et l'atteinte de l'état général. On peut observer une angine ou une stomatite ulcéreuse en cas de neutropénie ou un purpura accompagné d'hémorragies muqueuses ou viscérales en cas de thrombopénie. Le début clinique de la maladie est précédé d'une phase latente pendant laquelle les anomalies hématologiques se développent (**François et Philippe, 2001**).

5.1.3. Période d'état

Divers tableaux cliniques peuvent être observés et ainsi regroupés en deux manifestations, de prévalence variable, qui rend compte de syndrome d'insuffisance médullaire et du syndrome tumoral lié à l'envahissement (**Schiffer, 2002**).

5.1.4. Syndrome d'insuffisance médullaire

Le syndrome d'insuffisance médullaire est presque toujours présent, et associé à un syndrome anémique, infectieux et hémorragique (**Schiffer, 2002**).

5.1.5. Syndrome anémique

Le syndrome anémique est souvent important et d'apparition rapide, en quelques semaines. Il se traduit par une pâleur cutanéomuqueuse, des manifestations cardiaques (dyspnée d'effort, tachycardie) et une asthénie (**Schiffer, 2002**).

5.1.1.1. Syndrome infectieux

Le syndrome infectieux est lié à l'importance de la neutropénie. La fièvre est présente dans la moitié des cas. Des foyers infectieux doivent être recherchés par l'examen clinique et des prélèvements bactériologiques orientés ou systématiques (hémoculture, prélèvements cutanés artificiels, de gorge, d'urines, de selles). Ces examens sont réalisés à l'entrée du malade et sont répétés périodiquement pendant le traitement (**Schiffer, 2002**). Les foyers les plus

fréquents sont ORL ou cutanés (angine, stomatite, pneumopathie, lésions surinfectées), répondant mal aux antibiotiques habituels. Les infections sont plus souvent bactériennes, rarement virales ou fongiques (**Sébahoun, 2006**).

5.1.1.2. Syndrome hémorragique

Le syndrome hémorragique est lié à l'importance de la thrombopénie. Il s'agit habituellement d'un purpura cutané pétéchial ou ecchymotique, d'épistaxis et de gingivorragie. Le danger est celui d'une hémorragie cérébro-méningée. De vastes hématomes, des saignements au niveau des points de piqûre doivent faire rechercher une coagulopathie de consommation (**Schiffer, 2002**).

5.1.1.3. Syndrome tumoral

Le syndrome tumoral se voit surtout dans les LA avec composante monocyttaire et les LAL T et traduisent l'infiltration blastique. L'hypertrophie des organes hématopoïétiques se manifeste par la splénomégalie qui est fréquente, de volume modéré, parfois associée à une hépatomégalie, et des adénopathies diffuses, symétriques et indolores (**Parel, 2011**). L'atteinte neuro-méningée qui est rare au début. C'est une méningite leucémique découverte par une ponction lombaire en présence des signes méningés ou de la paralysie d'un nerf crânien. L'hypertrophie gingivale et l'atteinte cutanée (infiltrats ou nodules en châssés dans le derme, indolores, rouges violacés) sont inconstantes mais très évocatrices des LAM (**Porcu et al., 2000**). Une localisation gonadique initiale, rare, se manifestant par une tuméfaction testiculaire et des douleurs à la pression des os, localisés au niveau des épiphyses fertiles chez l'enfant, traduisant une atteinte osseuse dont l'expression radiologique sous-forme de bandes claires métaphysaires sont très évocatrices d'une LAL (**Lazarus et Richard, 2006**).

5.1.1.4. Epidémiologie des LA

En Algérie, les différentes approches épidémiologiques effectuées entre 1994 et 2010 placent les LA de l'adulte au 1^{er} rang des hémopathies malignes avec une incidence de 1.28/100000ha en 2010, au cours de cette même période une augmentation de l'incidence des LAM a été constatée passant de 0.69 à 0.91 alors que celle des LAL est restée stable à Les LAL sont nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte (**Conter et al., 2004 ; Lewis et Silverman, 2007**).

Il faut distinguer les LAL de la lignée B de celles de la lignée T. Les LAL de l'adulte sont légèrement plus fréquentes après l'âge de 50 ans. Cette augmentation est constatée pour les

deux sexes avec cependant une légère prédominance masculine (Porcu *et al.*, 2000).

Le processus initial de leucémogénèse provient, comme tous les processus cancéreux, de la conjonction d'une accumulation de mutations activant des proto-oncogènes ou inhibant des gènes suppresseurs de tumeur. Dans le cas spécifique des leucémies, les principaux oncogènes impliqués sont situés au niveau des points de cassure des translocations chromosomiques qui leur sont associées. Dans certains cas, il ya apparition de protéines diffusion leucémogénès intervenant soit dans la transmission du signal d'activation (kinases), soit dans la régulation de l'expression des gènes (facteurs de transcription) (Lewis et Silverman, 2007).

5.1.1.5. Epidémiologie de la leucémie aiguë myéloblastique

Les leucémies aiguës d'origine myéloïde prédominent chez l'adulte, et représentent 75-80% des cas de LA. L'incidence des LAM augmente avec l'âge, surtout après l'âge de 50 ans avec une prédominance masculine où le taux d'incidence moyenne standardisé sur la population mondiale est d'environ 2,2 cas pour 100 000 personnes/années. Les LAM représentent également 15 % des leucémies aiguës chez l'enfant de moins de 15 ans (Lydvine, 2010).

Chapitre 3

Diagnostiques, traitements et préventions

1. Diagnostic

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunphénotype et l'étude cytogénétique et moléculaire. Une série d'examens s'impose pour poser le diagnostic le plus exact possible qui repose sur l'analyse du sang et de la moelle, à savoir la formule numération sanguine, l'hémogramme, myélogramme et l'examen cytogénétique (**Sébaoun, 2006**).

1.1. Formule Numération Sanguine (FNS)

La Formule Numération Sanguine (FNS) est une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Ce type de diagnostic est une simple prise de sang qui permet aux spécialistes de détecter les anomalies de l'un des composants du sang. Certaines valeurs peuvent varier fortement comme le nombre élevé de globules blancs qui représente un signe caractéristique d'une leucémie. En revanche la leucémie aiguë se traduit par une diminution du nombre de globules rouges, de plaquettes, et parfois même le nombre de globules blancs (**Huguet et Récher, 2011**). La sémiologie complète comporte, une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normo chromocytaire a régénérative. Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50000/mm³. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000/mm³, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébroméningée. Dans quelques cas le nombre de plaquettes est normal voir augmenté, mais le syndrome hémorragique reste possible (thrombopathie) (**Broccard et Durrer, 2005**).

Le nombre leucocytes peut être diminué dans 25% des cas ou augmenté dans 50 à 60% des cas. Ils peuvent être des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires (**Lanz, 2011**).

Une blastose périphérique, lorsqu'elle existe, permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de LA. Elle peut être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques, d'où l'intérêt du frottis sanguin devant toute formule suspecte (**Mullighan et Downing, 2009**).

1.2. Examen du Frottis de Sang (FS)

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 détecter des cellules blastiques qui peuvent avoir de multiples aspects cytologiques (**Moschoi-Bodisteanu, 2018**).

Selon l'OMS, un taux \geq à 20 % de blastes circulants permet de porter un diagnostic de LA. La Présence des granulations au niveau des blastes fait suspecter une origine myéloblastique, alors que 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, il caractérise la LAP (**Mauvieux et al., 2010**). Certains blastes peuvent avoir un noyau présentant des replis, avec un cytoplasme abondant, modérément basophile, preuve d'une différenciation monocytaire. Afin de détecter des signes des myélopoïèse associés, il convient de rechercher des polynucléaires (PN) dégranulés et/ou un noyau hyposegmenté. La présence des hématies de forme anormale, est un élément indiquant l'existence d'une hémopathie myéloïde et d'une myélodysplasie. Alors que la présence d'une myélémie ou d'une érythro-myélémie, de dacryocytes et parfois des schizocytes révèlent une fibrose médullaire (**Merle-Béral et Garff-Tavernier, 2008**).

1.3. Myélogramme

Le myélogramme est l'examen clé permettant de poser un diagnostic de leucémie aiguë. Il consiste à analyser les cellules de la moelle osseuse au microscope. Le prélèvement de moelle osseuse est effectué sous anesthésie locale, par ponction dans le sternum ou dans l'os du bassin (épine iliaque). Cette technique permet d'identifier les marqueurs de surface présents sur les cellules leucémiques et de déterminer les sous-groupes des leucémies et de cibler le traitement (**Lanz, 2011**).

1.4. Examen cytogénétique

L'examen cytogénétique est important pour le diagnostic, la classification et le pronostic. La cytogénétique inclut le caryotype conventionnel qui examine l'ensemble des chromosomes obtenus à partir de cellules leucémiques en métaphase. Le caryotype par hybridation avec des sondes fluorescentes (FISH) permet une recherche plus ciblée et ne dépend pas de la division (mitose) cellulaire. Enfin, l'analyse par PCR recherche des marqueurs chromosomiques spécifiques au niveau moléculaire. Des mutations sont connues pour induire un avantage prolifératif, alors que d'autres bloquent la mort programmée des cellules (apoptose) ou la différenciation cellulaire (**Lanz, 2011**).

2. Traitements des leucémies aiguës

Au cours des dernières décennies, les progrès de la recherche ont permis de mettre au point des molécules qui améliorent sensiblement le traitement des leucémies et la qualité de vie des patients. Le traitement des leucémies aiguës repose le plus souvent sur deux chimiothérapies successives, une chimiothérapie d'induction, chimiothérapie de consolidation et des traitements médicamenteux, la chimiothérapie d'induction dont le but est de faire disparaître les cellules anormales de la moelle osseuse et du sang du patient, ainsi que de faire disparaître les symptômes de la maladie. Alors que la chimiothérapie de consolidation a pour objectif d'éviter la rechute. Elle est souvent suivie d'un traitement d'intensification associant une chimiothérapie puis une greffe de moelle osseuse (**Aquino, 2002**).

Le traitement médicamenteux permet d'éliminer les dernières cellules blastiques et de favoriser le succès de la greffe. Cette stratégie générale peut être différente dans certaines leucémies pour lesquelles il existe des traitements très spécifiques (**Disperati et al., 2006**).

2.1. Traitement de la leucémie aiguë myéloïde

Le traitement de la leucémie aiguë myéloïde correspond à une polychimiothérapie, c'est-à-dire une association de plusieurs médicaments anticancéreux. Ce traitement vise à détruire les cellules leucémiques mais il détruit également, de manière transitoire, les cellules normales de la moelle et du sang. Durant trois à quatre semaines de traitement, le patient n'a plus de globule blanc pour se défendre contre les agents infectieux ni de plaquettes pour empêcher les saignements, ce qui correspond à un état d'aplasie médullaire (**Aquino, 2002**). Le patient doit recevoir des transfusions plaquettaires et globulaires, et des mesures anti-infectieuses, notamment l'isolement. Sa moelle osseuse va ensuite se régénérer et des quantités normales de globules blancs seront retrouvées. Les médecins suivent l'efficacité du traitement d'induction en surveillant la disparition des cellules anormales dans le myélogramme. Lorsque cette disparition est complète, la chimiothérapie de consolidation débute (**Burk et al., 2007**).

Les protocoles de traitement mis en œuvre sont choisis en fonction de l'âge et du risque de récurrence du patient. Leur rythme d'administration est généralement mensuel. Le plus souvent, le patient peut rentrer à son domicile entre chaque cure. Certains de ces traitements peuvent même être administrés par une infirmière au domicile du patient. Par la suite, le traitement envisagé dépend du malade. Une chimiothérapie d'entretien peut être proposée au long cours et elle devra être allégée pour les patients faibles et les sujets particulièrement

âgés. Chez certains patients de moins de 60 ans en bonne condition générale et dont la leucémie est à haute risque de récurrence, on peut procéder à une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches (**Mauvieux et al., 2010**).

2.2. Traitement de la leucémie aiguë lymphoïde

Pour traiter la leucémie aiguë lymphoïde, une cure d'induction est conduite pour obtenir une disparition complète des cellules malades. Plusieurs cures de consolidation lui succèdent. Ensuite, selon les facteurs pronostiques, la qualité de réponse au traitement d'induction et le profil du patient, le médecin propose une chimiothérapie d'entretien au long cours, ou bien une greffe de cellules souches hématopoïétiques (**Briançon et al., 2010**).

Dans le cas de leucémie aiguë lymphoïde, il existe un risque important de passage de cellules leucémiques dans le système nerveux central. Un traitement préventif est administré à tous les patients pour limiter ce risque. Parallèlement, une radiothérapie de la base du crâne est prescrite et des ponctions lombaires, c'est-à-dire le prélèvement d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien par ponction au niveau de la colonne vertébrale entre les vertèbres, permettent de vérifier régulièrement l'absence de cellules leucémiques au niveau du système nerveux central (**Chen et al., 2005**).

3. Préventions

Le cancer du sang présente des difficultés dans l'établissement d'un diagnostic précoce. En outre, le dépistage systématique est inexistant. La prévention de la leucémie est donc limitée et vise surtout à réduire l'impact des facteurs de risque.

Une prévention de la leucémie difficile à instaurer il est très difficile, voire impossible, de prévenir efficacement l'apparition des leucémies. En effet, on ne sait pas suffisamment de choses sur leurs causes pour pouvoir mettre en place des programmes de prévention. Par ailleurs, certaines leucémies se développent de manière si foudroyante que l'anticipation n'est pas possible et que l'urgence est le traitement.

Néanmoins, il est possible de faire en sorte de limiter certains facteurs de risque connus pour être à l'origine de la leucémie.

Prévenir la leucémie en limitant les facteurs de risque pour prévenir le développement d'une leucémie, il est donc conseillé d'éviter les irradiations (les professionnels doivent correctement se protéger) ; la consommation et l'utilisation de substances cancérigènes (benzène entre autres) tels que les insecticides ou les pesticides.

Il est aussi préférable d'éviter de vivre près d'une station-service (une étude semble indiquer que le fait de vivre à proximité d'une station-service pourrait quadrupler le risque de leucémies aiguës chez les enfants et même multiplier par 7,7 le risque de présenter une leucémie aiguë myéloblastique) et d'éviter de vivre près des lignes à haute tension (même constat que précédemment).

Il est conseillé de consommer des aliments anti-cancer c'est-à-dire beaucoup de fruits, de légumes et de protéines (notamment du glutathion, présent dans la viande et les légumes comme les carottes et les haricots verts) avant une grossesse pour limiter les risques de leucémie de l'enfant.

Ne pas fumer est le meilleur moyen de réduire votre risque de leucémie. Ne commencez pas à fumer. Si vous fumez, demandez de l'aide pour renoncer au tabac. Cesser de fumer réduit votre risque de leucémie.

Certaines études ont démontré que l'embonpoint et l'obésité peuvent faire augmenter votre risque de leucémie. Vous pouvez réduire votre risque en maintenant un poids santé. Bien manger et être physiquement actif peut vous aider à conserver un poids santé (**Frappier-Davignon, 1976**).

Conclusion

Les cancers du sang appelés aussi hémopathies malignes ne naissent pas, comme les autres cancers, dans un organe. Ils sont dus à des anomalies de la moelle osseuse et des cellules du sang, qui favorisent leur prolifération. Ces anomalies peuvent survenir à différents stades de maturation des cellules qui composent le sang (globules rouges, blancs et plaquettes) ; c'est ce qui explique la grande diversité des cancers du sang.

Les leucémies se caractérisent par l'envahissement de la moelle osseuse par une population de cellules, qui passent ensuite dans le sang. La plupart des leucémies se développent au détriment des globules blancs, à différents stades de leur maturation.

Les leucémies peuvent également être myéloïdes ou lymphoïdes, toujours en fonction de la cellule dont elles sont originaires. Les cellules souches myéloïdes engendrent les globules rouges, les plaquettes et certains globules blancs (neutrophiles, éosinophiles, basophiles et monocytes). Les cellules souches lymphoïdes produisent les lymphocytes T et B.

Les leucémies surviennent aussi bien chez les enfants que chez les adultes, mais leur type est fortement dépendant de l'âge.

Les symptômes sont provoqués par un abaissement de la quantité de certaines cellules dans le sang en raison de la prolifération excessive des cellules leucémiques. Une diminution du nombre de globules rouges peut entraîner une anémie, ce qui se traduit par une pâleur excessive et un essoufflement. Le manque de plaquettes peut entraîner des saignements sévères. Quant à la réduction des globules blancs, elle augmente le risque d'infection.

Une prise de sang permettra d'établir un hémogramme précis, c'est-à-dire une évaluation de la quantité et de la qualité des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Si le nombre et/ou l'aspect des cellules sanguines est anormal, une analyse de la composition de la moelle osseuse – un myélogramme - permettra d'établir le diagnostic en déterminant le type de leucémie (myéloïde ou lymphoblastique). Des examens complémentaires par imagerie – IRM, scanners – ne seront prescrits que dans certaines situations pour évaluer l'étendue de la maladie hors du système sanguin : dans le foie, la rate, les ganglions ou d'autres organes.

C'est seulement à ce stade que les onco-hématologues, après concertation avec leurs collègues, peuvent proposer le traitement le mieux adapté à chaque patient.

Le traitement des LAM et des LAL débute par une cure de chimiothérapie dite « d'induction » : elle a pour objectif de détruire toutes les cellules de la moelle osseuse. La conséquence est une période de plusieurs semaines d'aplasie, définie par la disparition des cellules sanguines aussi bien dans la moelle que dans le sang avec pour conséquence la perte transitoire de toute défense immunitaire.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Airlie H. (1999)**- Virginia World Health Organization Classification of neoplastic disease of haematopoietic and lymphoid tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. November 1997. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 :3835-3849 p.
- **Aquino V. (2002)**- Acute myelogenous leukemia. Current problem of Pediatric Adolescence Health Care.; 32:50-58. article
- **Baldi I., Bard D., Barouki R. et Benhamou S. (2008)**-Hémopathies malignes. In : Baldi I, Bard D, Barouki R, Benhamou S, et al, éd. *Cancer et environnement*. Paris: Inserm; 2008. p: 237-312
- **Barrington A., Darby S., Weiss H. et Doll R. (2001)**-100 years of observation on British radiologists: Mortality from cancer and other causes 1897–1997. *The British Journal of Radiology* 2001; 74: 507–519p
- **Bennet C. (2003)**- Cours d'hématologie Faculté de médecine –Tours- 123p
- **Bernardi R., Grisendi S. et Pandolfi P. (2002)**-Modeling hematopoietic malignancies in the mouse and therapeutically implication. *Oncogene*. 21(21): 3445-3458 p.
- **Bousquet M. (2008)**- Identification et caractérisation de nouvelle translocation chromosomique observée dans les hémopathies malignes. *Cancérologie*. Université de Toulouse III- Paul Sabatier. 15-16-21 p.
- **Briançon S., Guérin G. et Sandrin-Berthon B. (2010)**- Les maladies chroniques. *Doc Fr Ads* p, 72, 11-53 p.
- **Broccard N. et Durrer A. (2005)**- Les leucémies d'adultes. *La ligue contre le cancer*. *Atlas de poche hématologie*. Médecine science Flammarion. France. 2-4-6 p.
- **Burke Z., Thowfeequ S. et Peran M. (2007)**- Stem cells in the adult pancreas and liver. *Biochemistry Journal* 404, 169-178 p.
- **Chen Y., Rodrik V. et Foster A. (2005)**-Alternative phospholipase D/mTOR survival signal in human breast cancer cells. *Oncogene*, 24(4), 672-679 p.
- **Christian B. (2007)**- Leucémies aiguës lymphoblastiques Publié le : 20 décembre 3 p.
- **Conter V., Rizzari C., Sala A., Chiesa R. et Citterio M. (2004)**-aBiondi A Ab Acute Lymphoblastic Leukemia Orphanet Encyclopedia Creation date: December 13 p.
- **Cumano A. et Godin I. (2005)**- Un nouveau modèle de production des cellules souches hématopoïétiques intra-embryonnaires. *médecine/sciences*, 21(5), 465-467 p.
- **Disperati P., Suarez-Saiz F. et Khoury H. (2006)**-Prognostic Factors in Cancer. (3rd Edition). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. 42: pp. 291-300.

Références bibliographiques

- **Domini k ., Pamela M., Mandel J. et Kelsh M.(2006)-** Meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occupational Medicine* 2006; 56: 485-493. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology*; 10: 481-487p.
- **Flandrin G. (2001)-** La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes Hémopathies myéloïdes. *Hématologie*, 7(2), 136-41p.
- **Flory A.(2006)-** Les leucémies aiguës. *L'essentiel médical de poche* ; 2^{ème} Edition: 401-405p.
- **François A. et Philippe G. (2001)-**Les leucémies aiguës. *L'essentiel médical de poche* ; 2^{ème} Edition: 401-405p.
- **Frappier-Davignon L. (1976).** Le bcg et la prévention de la leucémie chez l'animal et l'homme. *La vie médicale du Canada français*, 5, 26-34.
- **Gal M. (2010)-** Du processus physiologique à la prise en charge du patient comprendre une situation clinique par l'anatomie physiologique. *Estem*. Paris. 422 p.
- **Gajewski J. (1989)-**Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome. *Journal of ClinicalOncology*, 7(11), 1637-1645 p.
- **Haferlach T., Kern W., Schnittger S. et Schoch C. (2005)-**Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol* ; 56 :223-34p.
- **Huguet F. et Récher C. (2011)-** Leucémies aiguës de l'adulte *Hématologie*, 17(3), 203-224.
- **Lanz S.(2011)-** Les leucémies de l'adulte. *Ligue suisse contre le cancer*. 42 p.
- **Lazarus M. et Richards S. (2006)-** Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108: 465-472p.
- **Lewis B. et Silverman D. (2007)-**Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1070–1073p.article
- **Liesner RJ. et Goldstone AH. (2001)-**Clinical haematology: the acute leukaemias. *Br Med J* 2001; 314: 733-743p
- **Lydvine R. (2010)-** Epédimiologie des leucémies aiguës de patients Dromois et Drdechois diagnostiques au centre hospitalier de valence article 88p
- **Marieb E. (2008)-** Biologie humain principes d'anatomie et de physiologie.

Références bibliographiques

Nouveaux Horizons. Canada. 24-173-174-368-374-383-511p.

- **Mauvieux L., Lessard M. et Lioure B. (2010)**-Leucémies aiguës. Cours de l'université médicale virtuelle francophone, Disponible sur : umvf.uninantes.fr/hematologie/poly-hematologie.pdf ; 162p.
- **Merle-Béral H. et Garff-Tavernier M. (2008)**- Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. EMC Hématologie, 13p
- **Michel G. (2011)**- Mycoses invasives au cours du traitement des maladies malignes de l'enfant. Arch Pediatre 18p
- **Moschoi-Bodisteanu R. (2018)**- Étude des mécanismes de chimiorésistance médiés par le microenvironnement de la moelle osseuse dans la Leucémie Aiguë Myéloïde. Mise en évidence d'un transfert de mitochondries actives des cellules stromales vers les blastes leucémiques (Doctoral dissertation, Côte d'Azur ; 222p
- **Mullighan CG. et Downing JR. (2009)**- Genome-wide profiling of genetical terations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. 1209p.
- **Ogawa M. (1981)**- Review article Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 81:2844 2853,10p
- **Ouedraogo RC. (2008)**- leucémies aiguës de l'enfant en milieu hospitalier pédiatrique dans la ville d'Ouagadougou : étude rétrospective sur dix ans. Thèse d'Ouagadougou, 128p
- **Parely Y. (2011)**- Cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent .in pédiatrie (pp.419-426)ouvrage.
- **Passegué E., Jamieson CH., Ailles E. et Weissman L. (2003)**-Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics?. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(suppl 1), 11842-11849p.
- **Perillat F. (2001)**- Cancer Causes Control 2001 article universitaire; 12: 935-41p
- **Porcu P., Cripe LD., Bhatia S., Danielson C. et Orazi A. (2000)**-Hyper leukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. LeukLymphoma 1-18p.
- **Sainty D. (2006)**- Leucémie aiguë lymphoïde. Hématologie clinique et biologique ouvrage.148-64 p
- **Sainty D. (2009)**- AURORE TOUZART « Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de l'adulte » Communication ,

sessions SFBC d'onco hématologie, lors des Journées internationales de biologie, Paris novembre 225p

- **Schiffer CA. (2002)**- Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Encyclopedia of Cancer, Second Edition (Elsevier Science USA) 2002; 1:10p.
- **Sébahoun G. (2006)**- leucémies aiguës. Hématologie clinique et biologique ; 2^{ème} édition. 20-55p
- **Valensi F.(2003)**-Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé, Encyclopédie Médico-Chirurgicale 13-018-G-05p
- **Vardiman JW., Thiele J., Arber DA., Brunning RD., Borowitz MJ.et Porwit A. (2009)**- The revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloidneoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul30; 114(5):937–51p.
- **Vaubourdolle M. (2007)**- Biochimie hématologie. Wolters Kluwer (Moniteur) France. 3^{ème} édition. 942-928-932 p.
- **Wartenberg D., Groves F.et Adelman A. (2008)**- Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. New York: Springer; 2008. p: 77-93.
- **Weinberg O., Seetharam M. et Ren K . (2009)**- 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 p article
- **Weissman L., Anderson D. et Gage F. (2001)**-Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. Annualre view of cell and developmentalbiology, 17(1), 387-403.

Résumé

Les leucémies aiguës sont des cancers du sang développés à partir de cellules de la moelle osseuse, est une forme de cancer qui touche les cellules de la moelle osseuse, où sont produits les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs. Ce sont des maladies qui engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées. On distingue deux grands types de leucémies aiguës en fonction du type de cellules sanguines touchées : La leucémie aiguë myéloïde (LAM) et la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Parfois cependant on retrouve des contextes susceptibles d'avoir favorisé l'apparition de ces maladies : le contact avec certains produits chimiques; des cures de chimiothérapie ou une irradiation du corps, qui sont des situations connues pour favoriser la survenue de leucémie aiguë; des prédispositions génétiques; des maladies rares ou encore des maladies hématologiques préexistantes sont également des situations à risque de développer une leucémie aiguë. La leucémie aiguë est souvent découverte devant la persistance de signes généraux : fatigue, fièvre, infections répétées. Le traitement est personnalisé en fonction du type de leucémie et du stade évolutif des traitements intensifs, le traitement de la LAM est personnalisé selon différents paramètres : Un traitement immédiat, en urgence, est nécessaire pour les patients se présentant avec un taux de globules blancs extrêmement élevée (leucostase) ou avec une LAP.

La chimiothérapie administrée en présence d'une LAM est généralement classée en deux catégories en fonction du degré d'intensité : Chimiothérapie intensive, Chimiothérapie non intensive. La leucémie et son traitement peuvent causer d'importants effets secondaires, parmi les quels diarrhée, nausée, vomissement, chute de cheveux, manque d'énergie, perte d'appétit, perte d'intérêt sexuel et infections sévères.

Mot-clé : leucémie, myéloblastique, lymphoblastique, chimiothérapie.

Abstract

Acute leukaemias are blood cancers that develop from bone marrow cells, a form of cancer that affects the cells of the bone marrow, where red blood cells, platelets and white blood cells are produced. These are diseases that are rapidly life-threatening if left untreated. There are two main types of acute leukaemia, depending on the type of blood cells affected: acute myeloid leukaemia (AML) and acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Sometimes, however, there are contexts likely to have favoured the appearance of these diseases: contact with certain chemical products; chemotherapy or irradiation of the body, which are situations known to favour the occurrence of acute leukaemia; genetic predisposition; rare diseases or pre-existing haematological diseases are also situations at risk of developing acute leukaemia. Acute leukaemia is often discovered when general signs persist: fatigue, fever, repeated infections. Treatment is personalised according to the type of leukaemia and the stage of development of the intensive treatments, the treatment of AML is personalised according to different parameters: Immediate, emergency treatment is necessary for patients presenting with an extremely high white blood cell count (leukostasis) or with APL. Chemotherapy for AML is generally classified into two categories according to the degree of intensity: Intensive chemotherapy, Non-intensive chemotherapy. Leukaemia and its treatment can cause significant side effects, including diarrhoea, nausea, vomiting, hair loss, lack of energy, loss of appetite, loss of sexual interest and severe infections.

Keyword: leukaemia, myeloblastic, lymphoblastic, chemotherapy.