

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERRI
FACULTE DE MEDECINE
TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X·@·:EX C://:A ·X C·A·GO

N° D'ORDRE : /FM/DP/2017

Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu

Le : 10 Juillet 2017

Thème

Etude descriptive des facteurs pronostiques des leucémies aiguës de l'adulte diagnostiquées au laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi-Ouzou

Réalisé par :

Belkacem Souâd

Bestani Meriem

Encadré par :

Dr. KESSAL.F MAHU UMMTO

Co-promotrice :

Dr Ouzid. S

Assistante

CHU Tizi-Ouzou

Membres de jury:

Dr. SISMAIL. N

MAHU

UMMTO

Présidente

Dr. HADJ ARAB. D

Assistante

CHU Tizi-Ouzou

Examinatrice

Année Universitaire : 2016/2017

Remerciements

En tout premier lieu, on remercie le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

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

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Aux membres du jury :

Le DR Si Smail Maitre assistante en hémobiochimie et transfusion à l'UMMTO et au CHU Tizi Ouzou :

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de mémoire malgré vos multiples sollicitations. Veuillez accepter le témoignage de notre gratitude et de notre haute considération.

Le DR HADJARAB, Assistante en hémobiochimie et transfusion au CHU de Tizi Ouzou :

Vous nous faites un grand honneur en acceptant d'être là ce jour, pour juger notre travail malgré vos multiples occupations.

A notre Co-promotrice DR Ouzid. S Assistante en hémobiochimie et transfusion au CHU de Tizi Ouzou :

Vous nous avez guidées tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

On n'oublie pas d'associer à nos remerciements tout le personnel du laboratoire d'hémobiochimie et du service d'hématologie, pour leur gentillesse et leur bon accueil.

Nous tenons enfin à remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

On dédie ce travail :

À NOS TRÈS CHERS PARENTS :

Vous nous avez donné, le meilleur de vous. On exprime envers vous amour, respect, reconnaissance et dévouement inconditionnels.

À nos chers époux Amari Ismail et Harouz Smail :

Les mots nous manquent aujourd'hui pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour l'accomplissement de ce travail.

À tous ceux qui nous sont chers et proches, à nos familles, à nos belles familles et à toutes les amies que nous aimons beaucoup

Spéciale dédicace et pensée pour toutes ces personnes qui se battent tous les jours contre le cancer.

Pensées lumineuses pour vous ainsi que pour tous vos proches, qui se battent à vos côtés

Meriem et Souâd



HOMMAGE A NOTRE COPROMOTEUR



A l'âme de Dr DRIF. A :

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour nous aider. Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous. Vous avez fourni beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard. Vous n'avez jamais cessé de nous encourager. Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix,

Vous représentez pour vos malades le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de les encourager et de prier pour eux. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de leur donner. Vous avez fait plus qu'un médecin puisse faire pour que vos malades soient à l'aise, vous avez toujours été à leur disposition. On vous dédie ce travail en témoignage de notre profond amour.

« Médecin Exemplaire » . : On vous aime et on implore le tout puissant pour qu'il vous accorde la meilleure place au paradis.

Table des matières

	Pages
Remerciements	
Dédicaces	
Hommage	
Listes des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale et objectifs du travail	01
Partie 1: Revue de la littérature	
Chapitre I: Généralités sur les Leucémies aiguës	
1. Historique	04
2. Epidémiologie des leucémies aiguës chez l'adulte	05
2.1. Epidémiologie descriptive	05
2.2. Epidémiologie des LA en Algérie.....	06
2.3. Epidémiologie analytique.....	06
2.4. Agents leucémogènes	07
2.5. Facteurs de risques professionnels.....	07
2.6. Facteurs domestiques et environnementaux	08
3. Physiopathologie	08
3.1. Rappel sur l'hématopoïèse.....	08
3.2. Régulation de l'hématopoïèse	10
3.3. Leucémogénèse	12
3.4. Les propriétés des cellules leucémiques.....	12
3.5. Les anomalies cytogénétiques	13
Chapitre II : Diagnostic des leucémies aiguës	
1. Aspects cliniques des leucémies aiguës.....	15
1.1. Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse.....	15
1.2. Signes en rapport avec le syndrome tumoral.....	16
1.3. Complications.....	17
2. Explorations paracliniques.....	18
2.1. Examens biologiques à visée diagnostique	18
2.2. Les examens complémentaires permettant de typer et de classer la LA.....	20
2.3. Examens biologiques à visée pronostique.....	22
2.4. Bilan d'extension.....	23
2.5. Bilan de retentissement.....	23
3. Diagnostic différentiel	24
Chapitre III : Classification des leucémies aiguës	
1. Classification des LAM.....	25
1.1. Classification cytologique du FAB	25
1.2. Classification d'European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL).....	27
1.3. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	28
2. La classification des LAL.....	29
2.1. La classification morphologique	29
2.2. La classification immunologique selon « EGIL ».....	30
2.3 la nouvelle classification de l'OMS.....	31
3. Leucémies Aiguës de Lignée Ambiguë	32
3.1. LA indifférenciée (AUL).....	32

3.2. LA biphénotypique (LAB)	32
Chapitre IV : Pronostic des leucémies aiguës chez l'adulte	
1. Facteurs pronostiques des LAL	34
2. Facteurs pronostiques des LAM	37
Chapitre V : Traitement des leucémies aiguës	
1. Traitement des LAM.....	39
1.1. Traitement du patient de moins de 60 ans.....	39
1.2. Traitement du patient de plus de 60 ans.....	40
2. Traitement des LAL	41
2.1. Prise en charge des adultes jeunes (< 60 ans) atteints de LAL Ph	41
2.2. Traitements des adultes jeunes (< 60 ans) atteints de LALPh +.....	42
2.3. Prise en charge des LAL chez les patients âgés (> 60 ans).....	43
3. Prise en charge des atteintes neuro-méningées.....	44
Partie 2: Etude pratique	
Chapitre I: Patient, Matériel et Méthodes	
1. Rappel des Objectifs.....	45
2. Patients	45
3. Type de l'étude	45
3.1. Période de l'étude	46
3.2. Critères d'inclusion	46
3.3. Critères d'exclusion.....	46
3.4. Lieu de l'étude	46
3.5. Echantillonnage.....	47
4. Méthodologie de travail	47
4.1. Examens cytologiques et cytochimiques	47
4.2. Immunophénotypage.....	47
5. Les paramètres d'intérêt de notre étude au diagnostic.....	48
5.1. L'aspect épidémiologique	48
5.2. Caractéristiques clinico-biologiques	48
6. Considérations éthiques	48
7. La saisie et l'analyse statistique des données.....	49
8. Définition des termes statistiques.....	49
Chapitre II : Résultats et commentaires	
1. Les aspects épidémiologiques	51
1.1. Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude par année du diagnostic	51
1.2. Distribution de la population d'étude selon les tranches d'âge.....	52
1.3. Distribution des patients de la population d'étude selon le sexe.....	53
1.4. Distribution de la population d'étude selon l'âge et le sexe	54
1.5. Distribution de la population d'étude selon le type de LA.....	55
1.6. Distribution de la population d'étude selon l'âge et le type de la LA.....	56
1.7. Distribution de la population de notre étude selon le lieu de résidence.....	57
2. Les aspects cliniques au diagnostic de la LA	58
2.1. Les Adénopathies périphériques (ADP).....	58
2.2. Splénomégalie (SPMG)	59
2.3. Hépatomégalie (HPMG)	59
3. Analyse des données biologiques.....	60
3. 1. Etude des données hémato-biologiques	60
3.1.1. Le taux d'hémoglobine (Hb) au diagnostic de la LA.....	60

3.1.2. Taux de globules blancs au diagnostic de la LA (GB).....	61
3.1.3. Taux de plaquettes au diagnostic de la LA.....	62
3.2. Etude cytomorphologique et classification FAB des cas de LA.....	63
3.2.1. Etude du frottis sanguin coloré au MGG.....	63
3.2.2. Médullogramme	63
3.2.3. Classification FAB des cas de LA.....	64
3.3. Etude immunophénotypique des cas de LA de notre population d'étude.....	65
3.3.1. Classification des cas de LAM selon les critères EGIL.....	65
3.3.2. Classification des cas LAL selon les critères EGIL.....	66
3.3.3. Sous-classification des cas de LAL B et T selon les critères EGIL.....	66
3.3.4. Etude de la fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques des LA diagnostiqués dans la population d'étude	67
3.3.5. Recherche des marqueurs aberrants.....	69
3.3.6. Répartition des LA biphénotypiques (LAB)	69
4. Etude descriptive des facteurs pronostiques de la population étudiée	70
4.1. Les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAL de notre série d'étude.....	70
4.2. Les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAM de notre série d'étude.....	71
4.3. Etude de la survie globale (OS) des patients de la population d'étude inclus dans les protocoles thérapeutiques en fonction des facteurs pronostiques	72
4.3.1. Etude de la survie globale de l'ensemble des cas de LA de notre série d'étude	72
4.3.2. Etude de la survie globale de l'ensemble des cas de LA en fonction du sexe	73
4.3.3. Etude de la survie globale de la population d'étude en fonction de l'âge.....	74
4.3.4. Etude de la survie globale de l'ensemble des cas de LA en fonction du type de LA	75
4.3.5. Etude de la survie globale des cas de LA en fonction de la présence ou non du syndrome Tumoral.....	76
4.3.6. Etude de la survie globale de la population d'étude en fonction du taux de globules blancs.....	77
4.4. Etude de la survie globale des LA en fonction de l'expression de certains marqueurs antigéniques à l'immunophénotypage par CMF.....	78
4.4.1. Etude de la survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD38.....	78
4.4.2. Etude de la survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD34.....	79
4.5. Etude de la survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression de certains marqueurs antigéniques à l'immunophénotypage par CMF	80
4.5.1. Etude de la survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD13.....	80
4.5.2. Etude de la survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD64.....	81
4.5.3. Etude de la survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD117.....	82
4.6. Etude de la survie globale des cas de LAL B en fonction de l'expression du marqueur antigénique CD10 à l'immunophénotypage par CMF	83
4.7. Etude de la survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression de certains marqueurs antigéniques à l'immunophénotypage par CMF	84
4.7.1. Etude de la survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non	

du CD2.....	84
4.7.2. Etude de la survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD3s	85
5. Evaluation de la réponse thérapeutique par chimiothérapie.....	86
5.1. Résultats de la réponse au traitement de chimiothérapie.....	86
5.2. Résultats globaux de la réponse thérapeutique jusqu'à la date point.....	89
Chapitre III : Discussion	
1. Biais et limites de l'étude	90
2. Comparaison des principaux résultats.....	90
2.1. Analyse des aspects épidémiologiques	90
2.2. Les manifestations cliniques prédominantes.....	91
2.3. Analyse des données biologiques	92
3. Survie globale des LA.....	96
Conclusion et recommandations	97
Bibliographie	
Annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

A7 : Aracytine pendant 7 jours

ABL: Abelson

AcM: Anticorps Monoclonaux

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ADP: Adénopathies

AHD : Aracytine à Haute Dose

AML-1 : Mastermind Like Protein 1

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès De Blastes

ARS : Anémie Réfractaire Sidéroblastique

ATRA: Acide Tout-Transrétinoïque

AUL : Leucémie Aiguë Indifférenciée

BCR: Breakpoint Cluster Region

C: intracytoplasmique

CBF : Core Binding Factor Alpha

CBF β : Core Binding Factor Beta

CD: Cluster de Différenciation

C/EBPA: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha

CFU-B: Colony Forming Unit-Basophiles

CFU-Eo: Colony Forming Unit-Eosinophiles

CFU-G: Colony Forming Unit- Granulocytes

CFU-GEMM: Colony Forming Unit- Granulocytes-Erythroblastes-Mégacaryocytes-Monocytes

CFU-GM: Colony Forming Unit- Granulo-Macrophagique

CFU-M: Colony Forming Unit-Macrophages

CFU-Mk: Colony Forming Unit-Megacaryocytes

CGR: Concentré de Globule Rouge

CHU : Centre Hospitalo Universitaire

CIVD: Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

CMF: Cytométrie En Flux

CPS: Concentré plaquettaire standard

CSH: Cellules souches hématopoïétiques

DC: difficile à classer

EBP α : enhancer-binding protein

EBV: virus d'Epstein Barr

ECBU: Examen cytobactériologique des urines

ECD: R- Phycoérythrine Texas Red - X

EDTA: Ethylène-diamine-tétra-acétique

EGIL: European Group for the Immunological Characterization of Leukemias

ELN : European Leukemia Net

Eo : Eosinophile

Epo: Erythropoïétine

EWALL : European Working Group On Adult ALL

FAB: Franco-Américano- Britannique

FITC: Isothiocyanate De Fluorescéine

FL : Fluorochrome

FLT3 : FMS-Like Tyrosine Kinase 3

FSH: Facteurs De Croissance Hématopoïétiques

FT: facteurs de transcription

g/dl: gramme par décilitre

G/L: Giga par litre

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor

g/m² : Grammes par Mètre-Carré

GATA-2 : GATA Binding Protein 2

GB : Globule Blanc

GGT: Gamma-Glutamyl Transpeptidase

GM-CSF: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

GMALL : German Study Group On Adult ALL

GRALL : Protocole de Chimiothérapie de LAL

GRAAPH : Protocole de Chimiothérapie de LAL-Phi +

H/F : Sex-Ratio Hommes/Femmes

H2O2: Peroxyde d'hydrogène

Hb: Hémoglobine
HBs : Protéine De Surface Du Virus De l'Hépatite B
HCV: Hepatitis C Virus
HLA: Human Leukocyte Antigen
HPMG: Hépatomégalie
IC: Intervalle de Confiance
Ig : Immunoglobulines
IKAROS : gène IKZF1
IL-3: Interleukine 3
MGG: May Grunwald Giemsa
MIP 1: Macrophage-Inflammatory Protein 1
MLL: Mixed-Lineage Leukemia
Mo: Monocyte
IL-5: Interleukine 5
Inv: Inversion
IP: Immunophénotypage
ITK : Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase
LA: Leucémie Aiguë
LAB: Leucémie Aiguë Biphénotypique
LAL: Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAL-B : Leucémie Aiguë Lymphoblastique de la lignée B
LAL-T : Leucémie Aiguë Lymphoblastique de la lignée T
LAL-Ph - : Leucémie Aiguë Lymphoblastique Philadelphie Négative
LAL-Ph + : Leucémie Aiguë Lymphoblastique Philadelphie Positive
LAM: Leucémie Aiguë Myéloïde
LCR: Liquide Céphalorachidien
LCS : Liquide Cérébro Spinal
LDH: Lactate Déhydrogénase
LMO1/2: LIM Only Protein
Ly: Lymphocyte
mg/m² : Milligrammes Par Mètre- Carré

M-C SF: Macrophage Colony Stimulating Factor
MDR : Multi Drug Resistance
MO: Moelle Osseuse
MPAL: Mixed-Phenotype Acute Leukemia
MPO: Myéloperoxydase
MR: Maladie Résiduelle
MYC : Proto Oncogène
NaF: Fluorure De Sodium
NASDA: Naphtol ASD Acétate
NCI: National Cancer Institute
NK: Naturel Killer
NOTCH1 : Transmembrane Protein 1
NPM 1 : Nucleophosmine 1
NS: Noir Soudan
OMS: Organisation Mondiale De Santé
OR : Odd Ratio
OS: Survie Globale
P : Seuil d'erreur
PC5: R- Phycoerythrine 5.1
PCM : Pâleur Cutané-Muqueuse
PCR : Polymerase Chain Reaction
PDF: Produits de Dégradation De Fibrine
PE: R-Phycoérythrine
PEC: Prise En Charge
Ph : Chromosome Philadelphie
PML: Promyelocytic Leukemia
PNN: Polynucléaire Neutrophile
R3 : Rubidomycine pendant 3 jours
RAA: Rhumatisme Articulaires Aigu
RARA: Récepteur Alpha De L'acide Rétinoïque
RARE-Care : Surveillance Of Rare Cancers In Europe

RC: Rémission Complète
RQ-PCR: Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR: Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
RUNX1: Runtrelated Transcription Factor 1
S: Surface
SCF : Stem Cell Factor
SCL : Stem Cell Leukemia
Sd : Syndrome Tumoral
SIg: Immunoglobuline de Surface
SIgM: Immunoglobuline M de Surface
SMD : Syndromes Myélodysplasiques
SNC : Système Nerveux Central
SPMG: Splénomégalie
t: Translocation
TCA: Temps de céphaline activée
TCL1: T-Cell Leukemia/Lymphoma Protein 1
TCR: T Cell Receptor
TDT : Terminal Desoxyribonucleotidyl Transferase
TGF: Transforming Growth Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor
Tpo: Thrombopoïétine
TQ: Temps de Quick
VEGF: Vascular Endothelium Growth Factor
VIH: Human Immunodeficiency Virus
WT-1: Wilms Tumor gene 1
%: Pourcentage

Liste des figures

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

Figure 02: Propriétés des cellules cancéreuses

Figure 03 : Différents aspects de blastes circulants

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

Figure 05: Leucémie aiguë lymphoblastique de type2 (LAL2 selon FAB)

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

Figure 07: Représentation graphique de la population d'étude selon l'année du diagnostic

Figure 08: Représentation graphique de la population d'étude selon les tranches d'âge

Figure 09: Représentation graphique de la population d'étude selon le sexe

Figure 10 : Représentation pyramidale de la population d'étude selon l'âge et le sexe

Figure 11 : Représentation graphique de la population d'étude selon le type de LA

Figure 12 : Représentation graphique de la population d'étude selon les tranches d'âge et le type de LA

Figure 13 : Représentation graphique de la population d'étude selon le lieu de résidence

Figure 14 : Répartition graphique de la population d'étude selon la présence ou l'absence des adénopathies périphériques

Figure 15 : Répartition graphique de la population d'étude selon la présence ou l'absence d'une splénomégalie

Figure 16 : Répartition graphique de la population d'étude selon la présence ou l'absence d'une hépatomégalie

Figure 17 : Représentation graphique de la population d'étude en fonction du taux d'hémoglobine

Figure 18 : Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de GB au diagnostic

Figure 19 : Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de plaquettes au diagnostic

Figure 20 : Répartition graphique de la population d'étude selon l'existence ou non d'une blastose sanguine

Figure 21 : Répartition graphique des cas de LA colligés au cours de notre étude selon la classification FAB

Figure 22 : Représentation graphique des sous classes des cas de LAM selon EGIL

Figure 23 : Représentation graphique de la répartition des types de LAL selon EGIL

Figure 24 : Représentation graphique de la répartition des sous-groupes de LAL B selon les critères EGIL

Figure 25 : Représentation graphique de la répartition des sous-groupes de LAL T selon les critères EGIL

Figure 26 : Fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques dans la LAM

Figure 27: Fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques dans les LAL B

Figure 28: Fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques dans la LAL T

Figure 29: Représentation graphique des principaux facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAL de notre population d'étude

Figure 30 : Représentation graphique des principaux facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAM de notre population d'étude

Figure 31 : Courbe de survie globale de notre population d'étude

Figure 32 : Courbe de survie globale des LA en fonction du sexe

Figure 33 : Courbe de survie globale de la LA en fonction de l'âge

Figure 34 : Courbe de survie globale de la population d'étude en fonction du type de la LA

Figure 35 : Courbe de survie globale des LA en fonction de la présence ou non du syndrome tumoral

Figure 36 : Courbe de survie globale de la population de notre série d'étude en fonction du taux initial des globules blancs

Figure 37 : Courbe de survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD38

Figure 38 : Courbe de survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD34

Figure 39: Courbe de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD13

Figure 40 : Courbe de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD64

Figure 41 : Courbe de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD117

Figure 42 : Courbe de survie globale des cas de LAL B en fonction de l'expression ou non du CD10

Figure 43 : Courbe de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD 2

Figure 44 : Courbe de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD3s

Figure 45 : Représentation graphique du taux du suivi thérapeutique de notre population d'étude au cours de chaque étape de traitement

Liste des tableaux

- Tableau 01** : Système de score de l'EGIL pour les leucémies aiguës
- Tableau 02** : Classification de l'OMS 2008 des leucémies aiguës myéloïdes
- Tableau 03** : Classification immunophénotypique des LAL B selon EGIL
- Tableau 04** : Classification immunophénotypique des LALT selon EGIL
- Tableau 05** : Classification OMS 2008 (Néoplasies à précurseurs lymphoïdes)
- Tableau 06** : Classification OMS 2008 ; leucémies aiguës de lignée ambiguë
- Tableau 07** : Classification OMS 2008 ; leucémies aiguës de phénotype mixte
- Tableau 08** : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude par tranches d'âge
- Tableau 09** : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon l'âge et le sexe
- Tableau 10** : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon le type de LA
- Tableau 11** : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon l'âge et le type de LA
- Tableau 12** : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon la présence ou non du syndrome tumoral
- Tableau 13** : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon le taux de globules blancs
- Tableau 14** : Classification FAB des cas de LA colligés au cours de notre étude
- Tableau 15** : Distribution des cas de LAM selon la classification EGIL
- Tableau 16** : Les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAL de notre série d'étude
- Tableau 17** : les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAM de notre série d'étude
- Tableau 18** : Nombre de patients décédés et vivants
- Tableau 19** : Taux de survie globale de la population d'étude en fonction du sexe
- Tableau 20** : Taux de survie globale de la population d'étude en fonction de l'âge
- Tableau 21** : Pourcentage de survie globale de la population d'étude en fonction du type de LA
- Tableau 22** : Taux de survie globale des cas de LA en fonction de la présence ou non du syndrome tumoral
- Tableau 23** : Taux de survie globale des cas de LA en fonction du taux initial de globules blancs
- Tableau 24** : Taux de survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD38

Tableau 25 : Taux de survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD34

Tableau 26: Taux de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD13

Tableau 27 : Taux de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD64

Tableau 28 : Taux de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD117

Tableau 29 : Taux de survie globale des cas de LAL B en fonction de l'expression ou non du CD10

Tableau 30 : Taux de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD2

Tableau 31 : Taux de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD3s

Tableau 32 : Résultats globaux de la réponse thérapeutique jusqu'à la date point

Tableau 33 : Comparaison des cas de LA diagnostiquées dans notre population d'étude avec celle de Oukid à Blida

Tableau 34 : Comparaison de la fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques des cas de LAL diagnostiquées dans notre population d'étude avec celle de Oukid à Blida

Tableau 35 : Comparaison de la fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques des cas de LAM diagnostiquées dans notre population d'étude avec celle de Oukid à Blida

Tableau 36 : Comparaison de la survie globale en fonction du type de LA dans notre population d'étude et celle de Xavier Troussard en France

Introduction générale et objectifs du travail

Introduction générale et objectifs du travail

Nous nous intéresserons au cours de ce travail à un type particulier de cancer de l'adulte : **la leucémie aiguë (LA)** ; elle se définit comme une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « blastes » [1]. Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes. [2]

Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie, et leurs conséquences cliniques. Elle représente un groupe hétérogène de maladies différant par leur présentation clinique, leur origine cellulaire et par les mécanismes moléculaires impliqués dans leur pathogénèse. [3]

Les LA sont des maladies relativement rares, avec un taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 45,9 cas par million d'habitant. [4]

Elles ne représentent que 10 à 15 % des hémopathies malignes. Il en existe deux grands types : les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) qui sont de loin les plus fréquentes (80 à 85%) et les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) qui sont moins fréquentes (15 à 20% des cas de LA de l'adulte). [5]

Le diagnostic des leucémies aiguës est basé sur la simple étude cytomorphologique et cytochimique selon la classification du groupe Franco-Américano-Britannique (FAB) qui reste déterminante pour la caractérisation des leucémies aiguës. L'étude du phénotype immunologique, l'examen cytogénétique et moléculaire sont des compléments indispensables pour confirmer le diagnostic et apprécier le pronostic de LA.

Actuellement, sur le plan thérapeutique la LA est remarquable par la grande sensibilité à la chimiothérapie anticancéreuse qui procure des rémissions complètes et prolongées. Cependant l'utilisation des protocoles modernes basés sur la polychimiothérapie assurant la survie prolongée aux patients des pays développés, relève d'une grande patience et rigueur. Pour nos cliniciens souvent confrontés au manque et/ou à la cherté des anticancéreux, les cas de décès sont plus constatés.

Problématique du travail

Une meilleure caractérisation des LA fondée sur des caractéristiques morphologiques, cytochimiques, immunophénotypiques et génétiques (cytogénétiques et moléculaires) des blastes a abouti à la classification OMS des LA. Associée aux antécédents cliniques, elle permet de définir des entités plus précises que la classification FAB classique et d'apporter des éléments pronostiques.

Dans le passé compte tenu de notre contexte d'exercice, le diagnostic de la LA se basait uniquement sur un hémogramme complet avec une lecture minutieuse des frottis de sang et de moelle complétée par des réactions cytochimiques permettent encore le classement de la plupart des LA. Cependant, l'étude d'autres marqueurs cytogénétiques, immunologiques et moléculaires, est devenue nécessaire pour confirmer le diagnostic des LA et pour identifier des LA d'aspect atypique.

La classification OMS nouvellement proposée utilise une combinaison de l'ensemble de ces approches, prenant en considération leur capacité à définir des entités biologiques qui, avec l'âge et les anomalies de l'hémogramme, permettent de définir le schéma thérapeutique et les éléments utiles au pronostic. Actuellement, pour une meilleure évaluation pronostic nous avons introduit l'immunophénotypage (IP) par cytométrie en flux (CF), cela est d'ailleurs conforme aux recommandations de l'European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).

Pour mettre au point cette réflexion et selon nos moyens diagnostics, nous nous proposons d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des leucémies aiguës chez l'adulte afin de définir les facteurs pronostiques les plus discriminants.

A cet effet, nous avons répertorié les patients diagnostiqués au laboratoire d'hémobiologie de juillet 2012 à décembre 2016 ayant été hospitalisés et suivis au service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire « CHU » de Tizi Ouzou.

Introduction générale et objectifs du travail

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

Objectif principal

Décrire les principaux facteurs pronostiques des leucémies aiguës de *Novo* diagnostiquées au laboratoire d'hémodiologie de juillet 2012 au 31 décembre 2016 chez des patients adultes pris en charge au service d'hématologie du CHU Tizi-Ouzou.

Objectifs secondaires

- Décrire le profil épidémiologique de la population d'étude diagnostiquée au laboratoire d'hémodiologie du juillet 2012 au 31 décembre 2016 ;
- Déterminer les différents types de leucémies aiguës diagnostiquées ;
- Evaluer la réponse thérapeutique et estimer la survie globale des sujets ayant une leucémie aiguë et suivis au service d'hématologie adulte du CHU de Tizi Ouzou.

Partie 1

Revue de la littérature

Chapitre I: Généralités sur les leucémies aiguës

« Le succès n'est pas un but, mais un
moyen de viser plus haut »

Albert Einstein.

1. Historique (Annexe I)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1995 : L'European group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) propose la **classification immunophénotypique**. La classification EGIL a permis de standardiser les critères de définition d'une leucémie myéloïde, lymphoïde de lignée T ou B et biphénotypique. [9]

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

2. Epidémiologie des leucémies aiguës chez l'adulte

2.1. Epidémiologie descriptive

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

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

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

2.1.1. Les leucémies aiguës myéloïdes

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

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

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

2.1.2. Les leucémies aiguës lymphoblastiques

Les LAL sont nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte. [17] [18]
Il faut distinguer les LAL de la lignée B de celles de la lignée T.

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

2.2. Epidémiologie des LA en Algérie

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

2.3. Epidémiologie analytique

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

Les principaux facteurs de risques de LA sont :

2.3.1. Facteurs héréditaires

✚ Déficits congénitaux

Les patients ayant une neurofibromatose ont une prédisposition au développement de certains cancers, notamment les tumeurs du système nerveux central et les LAM apparaissent dans la deuxième décennie de la vie. [22]

✚ Instabilité chromosomique

Les patients atteints ont un risque élevé de développer une LAM. Les cellules des malades présentent des aberrations et des cassures chromosomiques spontanées ainsi que des anomalies du cycle cellulaire. [20]

2.3.2. Facteurs acquis [20] [21]

✚ Les syndromes myéloprolifératifs (SMP)

- Les leucémies myéloïdes chroniques se transforment en l'absence de traitement en LAM ou plus rarement LAL. C'est l'évolution naturelle de la maladie, après un délai variable de 3 à 5 ans ;
- La maladie de Vaquez a un taux de transformation en leucémie aiguë de 15 à 20 %.

✚ Syndromes myélodysplasiques (SMD)

- Dans l'anémie réfractaire sidéroblastique (ARS), les transformations en LA sont de l'ordre de 10 à 15% ;
- Les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), définies par la présence de plus de 5 % et de moins de 20 % de blastes dans la moelle, ont un taux de transformation en leucémie aiguë de 30 %.

✚ Autres néoplasies et virus

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

2.4. Agents leucémogènes [23] [24]**2.4.1. Toxiques**

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

2.4.2. Alkylants et inhibiteurs de la topo isomérase II

Les LA développées suite à ces traitements sont pratiquement toujours de type myéloïde ou biphénotypique.

2.4.3. Agents physiques

Les travaux expérimentaux réalisés chez l'animal, ainsi que les accidents survenus chez l'homme exposé à des radiations ionisantes (médecin radiologue, survivants des explosions atomiques, etc...) ont clairement démontré l'effet leucémogène de ces radiations. [24]

2.5. Facteurs de risques professionnels

- Dans l'industrie pétrolière, une étude a montré une association positive pour les LAM parmi les personnes exposées aux produits pétroliers par rapport aux personnes non exposées, (Odd Ratio) OR=2,8 (IC 95% = 1,1-7,3) et cette association augmente en fonction du nombre d'années d'exposition ;

- D'autres professions sont citées comme augmentant le risque de LA tel que les employés de l'industrie de la chaussure et les peintres. Ce risque est probablement dû à une exposition aux solvants (benzène, hydrocarbure aromatique...). [24]

2.6. Facteurs domestiques et environnementaux

Le rôle des champs électromagnétiques et la qualité des eaux de consommation dans la survenue des LA a donné lieu depuis une vingtaine d'années à un grand nombre d'études. Mais cette hypothèse reste controversée car il y a, à peu près autant de publications qui ont montré un lien que de publications n'en ayant trouvé aucun. [22]

3. Physiopathologie

3.1. Rappel sur l'hématopoïèse [25] [26]

3.1.1. Définition

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

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

3.1.2. Etapes de l'hématopoïèse

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse (MO), seules les cellules terminales vont passer dans le sang.

Durant ces périodes, plusieurs événements moléculaires sont observés: hématopoïèse primitive et définitive

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

3.1.3. Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est constituée de deux principaux volets (Myélopoïèse et Lymphopoïèse), elle peut schématiquement définir 4 compartiments cellulaires.

+ Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) totipotentes

Elles sont très rares dans la MO (0.01 à 0.05% des cellules médullaires), elles ne sont pas identifiables morphologiquement. Au niveau membranaire, elles sont caractérisées par la présence de marqueurs immunologiques CD34+, CD33-, CD38-, HLA DR-, Thy1+ et par l'absence de marqueurs de lignées spécifiques.

Les CSH possèdent en effet deux caractéristiques fondamentales : la capacité de différenciation sous l'influence de facteurs de croissance, pour se diviser et s'engager de façon irréversible et la capacité d'auto-renouvellement pour maintenir intact le pool de cellules souches primitives.

+ Les progéniteurs

Ils proviennent de la différenciation irréversible des CSH. Ce seront successivement : des progéniteurs multilignées CFU-GEMM (colonyforming unit- granulocytes-érythroblastés-mégacaryocytes-monocytes) pouvant donner naissance aux diverses cellules myéloïdes ; puis des progéniteurs restreints ou différenciés, pouvant donner naissance à deux lignées comme CFU-GM (pour granulo-macrophagique) ou restreints à une seule lignée comme CFU-G (pour granuleuse), CFU-M (pour macrophagique), CFU-Mk (pour mégacaryocytaire), CFU-Eo (pour éosinophile) et CFU-B (pour basophile).

Ils ne sont pas identifiables morphologiquement, mais acquièrent des marqueurs membranaires immunologiques : CD34+, CD33+, CD38+, et HLA DR.

+ Les précurseurs

Ce sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Il s'agit des myéloblastes qui formeront les polynucléaires, des proérythroblastés desquels découlent les hématies, des mégacaryoblastés donnant les plaquettes, des lymphoblastés qui formeront les lymphocytes et des monoblastés qui formeront les monocytes.

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

✚ Les cellules matures

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

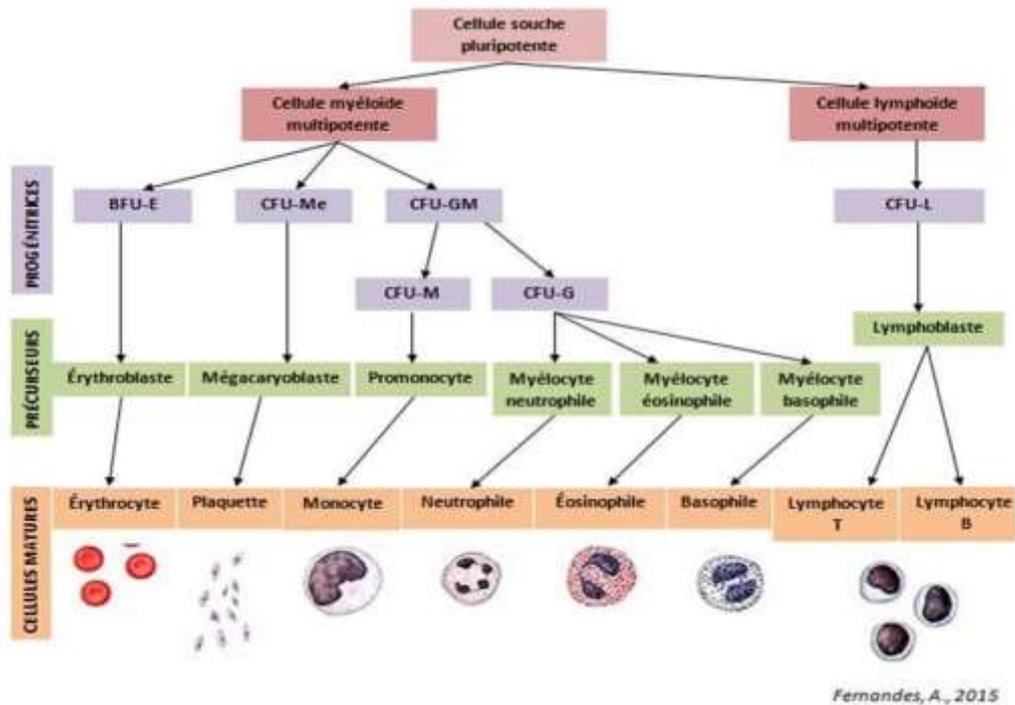


Figure 01 : exemple d'un schéma de l'hématopoïèse [26]

3.2. Régulation de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse doit être parfaitement contrôlée afin que chaque élément figuré du sang soit produit en quantité et en temps voulu.

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

3.2.1. Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH)

✚ Les facteurs multipotents

Ils vont engendrer la prolifération et la différenciation des progéniteurs précoces qui ne sont pas encore engagés dans une lignée donnée (facteurs multipotents):

- Interleukine 3 (IL-3) : elle permet la différenciation des cellules souches totipotentes en progéniteurs [28] ;

- GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor): IL a une activité sur la plupart des progéniteurs et sur les cellules matures des lignées granulomonocytaires et éosinophiles.

Les facteurs restreints

Ils ont une action restreinte à une lignée donnée et sont indispensables pour l'acquisition des caractères de différenciation spécifiques des cellules matures [27]:

- G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) ; facteur actif sur la lignée granuleuse, jusqu'aux cellules matures ;
- M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) ; constitue le facteur de régulation de tout le système des phagocytes mononucléés ;
- Erythropoïétine (Epo) est un FCH qui agit spécifiquement sur la lignée érythroïde pour la production de globules rouges [29] ;
- Thrombopoïétine (Tpo) ; possède les propriétés d'un facteur de croissance stimulant les progéniteurs mégacaryocytaires ;
- Interleukine 5(IL-5) ; entraîne spécifiquement la différenciation des éosinophiles.

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

3.2.2. Les facteurs de transcription (FT) (Annexe II)

Les FT sont des protéines qui se lient à des séquences spécifiques de l'ADN ; ils sont capables de répondre aux stimuli et de réguler l'appareil de transcription de la cellule.

Les FT les plus précoces sont : le SCL, AML-1, GATA-2, Lmo2. Ce sont eux qui vont permettre la formation des CSH, en amorçant les processus d'hématopoïèse primitive. [30] [31]

3.3. Leucémogénèse

Au cours de la LA, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, et qui se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, avec blocage de la différenciation cellulaire, source d'une accumulation de cellules blastiques dans la MO entraînant ainsi une défaillance de l'hématopoïèse normale responsable du tableau clinique révélateur de LA. [32]

La leucémie se développe en règle dans la MO, mais peut également s'étendre au sang ou à d'autres organes non hématopoïétiques (peau, gencives, SNC...) ce qui est responsable du syndrome tumoral (Sd). [33]

L'accumulation des cellules leucémiques ne provient pas seulement d'une prolifération importante, mais bien plus d'une perte de la capacité de la différenciation totale pour arriver à des cellules matures, ce qui donne aux cellules leucémiques un avantage de survie lié à un échappement aux règles de la mort cellulaire programmée : Apoptose. [34]

3.4. Les propriétés des cellules leucémiques [35].

Les cellules leucémiques présentent plusieurs caractéristiques :

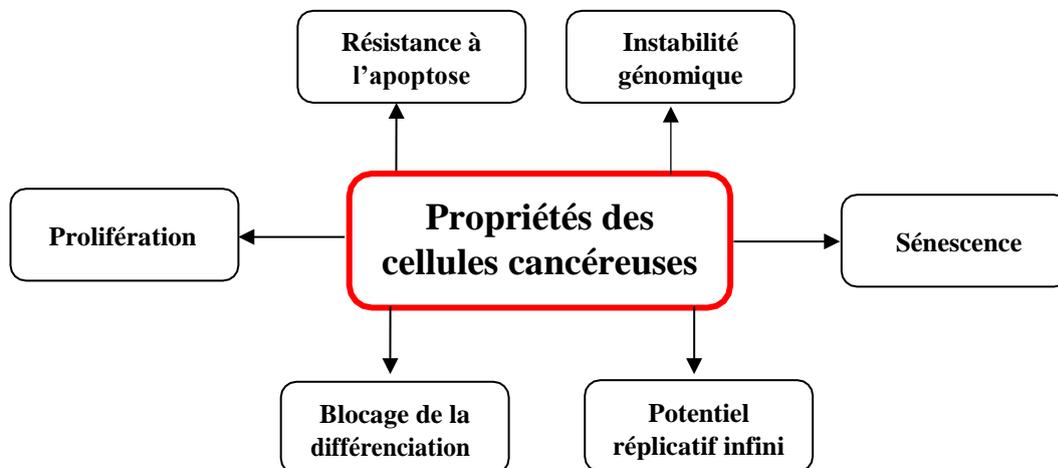


Figure 02: Propriétés des cellules cancéreuses [35]

3.5. Les anomalies cytogénétiques (Annexe III)

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

Plusieurs approches de classification des anomalies génétiques sont possibles :

✚ Cas des LAM**▪ Les translocations récurrentes**

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

Par exemple :

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

Elle fusionne le gène promyelocyticleukemia (PML), sur le chromosome 15 et celui du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RARA) sur le chromosome 17. [36] [37]

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

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

- La t (8 ; 21) impliquant la protéine de fusion ETO-AML1 retrouvée dans les LAM 2 ;
- L'inv (16) impliquant la protéine de fusion CBFβ-MYH11 dans les LAM 4 variant éosinophile. [38]

▪ Les mutations ponctuelles, insertions et délétions

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

✚ Cas des LAL

▪ LAL B

Les LAL-B ont fait l'objet d'études poussées, par microarray [39]. Une partie des LAL-B expriment la fusion BCR-ABL1. Celle-ci est en général associée à des anomalies inactivatrices du gène IKAROS. La délétion d'IKAROS semble constituer un facteur de mauvais pronostic.

▪ LAL T

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

Le gène NOTCH1 a été isolé chez l'homme du fait de son implication dans des translocations rares t (7 ; 9) (q35; q34) spécifiques des LAL-T. Il existe quatre gènes de la famille NOTCH chez l'homme [48]. NOTCH1 est essentiel pour la différenciation lymphoïde T. [35]

Chapitre II:
Diagnostic des
leucémies aiguës

1. Aspects cliniques des leucémies aiguës (Annexe IV)

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

L'ancienneté des troubles est rarement supérieure à 1 mois et le début est en général assez brutal, et il peut être asymptomatique et passer inaperçu. [40]

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

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

Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète :

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

1.1.1. Syndrome anémique

L'anémie peut s'exprimer par : [41]

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

1.1.2. Syndrome infectieux

- Présent dans 50% des cas, se manifestant par une fièvre modérée (38.5°C) avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques, otite), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon... [40]

- Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, on parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement par chimiothérapie. [42]

1.1.3. Syndrome hémorragique

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut-être dû aussi à un trouble de la coagulation (CIVD) dans le cas de LAM3 ce qui met en jeu le pronostic vital. [42]

La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses, de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies. [43]

1.2. Signes en rapport avec le syndrome tumoral

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

Le syndrome tumoral est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50% des cas). [40]

1.2.1. Hypertrophie des organes hématopoïétiques

✚ Adénopathies (ADP)

Les ADP superficielles (cervicales, inguinales, axillaires...) sont davantage observées dans les LAL (80 % des cas). Les ADP profondes (médiastinales, abdominales) sont très évocatrices de LAL de type T et peuvent occasionner un syndrome compressif.

✚ Splénomégalie (SPMG)

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

✚ Hépatomégalie (HPMG)

Une hépatomégalie associée peut se rencontrer dans 50 % des LAL et un peu moins souvent dans les types M4 et M5. [41]

1.2.2. Localisations extra hématologiques

✚ Localisation neuroméningée

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

✚ Atteinte osseuse [30]

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

✚ Atteintes cutanéomuqueuses

L'infiltration leucémique de la peau est souvent un signe d'une large dissémination de la maladie, elle est fréquente au cours de la LAM surtout M 4 ou M5. [31]

Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL. [44] [45]

✚ Atteintes gonadiques

Elles sont classiquement décrites au cours des LAL. L'atteinte du testicule (hypertrophie indolore) est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire. [29]

✚ Autres atteintes

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

- Les reins conduisant à une hypertrophie due à une infiltration blastique corticale au cours des LAL ;[36]
- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural. [28]

1.3. Complications

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

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

- Un syndrome d'hyperviscosité ou de leucostase lors de la présence de blastes sanguins dépassant 100 G/L.

2. Explorations paracliniques

2.1. Examens biologiques à visée diagnostique

2.1.1. Hémogramme [39]

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

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

- Une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative ;
- Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50000/mm³. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000/mm³, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée. Dans quelques cas : le nombre de plaquettes est normal voire augmenté, mais le syndrome hémorragique reste possible (thrombopathie) ;
- Un chiffre variable de leucocytes qui peut être normal (de 15 à 20 % des cas), diminué (25% des cas) ou augmenté (de 50 à 60% des cas), il existe donc des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires ;
- Une blastose périphérique, que lorsqu'elle existe ; permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de LA. Son absence est possible et n'exclut pas ce diagnostic. Elle peut aussi être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques d'où l'intérêt du frottis sanguin devant toute formule suspecte.

2.1.2. Frottis sanguin (FS)

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

L'étude du frottis sanguin permet de :

✚ Détecter des blastes

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

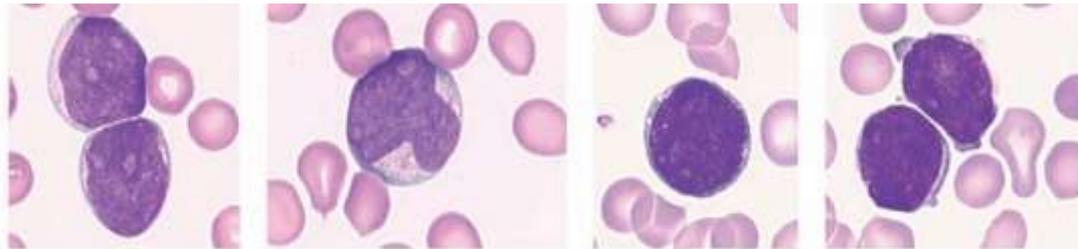


Figure 03 : Différents aspects de blastes circulants [52]

✚ Porter un diagnostic de LA

Deux éléments entrent en compte pour le diagnostic de LA : le pourcentage des blastes et leur aspect cytologique. Le plus souvent le diagnostic de LA est évident car on retrouve un pourcentage élevé de blastes dans le sang. Selon l'OMS, un pourcentage \geq à 20 % de blastes circulants permet de porter un diagnostic de LA. [53]

✚ Préciser la nature des blastes (Annexe V)

Il est nécessaire de rechercher des signes de différenciation cytologique :

La présence de granulations fait suspecter une origine myéloblastique, celle de corps d'Auer est plus informative, elle signe à la fois le caractère malin des blastes et leur nature myéloïde. [32]

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

✚ Détecter des signes de dysmyélopoïèse associés

Il convient de rechercher des polynucléaires dégranulés et/ou au noyau hypo segmenté, ainsi que des anomalies des hématies (macrocytose, ponctuations basophiles). Leur présence est un élément en faveur d'une hémopathie myéloïde et pose le problème d'une myélodysplasie préexistante ou associée. [39]

✚ Suspecter une myélofibrose

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

2.1.3. Myélogramme

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

Il existe une blastose médullaire, par définition supérieure à 20% dans la classification récente de l'OMS [53]. Les lignées normales résiduelles sont soit pratiquement absentes (en cas de blastose médullaire proche de 100 %), soit nettement diminuées. [46]

2.1.4. Biopsie ostéomédullaire

Rarement nécessaire pour le diagnostic, elle est surtout effectuée en cas d'échec de la ponction de la MO, ou dans certaines formes dans lesquelles l'os est trop dur et la moelle inaspirable témoignant en général d'une myélofibrose associée. [47]

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

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

2.2.1. Etude cytochimique et cytoenzymatique

✚ Colorations cytochimiques

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

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

✚ Colorations cytoenzymatiques

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

▪ Myéloperoxydase (MPO) (Annexe VI)

- Mise en évidence de la MPO dans le cytoplasme des granuleux et des monocytes ;
- En présence de peroxydase leucocytaire la benzidine est oxydée par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et donne un composé de couleur bleu vert, qui s'oxyde rapidement donnant une coloration brune ;
- La réaction est positive si le % des blastes contenant des grains bleu est $\geq 3\%$;
- Elle est négative dans les LAL (<3%) et positive dans les LAM ($\geq 3\%$).

▪ Les estérases non spécifiques (Annexe VII)

- Cette réaction permet la mise en évidence des estérases « enzymes qui catalysent l'hydrolyses des esters ». Le substrat utilisé est le Naphtol ASD acétate (NASDA) avec ou sans fluorure de sodium (NaF) qui est positif dans toutes les lignées granuleuses et monocytaires et apparaît sous forme de granulations rouges ou bleues ;
- Seuil de positivité = 3%.

2.2.2. Immunophénotypage

Réalisé par cytométrie de flux, il apporte des éléments diagnostiques et pronostiques importants. Il permet de déterminer, à l'aide d'anticorps monoclonaux, le type, le stade de maturation, ainsi que l'existence ou non de marqueurs associés de chaque lignée. [48]

La détermination du phénotype immunologique d'une leucémie répond à plusieurs objectifs : [54] [55]

- Identifier la lignée en cause : Les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intracytoplasmique de **CD79a** pour la lignée B, **CD3** pour la lignée T, **MPO** pour la lignée myéloïde (mais certaines LAM sont MPO négatives [LAM0, LAM7]) [49] [50] ;
- Déterminer le niveau de différenciation des cellules blastiques ;
- Faire le diagnostic de certaines formes rares mais de pronostic péjoratif tel que les leucémies biphénotypiques(LAB) exprimant à la fois des marqueurs de lignées myéloïdes et lymphoïdes B ou T ;
- Rechercher un phénotype aberrant propre aux cellules leucémiques, utile dans le suivi du patient pour la détection d'une maladie résiduelle (MR).

Cette analyse comporte la recherche systématique de:

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

2.3. Examens biologiques à visée pronostique

2.3.1. Cytogénétique [51] [52]

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

✚ Pour la LAL, l'hyperdiploïdie confère un bon pronostic. À l'inverse, la t (9;22) ou chromosome Philadelphie (Phi) est un élément de pronostic très péjoratif. Sa fréquence augmente avec l'âge et 1/4 des LAM de l'adulte ont une t (9;22).

✚ Dans la LAM l'existence d'anomalies clonales peut être démontrée dans 70 à 90% des cas. Ce sont des anomalies acquises, et certaines parmi elles sont spécifiques du type de LAM:

- La t (8;21) se retrouve typiquement dans les LAM2 ;
- La t (15;17) se retrouve presque toujours dans les LAM3 ;
- L'inversion du chromosome 16 est associée aux LAM4 à éosinophiles.

2.3.2. Biologie Moléculaire des LA [53]

✚ Anomalies moléculaires observées

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

- Dans les LAM, de nombreuses mutations somatiques acquises ont été décrites. En routine, il est recommandé de réaliser dans le cadre des LAM à caryotype normal, la recherche de trois mutations : NPM1, CEBPA et FLT3 [56].

2.4. Bilan d'extension [47]

2.4.1. Etude du liquide céphalorachidien (LCR)

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

2.4.2. Radiographie thoracique

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

2.4.3. Echographie abdominale

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

2.5. Bilan de retentissement

2.5.1. Bilan d'hémostase

Doit être fait de façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours de certains types de leucémies : LAL, LAM 4 et 5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3. Il comporte : le temps de Quick (TQ), le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF). [39] [46]

2.5.2. Bilan biochimique

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

- L'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques ;
- Une hypo- ou une hyperkaliémie, pouvant également entraîner une insuffisance rénale ;
- La calcémie : souvent diminuée due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes. [46]

2.5.3. Bilan microbiologique

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

3. Diagnostic différentiel

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

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

Chapitre III: Classification des leucémies aiguës

« Le plus important pour un homme de science
n'est pas ses diplômes, ni le nombre
de ses années d'étude, ni même son expérience
mais tout simplement son intuition »

Albert Einstein.

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

- ✚ La classification morphologique et cytochimique, tel que proposé par le groupe (FAB) [57];
- ✚ La classification FAB associée à l'immunophénotypage pour inclure des types de leucémies qui ne pouvaient être identifiés avec précision (LAM0, LAM7) [58];
- ✚ La classification immunophénotypique seul, tel que proposé par le European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) [59] ;
- ✚ En 2001 l'OMS a proposé une classification qui a regroupé les critères de la classification FAB et EGIL en ajoutant des données cytogénétiques et moléculaires.[60] [61] Cette classification a été modifiée en 2008 donnant lieu à la classification OMS 2008 des LA. [62]

1. Classification des LAM [63]

1.1. Classification cytologique du FAB (Annexe VIII)

Elle est établie après coloration du frottis au May-Grünwald-Giemsa (MGG) qui montre une infiltration blastique par définition ≥ 20 % avec des stigmates de différenciation myéloïde (granulations azurophiles, corps d'Auer). La cytologie est couplée à une analyse cytochimique devant identifier une activité myéloperoxydase dans plus de 5% des cellules leucémiques pour affirmer leur caractère myéloïde. La réaction des estérases est utile pour distinguer l'origine monocytaire des blastes dans les LAM 4 et M5.

✚ LA myéloblastique indifférenciée (LAM0)

Elles sont très rares. Leur aspect morphologique est très proche de celui des LAL. Les blastes leucémiques ont une morphologie très indifférenciée et n'expriment pas la MPO.

L'immunophénotypage est ici indispensable et permet d'affirmer l'origine myéloïde de la prolifération (positivité des marqueurs CD13, CD33 ou CD117).

✚ LA myéloblastique sans maturation granuleuse (LAM1)

Les blastes leucémiques n'ont pas ou peu (<10 % des cellules) de maturation granuleuse. La réaction de MPO est positive dans au moins 3% des blastes. Elles n'ont pas de caractéristiques caryotypiques ou moléculaires associées.

✚ LA myéloblastes avec maturation granuleuse (LAM2)

Il existe une maturation granuleuse (>10 % des cellules) caractérisée par la présence habituelle de corps d'Auer.

Environ 30 % des LAM 2 ont une présentation morphologique particulière, sont associées à une translocation t (8;21) t (q22; q22), peuvent exprimer les antigènes CD19 et CD56.

✚ LA promyélocytaire (LAM3)

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

✚ LA myélo-monocytaire (LAM4)

Elle ressemble à LAM2 avec un contingent monocytaire médullaire supérieur à 20% (monocytes et précurseurs monocytaire). La cytochimie révèle une forte activité estérasique.

La variante M4 à éosinophiles (LAM4 Eo) présente dans la moelle, un excès de précurseurs d'éosinophiles anormaux > 5%. [64]

✚ LA monoblastique (LAM5)

Plus de 80 % des cellules de la moelle sont des cellules monocytaires (monoblastes, ou monocytes). Selon que les blastes sont des monoblastes (peu différenciés) ou plutôt des monocytes / promonocytes (aspect différencié) on peut distinguer les LAM5a et les LAM5b.

La MPO est faiblement positive en grains fins dispersés ou négative, et les estérases sont positives et inhibées par le fluorure de sodium (NaF).

✚ LA érythroleucémeique (LAM6)

Représentant moins de 5 % des cas, elles sont caractérisées par la présence d'un excès (>50 %) d'érythroblastes anormaux à différents stades de maturation et de blastes leucémiques représentant au moins 20 % de l'ensemble des éléments non érythroïdes de la MO.

En règle générale, elles sont souvent associées à des cytopénies sanguines, des signes de dysmyélopoïèse et des anomalies chromosomiques complexes.

✚ LA mégacaryoblastique (LAM7)

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

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

Le développement des outils et des techniques de caractérisation des antigènes de différenciation sur la membrane et dans le cytoplasme des cellules leucémiques permet une définition exhaustive de ces proliférations. Pour guider cliniciens et biologistes dans une exploration informative et reproductible, plusieurs groupes, dont le groupe EGIL, ont proposés des critères d'immunophénotypage et de classification par cryométrie en flux [65].

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

La classification (EGIL) [59] a permis de standardiser les critères de définition d'une leucémie myéloïde, lymphoïde de lignée T ou B et biphénotypique. Elle possède des critères permettant de distinguer la leucémie biphénotypique des LAM avec expression aberrante des antigènes lymphoïdes, et les LAL avec expression aberrante des antigènes myéloïdes. Le consensus considère un seuil minimum de 20% pour définir une réaction positive des cellules blastiques à un anticorps monoclonal donné.

Tableau 01 : Système de score de l'EGIL pour les leucémies aiguës [59]

Score	Marqueurs B	Marqueurs T	Marqueurs myéloïdes
2	CD 79ac, IgMc, CD22c	CD3 c/s, TCR	MPO c (Lysozymes)
1	CD19, CD20, CD10	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65, D117
0,5	TdT, CD24	TdT, CD1a, CD7	CD14, CD15, CD64

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

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

Le développement des méthodes de cytogénétiques, de l'immunophénotypage puis de la biologie moléculaire a mis en évidence l'existence d'anomalies récurrentes d'importance pronostique majeure [66]. L'OMS a souhaité intégrer ces anomalies récurrentes dans une nouvelle classification en 2001, révisée en 2008.

Cette classification permet la détermination du pronostic à long terme.

Tableau 02 : Classification de l'OMS 2008 des Leucémies aiguës myéloïdes [67]

<p>+ LAM avec anomalies génétiques récurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> -LAM avec t (8;21) (q22; q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> -LAM avec inv (16) (p13.1q22) ou t (16;16) (p13.1; q22); <i>CBFB-MYH11</i> -LAM avec t (15;17) (q22; q12); <i>PML-RARA</i> -LAM avec t (9;11) (p22; q23); <i>MLLT3-MLL</i> -LAM avec t (6;9) (p23; q34); <i>DEK-NUP214</i> -LAM avec inv (3) (q21q26.2) ou t (3;3) (q21; q26.2); <i>RPN1-EVII</i> -LAM (mégacaryoblastique) avec t (1;22) (p13; q13); <i>RBM15-MKLI</i> -Entité provisoire : LAM avec mutation de <i>NPM1</i> -Entité provisoire : LAM avec mutation de <i>CEBPA</i>
<p>+ associées à des anomalies de type myélodysplasie</p>
<p>+ LAM thérapie-induites</p>
<p>+ LAM sans spécificité particulière</p> <ul style="list-style-type: none"> -LAM avec différenciation minimale -LAM sans maturation -LAM avec maturation -Leucémie aiguë myélo-monocytaire -Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire -Leucémie aiguë érythroïde - leucémie aiguë érythroïde pure - érythroleucémie, érythroïde et myéloïde -Leucémie aiguë mégacaryoblastique -Leucémie aiguë basophile -Panmyélose aiguë avec myélofibrose

2. Classification des LAL**2.1. Classification morphologique FAB (Annexe IX)**

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

La classification L1/L2 reposait sur un système de score fondé sur quatre critères : le rapport nucléo cytoplasmique, le contour du noyau, la présence de nucléoles et la taille cellulaire. [57]

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

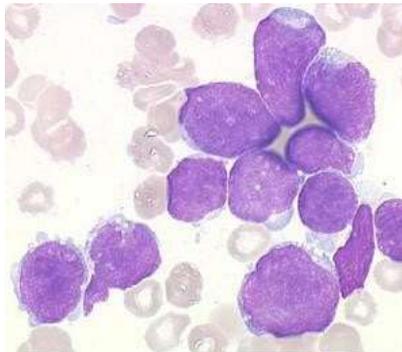
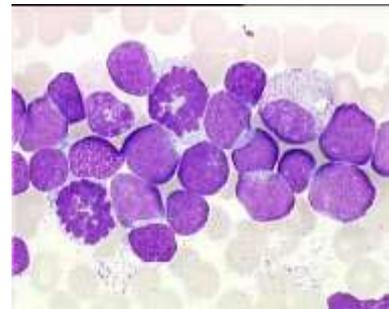
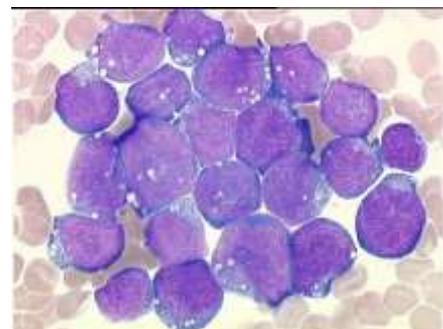


Figure 05: Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type2 (LAL2 selon FAB) : Moelle envahie de blastes : ils ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.

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



2.2. La classification immunologique selon « EGIL »

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

Tableau 03 : Classification immunophénotypique des LAL B selon EGIL

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

Tableau 04 : Classification immunophénotypique des LALT selon EGIL

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

2.3 la nouvelle classification de l'OMS

La classification OMS [60] [62] des LAL actualise la classification FAB en tenant compte des éléments de la morphologie, de l'immunophénotype, des caractères cytogénétiques et du tableau clinique. La distinction L1/L2 de la classification FAB n'ayant pas de pertinence thérapeutique et pronostic, contrairement à la classification immunophénotypique discernant les LAL-B et T, a été abandonnée.

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

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

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

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

3. Leucémies Aiguës de Lignée Ambiguë

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

Tableau 06: Classification OMS 2008 ; leucémies aiguës de lignée ambiguë

<ul style="list-style-type: none">✚ Leucémie aiguë indifférenciée<ul style="list-style-type: none">-Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t (9;22) ou <i>BCR-ABL</i>-Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t (v;11q23) ou réarrangement <i>MLL</i>.✚ LA de phénotype mixte,<ul style="list-style-type: none">-LA de phénotype mixte, B/myéloïde-LA de phénotype mixte, T/myéloïde-LA de phénotype mixte, autres✚ Leucémies de lignée ambiguë, autres
--

3.1. LA indifférenciées (AUL)

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

3.2. LA biphénotypique (LAB)

Seul l'examen par cytométrie de flux est susceptible d'identifier la LAB, qui reste une entité clinique rare. Les systèmes de notation proposés par EGIL [59] a permis une meilleure définition de la (LAB), en les distinguant clairement des LA classique exprimant de façon aberrante un ou deux marqueurs d'une attribuant un point pour l'expression de CD117, après avoir montré la forte relation de ce marqueur avec l'engagement dans la lignée myéloïde. [65]

Pour identifier les LAB, il est donc nécessaire d'examiner la co-expression aberrante de marqueurs habituellement associés à différentes lignées, avec un score strictement supérieur à deux dans plus d'une lignée. [68]

En 2008, l'OMS propose de nouveaux critères dans la classification des LA de lignée ambiguë, plus particulièrement dans le groupe des LAB appelées : leucémies aiguës de

phénotype mixte (MPAL) [62] [69]. De plus, l'OMS 2008 exclut des MPAL les LA avec anomalies cytogénétiques récurrentes : les LA avec t (8;21), t (15;17) ou inv (16) sont classées dans les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes malgré l'expression de marqueurs de lignées non myéloïdes.

Tableau 07: Classification OMS 2008 ; leucémies aiguës de phénotype mixte [62]

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

✚ Lignée myéloïde :

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

✚ Lignée lymphoïde T :

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

✚ Lignée lymphoïde B :

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

Chapitre IV :
Pronostic des
leucémies aiguës

1. Facteurs pronostiques des LAL

De nombreuses caractéristiques cliniques et biologiques corrélées au pronostic de la maladie ont été identifiées afin d'affiner la prise en charge. La mise en évidence précoce de facteurs défavorables permet d'intensifier les traitements par chimiothérapie ou par greffe de CSH.

Dans la LAL comme dans la LAM, on considère trois grands groupes de facteurs pronostiques :

- Les facteurs liés à l'hôte ;
- Les facteurs issus de la caractérisation initiale de la maladie (cytologie, immunophénotype, cytogénétique, biologie moléculaire);
- Les facteurs issus de la réponse au traitement (corticocensibilité, chimiosensibilité, obtention de la rémission complète, niveau de maladie résiduelle).

1.1. Facteurs liés à l'hôte

Âge

Chez l'adulte, l'âge est l'un des facteurs pronostiques principaux dans la LAL. Il est intimement corrélé aux facteurs pronostiques liés à la maladie [70]. Sans que l'on puisse réellement fixer d'âge seuil. Dans les protocoles de prise en charge des LAL chez l'adulte jeune, des seuils d'âge de 35 à 45 ans ont été proposés. [71, 72]

Les patients les plus âgés (> 60 ans) peuvent bénéficier de protocoles adaptés mais le taux de rémission est moins élevé et la médiane de survie observée est souvent inférieure à 1 an [73].

Sexe

Le sexe masculin a longtemps été considéré comme un facteur de mauvais pronostic [74].

Les raisons de cette différence ne sont que partiellement expliquées par la fréquence plus élevée de LAL T dans cette population et par les rechutes testiculaires. Il semble également que le taux de rechute médullaire soit supérieur chez le sexe masculin. [75]

1.2. Facteurs liés à la maladie

✚ **Syndrome tumoral**

- L'existence d'un syndrome tumoral (ADP, HPMG, SPMG) au diagnostic de la leucémie est un facteur pronostique classique défavorable associé à un risque plus élevé de rechutes ; [76]
- La présence d'une masse médiastinale est également un facteur de mauvais pronostic [76, 77]. C'est un facteur associé au phénotype T de la LAL, à l'hyperleucocytose, à un syndrome tumoral ;
- L'atteinte du système nerveux central (SNC) est définie par la présence initiale dans le liquide cébrospinal (LCS) de plus de 5 leucocytes/ μ l, dont des blastes, ou par l'existence d'une atteinte des paires crâniennes.

L'atteinte initiale du SNC a longtemps été considérée comme de mauvais pronostic par les hématologues d'enfants et d'adultes [77, 78, 79].

✚ **Leucocytose et cytologie**

La leucocytose initiale est l'un des facteurs pronostiques les plus importants, quel que soit le groupe de patients considéré. [77]

Les seuils retenus de leucocytose sont différents selon la lignée B ou T de la LAL (30 G/L et 100 G/L respectivement). [71]

L'examen cytologique permet essentiellement de distinguer Les leucémies de Burkitt (LAL3) qui sont associées à une surexpression de l'oncogène *MYC*, principalement due à une translocation impliquant le locus des chaînes lourdes des Ig t (8;14) (q24; q32). Le traitement des formes L3 fait appel à des protocoles de chimiothérapies particuliers.

✚ **Immunophénotype**

L'immunophénotypage des blastes permet d'étudier l'expression de marqueurs de surface et intracellulaires. La classification entre LAL de la lignée B et T est fondamentale sur le plan pronostique et thérapeutique.

Les LAL de la lignée T, longtemps considérées comme de mauvais pronostic chez l'enfant et de bon pronostic chez l'adulte, ont un pronostic globalement superposable à celles de la

lignée B dans les protocoles récents [72, 80]. Les LAL pro-B ainsi que les LAL pré-B CD10- conservent un pronostic défavorable dans les protocoles actuels. [81]

L'association entre le phénotype et les données de cytogénétique et de biologie moléculaire est importante et modifie probablement le poids de l'immunophénotype dans le pronostic.

1.3. Facteurs composites : réponse au traitement

✚ Évaluation morphologique

Le délai de la réponse initiale au traitement peut être évalué précocement par le délai de clairance blastique du sang et de la moelle ainsi que par la rapidité d'obtention de la rémission complète.

La corticosensibilité est définie par une blastose circulante inférieure à 1 G/L après une semaine de corticothérapie et une injection intrathécale de méthotrexate seul. [82]

La chimiosensibilité est définie par la disparition des blastes médullaires après 7 ou 14 jours de chimiothérapie d'induction.

Le délai d'obtention de la rémission complète a également été identifié comme un facteur pronostique majeur chez l'adulte. Un délai de 4 semaines, au-delà duquel le risque de rechute ultérieure est significativement plus important, a été proposé, mais n'a pas été unanimement retenu, notamment en raison de sa forte liaison au type d'induction administré. (Annexe X, XI)

✚ Maladie résiduelle (MR)

L'importance de la maladie résiduelle est devenue en l'espace d'une dizaine d'années l'un des facteurs pronostiques majeurs de la LAL [83].

La technique de choix est la biologie moléculaire. Le marqueur moléculaire spécifique du patient peut être soit un transcrite de fusion impliqué dans l'oncogenèse (*BCR-ABL1*, etc.), soit le réarrangement d'un gène des Ig ou du récepteur T pour l'antigène (TCR).

La CMF, utilisée en première ligne par certains groupes, est une alternative utilisée par d'autres seulement pour les 10% à 20% de patients non informatifs avec la technique Ig/TCR moléculaire. [84] La mesure de la maladie résiduelle prend progressivement sa place comme outil décisionnel prospectif dans les essais cliniques menés chez les patients adultes.

2. Facteurs pronostiques des LAM

2.1. Facteurs liés à l'hôte

✚ Âge du patient

L'âge du patient au diagnostic est très fortement corrélé à l'évolution clinique. Il est clairement établi que plus le patient est âgé, plus le risque d'échec de la chimiothérapie est important.

Pour des raisons pratiques, le seuil consensuel retenu pour l'analyse des protocoles et la comparaison d'une étude à l'autre est de 60 ans. Chez les patients les plus jeunes (soit moins de 60 ans), le taux de rémission complète après chimiothérapie d'induction est de l'ordre de 75%. Par contraste, pour les patients de plus de 60 ans, les taux de rémission complète ne dépassent pas 45 % - 55 %. [85]

✚ Autres paramètres

Le sexe masculin, la présence de signaux cliniques comme un syndrome extra médullaire ou un syndrome du SNC, une HPMG, SPMG ou une faible condition physique générale sont tous des facteurs qui influencent négativement le pronostic.

2.2. Facteurs liés à la maladie

✚ Taux de leucocytes au diagnostic

L'hyperleucocytose initiale représente un facteur de mauvais pronostic et s'associe à un taux de mortalité plus élevé. Dans le sous-groupe de patients hyper leucocytaires (4% à 13% de patients) au diagnostic ($GB > 30 \text{ G/L}$), on observe une réduction significative du taux de rémission complète et un risque plus important de rechute [86]. Le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) est représentatif de la masse tumorale au cours des LAM et un taux élevé est de mauvais pronostic.

En effet, lors de la lyse cellulaire, l'entrée brutale dans le milieu extracellulaire de métabolites intracellulaires peut entraîner un risque vital. La conséquence la plus fréquente est une insuffisance rénale aiguë, mais on peut aussi observer une acidose lactique avec état de choc.

Classification FAB

La classification cytomorphologique FAB semble apporter quelques informations pronostiques supplémentaires, indépendamment des données cytogénétiques et moléculaires. Les LAM de type **M0**, **M6** et **M7** sont de plus mauvais pronostic.

2.3. Facteurs composites : réponse au traitement**✚ Réponse thérapeutique**

Le nombre de cycles de chimiothérapie nécessaire pour diminuer ou éradiquer la blastose circulante ou pour normaliser le myélogramme est considéré comme un indicateur du pronostic de survie.

Le pré requis pour l'amélioration de la survie est l'obtention d'une rémission complète. Elle est définie par les critères suivants : moins de 5% de blastes dans la MO, absence de blastes avec corps d'Auer, pas d'atteinte extra médullaire et un hémogramme qui tend à se normaliser (PNN > 1 G/L, plaquettes > 100G/L, indépendance par rapport aux transfusions érythrocytaires). Les résultats actuels permettent d'espérer plus de 75% de RC chez l'adulte de moins de 60 ans. [87]

✚ Suivi de la maladie résiduelle

Avec les techniques de PCR quantitative en temps réel (RQ-PCR) ou de cytométrie de flux, l'évaluation de la maladie résiduelle est devenue plus précise et sensible, par comparaison à la technique cytologique standard utilisée pour évaluer la réponse au traitement (dont le seuil de sensibilité est de 5% de blastose).

La quantification des transcrits de fusion par RQ-PCR permet une évaluation de la maladie résiduelle avec une très bonne sensibilité (10^{-5}) chez les patients porteurs des mutations t(8;21), t(15;17) et inv(16), respectivement.

La quantification de l'expression des transcrits de fusion après le traitement d'induction n'est pas suffisante, mais une maladie résiduelle positive après les différentes phases du traitement permet d'identifier les patients à risque plus élevé de rechute. [88]

Chapitre V
Traitement des
leucémies aiguës

1. Traitement des LAM

1.1. Traitement du patient de moins de 60 ans

1.1.1. Traitement en première ligne

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

Traitement d'induction

Trois jours anthracycline associés à 7 jours d'aracytine (100 à 200 mg/m²) en perfusion continue permet d'obtenir des taux de RC dans 60 à 80% chez les patients les plus jeunes et 40 à 60% de RC chez les patients plus âgés. Ce traitement doit être débuté dans les cinq jours qui suivent le diagnostic. [89]

Traitement de consolidation

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

➤ **LAM du groupe favorable**

Une amélioration de la survie globale a été obtenue par l'utilisation de cycles répétés d'aracytine haute dose (AHD, 3g/m²/12h). [90] [91]

➤ **Groupe intermédiaire I et II**

Pour la plupart des groupes d'experts, la consolidation par AHD pour les groupes intermédiaires reste le standard de traitement. [92]

➤ **LAM du groupe défavorable**

L'allogreffe de CSH permet de diminuer les rechutes en associant un effet myélo-ablatif par l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie et un effet immunologique dit du greffon contre la leucémie. Si les comorbidités du patient le permettent, l'allogreffe de CSH est recommandée en RC1. [93.94]

1.1.2. Echec et rechute

Plusieurs cas de figures peuvent se présenter mais tous autant de mauvais pronostic à savoir la possibilité d'un échec primaire du traitement d'induction ou une rechute. [95, 96, 97]

Dans ces cas-là, une nouvelle induction est nécessaire afin d'obtenir une deuxième RC et de proposer chaque fois que possible une allogreffe de CSH. Cependant un patient présentant une rechute dans les 6 mois, une cytogénétique défavorable et/ou un âge supérieur à 45 ans présente un pronostic médiocre nécessitant une proposition d'inclusion dans un protocole thérapeutique en fonction des possibilités. [97]

1.2. Traitement du patient de plus de 60 ans**1.2.1. Traitement intensif**

Pour les patients en bon état général, un traitement de type « R3+A7 » avec trois jours d'anthracycline et 7 jours d'aracytine (100 à 200 mg/m²) permet d'obtenir des taux de réponse complète dans 50% des cas. [98]

En termes de traitement de consolidation, il n'y a pas de recommandation claire qui émane de la littérature. Plusieurs groupes ne retrouvent pas de bénéfice à une consolidation avec chimiothérapie intensive par rapport à une répétition de chimiothérapie à dose intermédiaire [99]. L'allogreffe de CSH reste à discuter chez le patient de plus de 60 ans avec le développement de conditionnement réduit. [100]

1.2.2. Traitement des LAM à pronostic défavorable

Le traitement intensif n'a cependant pas sa place dans les LAM du sujet âgé à cytogénétique défavorable avec des taux de RC de moins de 30% et une survie globale (OS) très faible [101, 98, 102]. Le résultat du caryotype est nécessaire avant de débiter un traitement intensif chez le sujet âgé. [89]

2. Traitement des LAL

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

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

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

Jusqu'à la fin des années 90, le traitement des LAL de l'adulte reposait sur une association de chimiothérapies à hautes doses (anthracycline et cytarabine notamment). Les schémas de type pédiatrique reposent sur une pré-phase de corticoïdes, à laquelle succède une induction associant des anthracyclines, du cyclophosphamide, des poisons du fuseau mais aussi de la L-asparaginase, et une prophylaxie méningée. Plusieurs groupes ont comparé les résultats obtenus chez des adolescents ayant reçu un schéma de type adulte ou de type pédiatrique. [103]

L'adoption de protocoles de chimiothérapie de type pédiatrique permettait d'améliorer non seulement le taux de rémission complète mais aussi la survie globale en comparaison au schéma adulte « classique ». Ces résultats ont été confirmés dans une étude observant les résultats à long terme des protocoles de chimiothérapie de type pédiatrique chez les adultes jeunes atteints de LAL. [104]

2.1.2. Traitement de consolidation

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

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

2.1.3. Traitement d'entretien

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

2.1.4. Intensification thérapeutique et greffe de cellules souches hématopoïétiques

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

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

- La mortalité liée au traitement dans les 100 jours suivant la greffe est de l'ordre de 20 à 30% ;
- L'altération de la qualité de vie suite à la survenue de maladie du greffon contre l'hôte chronique ;
- La survenue d'infections (bactériennes, virales, fongiques...) durant la période de reconstitution immunitaire, soit dans les deux ans suivant l'allogreffe. [105]

2.1.5. Thérapies ciblées et LAL Ph 1-

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

Sur le modèle des hémopathies lymphoïdes B agressives, le groupe allemand GMALL a testé l'adjonction de rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD 20, à un protocole de chimiothérapie conventionnelle chez les patients atteints de LAL B Ph1- CD20+ en première ligne de traitement. [106]

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

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

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

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

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

L'adjonction d'imatinib à de la chimiothérapie conventionnelle a permis d'améliorer les taux de RC en fin d'induction ainsi que la survie sans rechute. [107]

L'association de chimiothérapie et d'ITK a une toxicité acceptable, et elle permet d'obtenir des taux de RC > 95 %, et une survie sans progression à 18 mois de 51 %. [108]

2.2.2. Intensification thérapeutique et LAL Ph1+

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

Malgré l'amélioration du pronostic des patients Ph1+ sous ITK, l'intensification thérapeutique reste le traitement de référence. Les résultats du GRAAPH 2003 en ce qui concerne la greffe, semblent montrer qu'à l'ère des ITKs, le bénéfice apporté par l'allogreffe est dépendant du statut de réponse moléculaire au moment de celle-ci. [109]

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

Environ 2/3 des patients âgés atteints de LAL présentent des comorbidités qu'il s'agisse de diabète, de vascularopathie, d'insuffisance cardiaque [110]

Ceci implique une évaluation pré-thérapeutique soigneuse dans le but d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique ultérieure. En effet, le nombre de comorbidités, le performans Status et l'âge au diagnostic de la maladie ont un impact pronostique significatif sur la mortalité précoce. [111]

2.3.1. LAL Ph1-

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

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

à des injections de L-asparaginase, et des fortes doses de cytarabine, suivies d'une phase de maintenance. [112]

2.3.2. LAL Ph1+

La prise en charge des patients dits âgés présentant la t (9 ; 22) a été profondément améliorée par l'utilisation des ITK, qui permettent d'obtenir un taux de rémission très élevé (> 90 %). Dans l'essai clinique EWALL Ph 01, il était proposé une induction d'intensité réduite associant des corticoïdes, de la vincristine, et un ITK. [113]

3. Prise en charge des atteintes neuro-méningées

Elles peuvent être asymptomatiques ou se manifester par des signes neurologiques d'origine centrale. Le risque d'atteinte neuro méningée est augmenté chez les patients présentant une hyperleucocytose au diagnostic.

En l'absence d'atteinte neuro méningée objectivée, les patients reçoivent, de manière systématique une prophylaxie cérébrale qui a pour but de réduire le risque de rechute méningée à moins de 2 %. [114]

Partie 2
Etude pratique

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

1. Rappel des objectifs :

Pour réaliser notre étude dont le thème est : « Etude descriptive des facteurs pronostiques des leucémies aiguës chez l'adulte diagnostiquées au service d'hémobiologie du CHU de Tizi-Ouzou », nous avons fixé les objectifs suivants :

✚ Objectif principal :

Décrire les principaux facteurs pronostiques des leucémies aiguës de « *Novo* » diagnostiquées au laboratoire d'hémobiologie de juillet 2012 au 31 décembre 2016 chez des patients adultes pris en charge au service d'hématologie du CHU Tizi - Ouzou.

✚ Objectifs secondaires :

- Décrire le profil épidémiologique de la population d'étude diagnostiquée au laboratoire d'hémobiologie de juillet 2012 au 31 décembre 2016 ;
- Déterminer les différents types de leucémies aiguës diagnostiquées ;
- Déterminer la thérapeutique utilisée et rapporter la mortalité liée aux leucémies aiguës dans le service d'hématologie du CHU Tizi - Ouzou.

2. Patients :

Il s'agit d'une population de 132 adultes atteints d'une leucémie aiguë de *novo*, ayant systématiquement bénéficiés d'un immunophénotypage de la population blastique par CMF au laboratoire d'hémobiologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi - Ouzou, dans le cadre d'un bilan biologique de diagnostic d'une LA.

Cette étude a été colligée au service d'hématologie du CHU Tizi - Ouzou, sur une durée de 5 ans (de juillet 2012 à décembre 2016). Un recul d'au moins 5 mois a été nécessaire pour évaluer les résultats thérapeutiques.

3. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, à visé évaluative et pronostique conduite sur les dossiers médicaux et fiches de consultations des patients.

3.1. Période de l'étude

L'étude a couvert la période de juillet 2012 à décembre 2016 (54 mois).

3.2. Critères d'inclusion

- Patients ayant 15 ans et plus ;
- LA de *novo* diagnostiquées après étude immunophénotypique ;
- Patients hospitalisés et suivis dans le service d'hématologie du CHU Tizi - Ouzou de juillet 2012 à décembre 2016 ;
- Dossiers exploitables (avec renseignements biologique et immunophénotypiques).

3.3. Critères d'exclusion

N'étaient pas inclus dans notre étude :

- LA secondaires :
 - Transformation aiguë de syndrome myéloprolifératif ou transformation aiguë de syndrome myélodysplasique ;
 - Patients ayant des antécédents de néoplasie traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie ou autre néoplasie évolutive ;
- Les dossiers des malades pour lesquels le diagnostic de LA de *novo* n'a pas pu être retenu formellement ;
- Les dossiers des malades n'ayant pas bénéficiés de CMF pour des raisons techniques).

3.4. Lieu de l'étude

- Le laboratoire d'hémobiologie du CHU Tizi - Ouzou : nous avons sélectionné les patients à partir du registre des LA ayant bénéficié d'une étude cytomorphologique et immunophénotypique avec un diagnostic de LA de *novo* confirmé ;
- Service d'hématologie du CHU Tizi - Ouzou : consultation de dossiers et fiches de consultation des patients sélectionnés pour compléments de renseignements biologiques, immunophénotypique et thérapeutique.

3.5. Echantillonnage

Il s'agit de prélèvements de sang au pli du coude et de prélèvements de MO (prélevée au niveau de l'épine iliaque). Les échantillons prélevés sur un tube en polypropylène anti-coagulé par l'éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) étaient accompagnés d'une fiche de prescription donnant le motif de la demande sur laquelle sont mentionnés : la nature du tissu à examiner (sang ou moelle), le diagnostic suspecté, les traitements récents éventuels susceptibles d'affecter la qualité de l'examen et les principaux renseignements cliniques en faveur de la suspicion du diagnostic mis en œuvre.

Il s'agit d'une étude exhaustive, elle a inclus la totalité des patients, traités et suivi au service d'Hématologie du CHU Tizi - Ouzou pendant la période d'étude et dont le diagnostic de la leucémie aiguë de *novo* est confirmé.

4. Méthodologie de travail

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

Pour une optimisation de l'exploitation des dossiers et en vue de les standardiser nous avons utilisé une fiche de renseignement qui comprend les volets suivants: épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique. (Annexe XII)

4.1. Examens cytologiques et cytochimiques

L'hémogramme a été réalisé sur les analyseurs d'hématologie : Advia 2120 (Siemens) et l'XT1800 (Sysmex). Des frottis sanguins et médullaires ont été effectués pour tous les patients puis colorés au May- Grünwald-Giemsa (MGG) par méthode automatique (Hematek). Le diagnostic de LA a été porté dès qu'il y avait plus de 20 % de blastes dans la MO.

La classification FAB des sous-groupes de LA a été basée sur l'appréciation du pourcentage et l'aspect cytomorphologique des blastes dans la moelle.

4.2. Immunophénotypage

Le marquage des blastes a été réalisé par un panel d'anticorps monoclonaux (Ac M) (Beckman Coulter) conjugués à des fluorochromes selon un triple marquage (FL1 : isothiocyanate de fluorescéine (FITC), FL2 : R-Phycoérythrine (PE),

FL3 : R- Phycoérythrine Texas Red - X (ECD) FL4 : R- Phycoerythrincyanine 5.1 (PC5) et dirigés contre les antigènes hématopoïétiques.

Le marquage intra cytoplasmique est fait après perméabilisation leucocytaire (réactif Intra Prep Beckman Coulter). L'Optilyse Beckman Coulter pour la lyse des globules rouges a été utilisé. Les prélèvements ont été traités par CMF sur deux types de cymomètre à 4 couleurs ; Epics XL (Beckman Coulter, Logiciel : Software système II) et un cytomètre de type ACCURI (Beckton Dickinson)

L'analyse est réalisée selon le fenêtrage (Gating) suivant : **A** : zone des mononuclées sur le cytogramme granularité (SSC)/taille (FSC) ; **B** : zone des blastes sur le cytogramme SSC/CD45. L'étude de la classe et de la sous-classe immunologique des LA, ainsi que la recherche d'éventuels phénotypes aberrants, ont été basées sur les critères d'EGIL.

5. Les paramètres d'intérêt de notre étude au diagnostic

5.1. L'aspect épidémiologique : âge, sexe, résidence habituelle...

5.2. Caractéristiques clinico-biologiques

- Syndrome tumoral (ADP, SPMG, HPMG) ;
- Les données de l'hémogramme, du myélogramme avec analyse cytologique après coloration au MGG et classement de la LA selon la classification FAB, étude immunophénotypique des cellules blastiques et classification EGIL ;
- **Traitement** : nature du traitement instauré et stade de mise sous traitement ;
- **Statut du patient** : décédé ou vivant à la date des dernières nouvelles et la cause de décès si disponible.

6. Considérations éthiques

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

7. La saisie et l'analyse statistique des données

Le traitement statistique des données a été effectuées sur les logiciels « IBM SPSS Statistics 20 ».

- Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage, et les variables quantitatives sous forme de moyenne avec l'écart type.
- Les fonctions de survie (courbes de survie) ont été estimées par la méthode non paramétrique de Kaplan Meier.
- Le test de Chi2 (χ^2) a été utilisé pour la comparaison des fréquences.
- La réponse au traitement a été évaluée pour chaque patient avant la première cure de chaque phase thérapeutique.
- Le seuil d'erreur (p) retenu est de 0,05 couvrant un intervalle de confiance IC = à 95%.

8. Définition des termes statistiques

- La rémission complète (RC) se définit selon différents critères à la fin de l'induction : blastose médullaire inférieure à 5%, neutrophiles $>1000/\mu\text{L}$, plaquettes $>100000/\mu\text{L}$ et une durée minimale de l'état de RC pendant 4 semaines. Ainsi, les patients qui n'étaient pas en RC après une cure d'induction et éventuellement une cure de rattrapage ont été considérés comme résistants au traitement.
- La rechute est définie quand on a assisté à une réapparition de la leucémie avec soit blastose médullaire $> 5\%$, soit apparition de blastes circulants ou d'une leucémie extra médullaire.
- Date d'origine : La date d'origine était la date de début de la chimiothérapie.
- Date de point : La date de point correspondait à la date d'Avril 2017 : 5 mois à plus après la fin de traitement.
- Date des dernières nouvelles : La date des dernières nouvelles est la date la plus récente à laquelle on a recueilli des informations sur la survenue; la persistance ou non d'une rémission complète chez le patient.
- Perdu de vue : Un sujet est dit perdu de vue lorsque sa surveillance est interrompue avant la date de point et que l'événement ne s'est pas produit.

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

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

Chapitre II:

Résultats et commentaires

« Une suite de petites volontés
fait un gros résultat »

Charles Baudelaire.

Résultats

Notre étude a porté sur 132 adultes, suivis au service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) NEDIR MOHAMED de Tizi-Ouzou (TO). Durant la période allant de juillet 2012 au 31 décembre 2016. Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un médullogramme et d'un immunophénotypage par CMF au laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi Ouzou, dans le cadre du diagnostic de la LA de *Novo*.

1. Les aspects épidémiologiques

1.1. Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude par année du diagnostic

Durant la période d'étude, on note une fréquence élevée des cas en 2014 par rapport à 2013 et 2015 soit un pourcentage de 30,30% contre 21,96 % et 21,21 % respectivement.

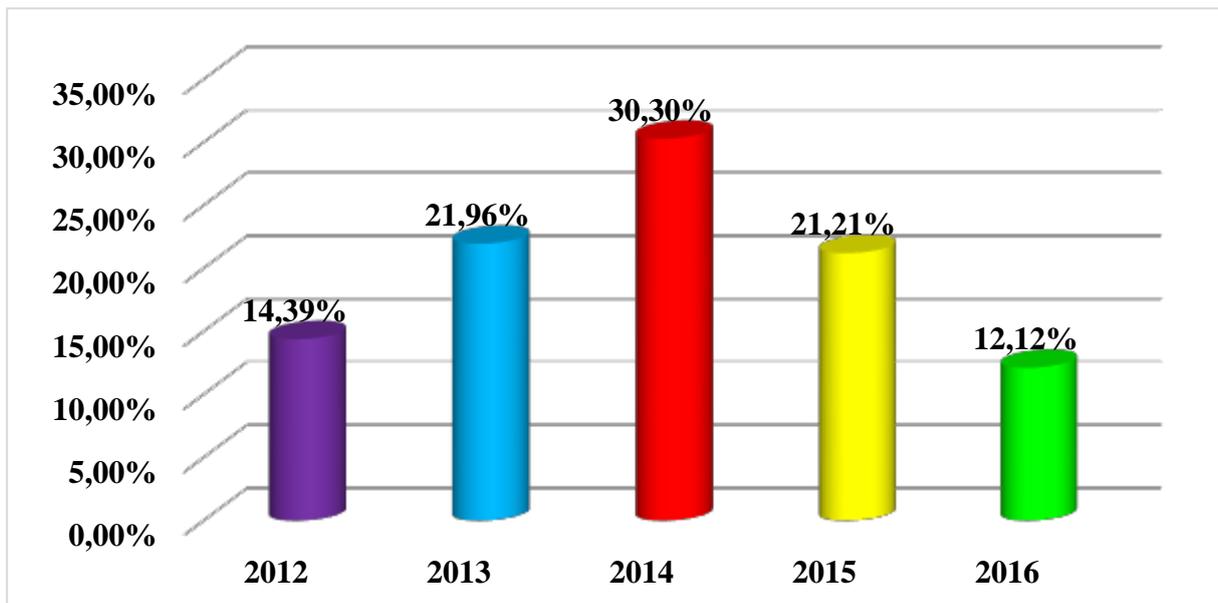


Figure 07: Représentation graphique de la population d'étude selon l'année du diagnostic



12. Distribution de la population d'étude selon les tranches d'âge

Notre population d'étude comprend 132 patients adultes dont l'âge moyen est de : 40 ans ± 16 (Moyenne ± Ecart type) avec des âges extrêmes de 15 ans et demi à 76 ans. La tranche d'âge de 15,5-25 ans est la plus fréquente.

Tableau 08 : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude par tranches d'âge

Tranches d'âge (ans)	[15,5-25]	[26-35]	[36-45]	[46-55]	[56-65]	[66-75]	>75
Effectifs	33	23	26	18	20	10	02
Pourcentage	25,00%	17,00%	20,00%	14,00%	15,00%	7,50%	1,50%

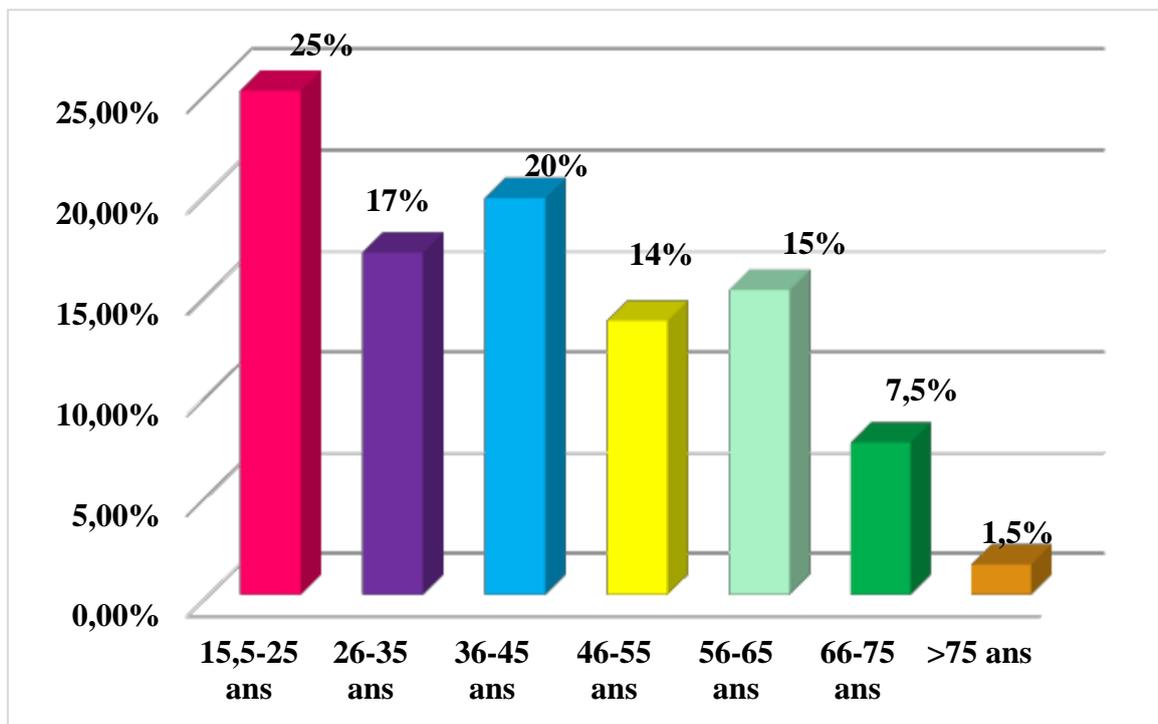


Figure 08: Représentation graphique de la population d'étude selon les tranches d'âge

1.3. Distribution des patients de la population d'étude selon le sexe

Notre série d'étude comprend 73 patients de sexe masculin et 59 patients de sexe féminin, soit respectivement 55,30 % et 44,70 % de l'ensemble des cas.

Le sex-ratio Hommes (H) / Femmes (F) : $H/F = 1,23$. Une légère prédominance masculine est constatée.

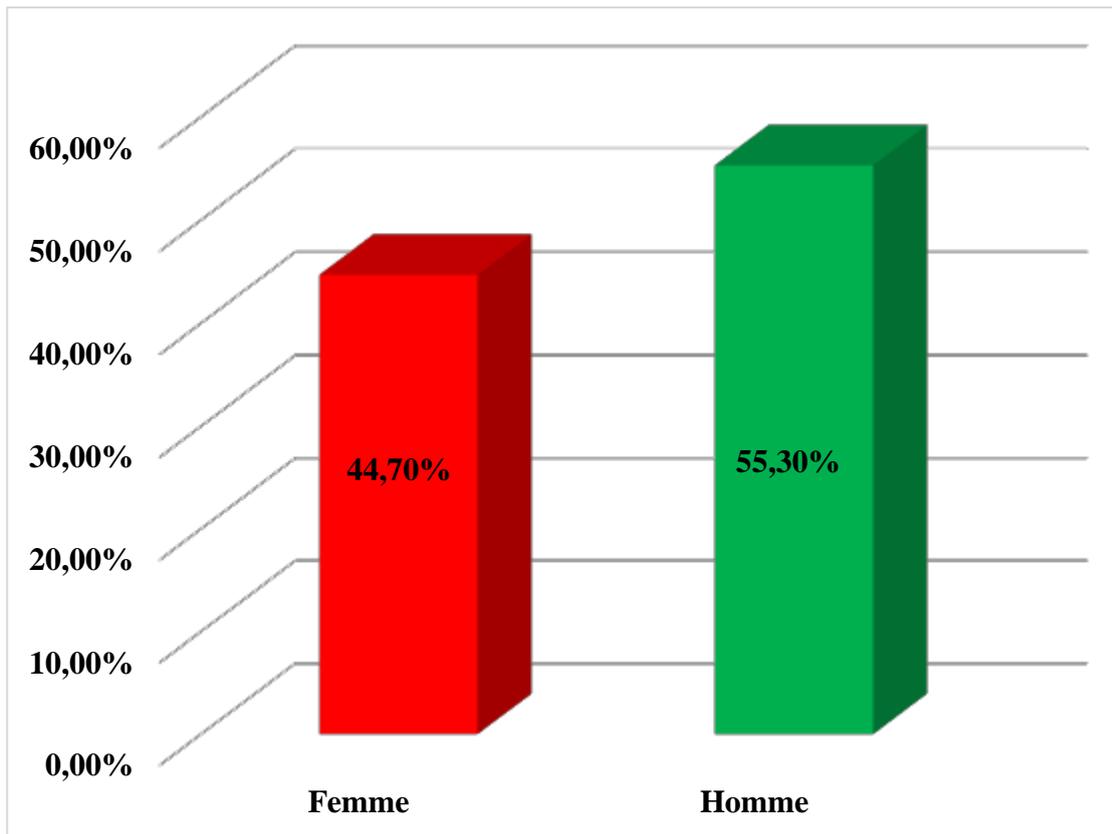


Figure 09: Représentation graphique de la population d'étude selon le sexe

1.4. Distribution de la population d'étude selon l'âge et le sexe

Sur les 132 patients de notre population d'étude, on note la fréquence élevée de cas chez les hommes à la tranche d'âge [15,5-25] ans et de [36-45] ans chez les femmes.

Tableau 09 : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon l'âge et le sexe

Tranches d'âge (ans)	[15,5-25]	[26-35]	[36-45]	[46-55]	[56-65]	[66-75]	> 75
Homme	28,76%	17,80%	17,80%	15,06%	12,32%	06,90%	01,36%
Femme	20,33%	16,94%	22,03%	11,90%	18,64%	08,47%	1,69%

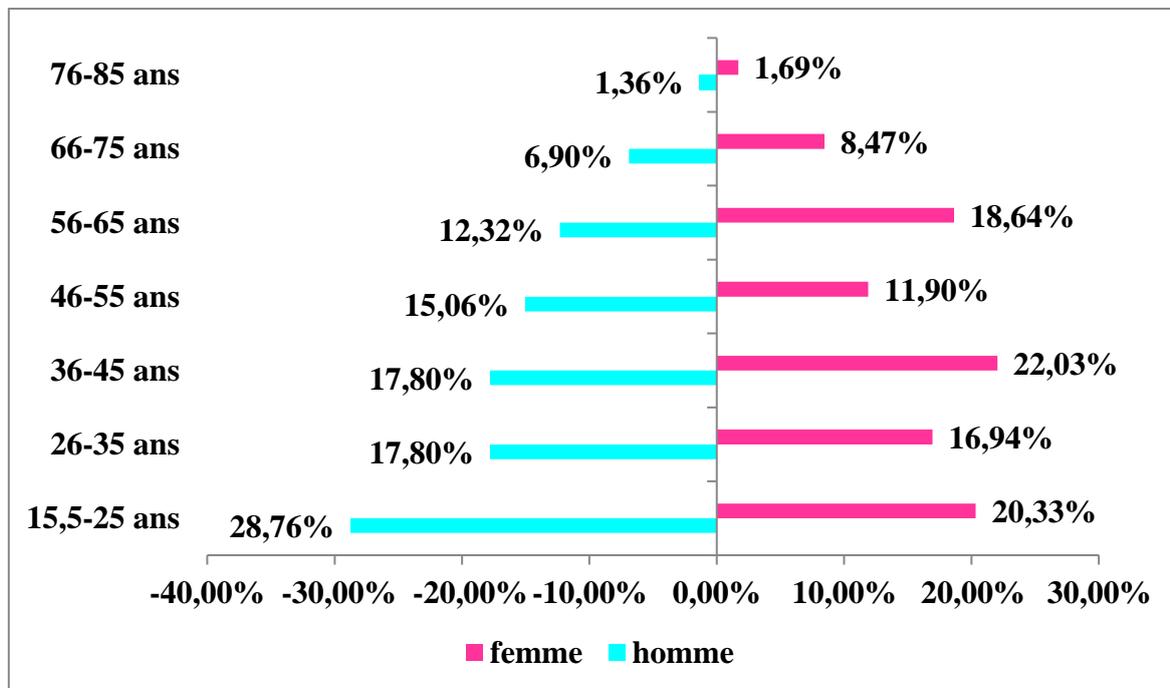


Figure 10 : Représentation pyramidale de la population d'étude selon l'âge et le sexe

1.5. Distribution de la population d'étude selon le type de LA

Tableau 10 : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon le type de LA

	LAM	LAL	LAB	Total
Effectifs	94	35	3	132
Pourcentage	71%	27%	2%	100%

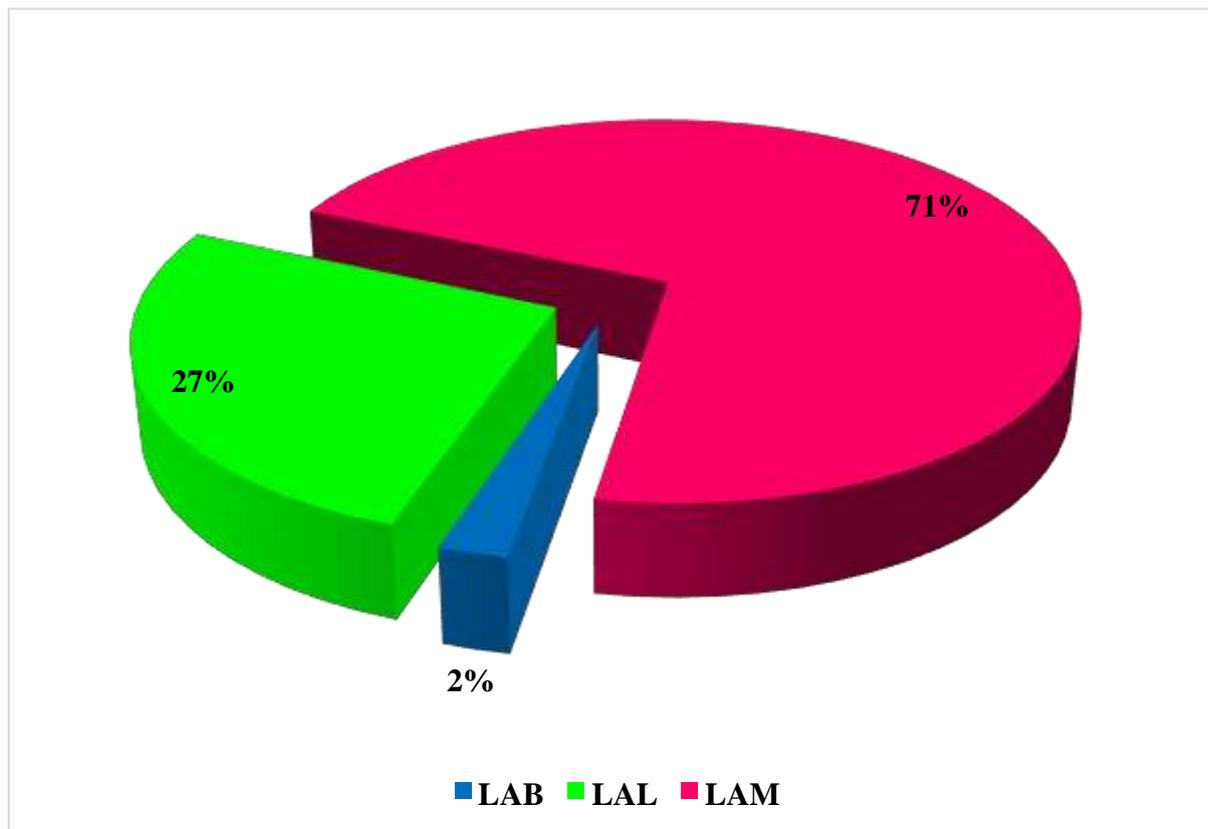


Figure 11 : Représentation graphique de la population d'étude selon le type de LA

1.6. Distribution de la population d'étude selon l'âge et le type de la LA

On note la fréquence élevée des cas de LAM et LAL à la tranche d'âge de 15,5-25 ans.

Tableau 11 : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon l'âge et le type de LA

Tranches d'âge(ans)	[15,5-25]	[26-35]	[36-45]	[46-55]	[56-65]	[66-75]	> 75
LAM	14,39%	13,63%	12,12%	9,84%	12,87%	7,57%	0,75%
LAL	10,60%	3,78%	6,06%	3,78%	1,51%	0%	0,75%
LAB	0%	0%	1,60%	0%	0,75%	0%	0%

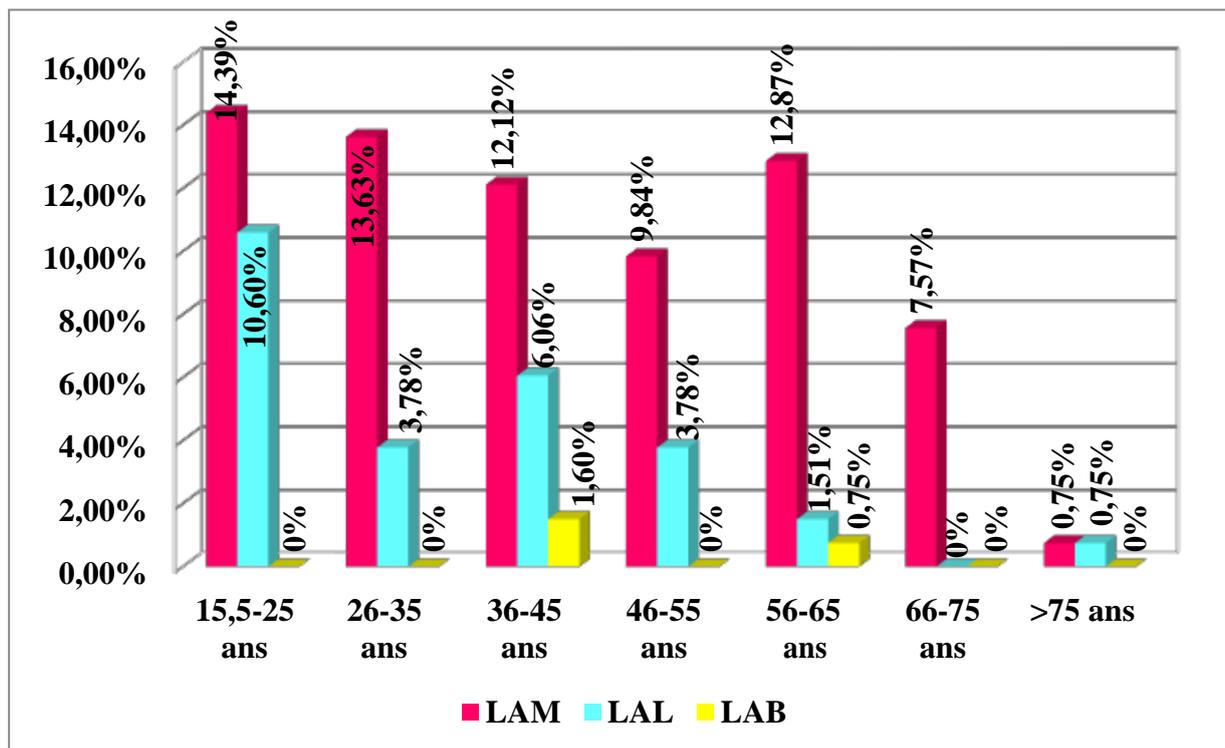


Figure 12 : Représentation graphique de la population d'étude selon les tranches d'âge et le type de LA

1.7. Distribution de la population de notre étude selon le lieu de résidence

La distribution de la population d'étude en fonction de leur lieu de résidence retrouve les résultats suivants : Les patients résidant dans la wilaya de Tizi Ouzou avec un taux de 46,50% contre 53,5% de patients résidants hors wilaya de Tizi Ouzou : Bouira (18,20%), Bejaïa (17,40%), Boumerdes (13,60%), Alger (2,30%).

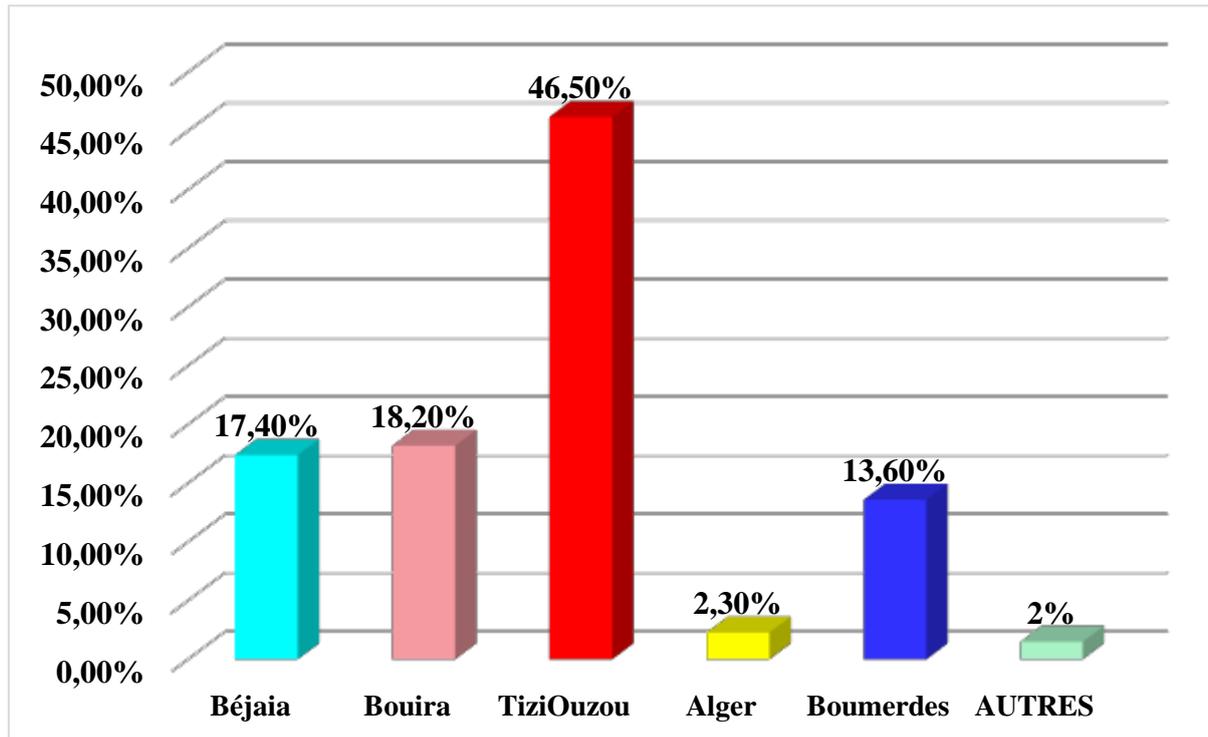


Figure 13 : Représentation graphique de la population d'étude selon le lieu de résidence

2. Les aspects cliniques au diagnostic de la LA

Le syndrome tumoral est fait d'adénopathies périphériques, de splénomégalie et d'hépatomégalie avec respectivement des fréquences de 34 %, 28 % et 11 %.

Il est plus fréquent dans les LAL que dans les LAM avec des pourcentages qui sont respectivement : 76% et 38%.

Tableau 12 : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon la présence ou non du syndrome tumoral

	ADP	SPMG	HPMG
Présent	45 (34%)	37 (28%)	15 (11%)
Absent	87 (66%)	95 (72%)	117 (89%)
Total	132	132	132

2.1. Adénopathies périphériques

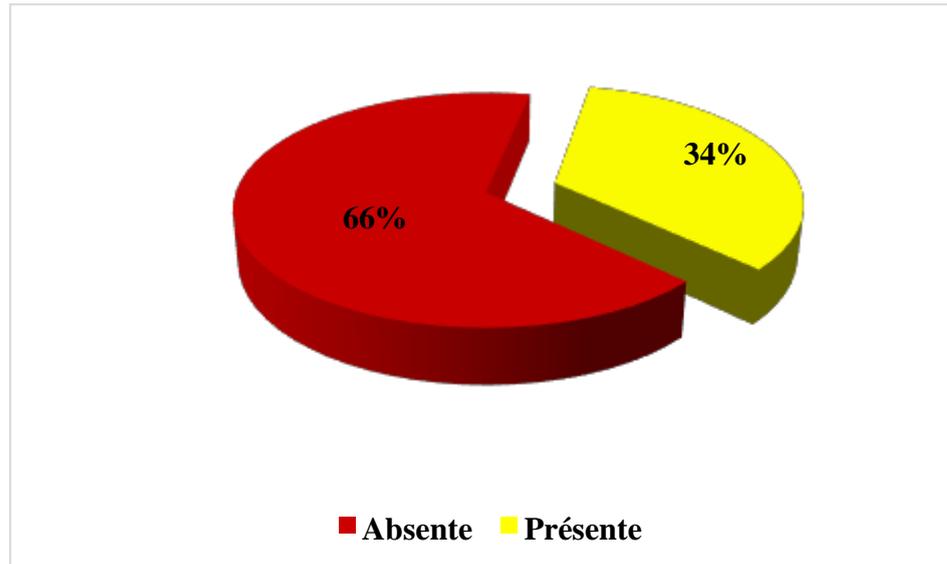


Figure 14 : Répartition graphique de la population d'étude selon la présence ou l'absence des adénopathies périphériques

22. Splénomégalie (SPMG)

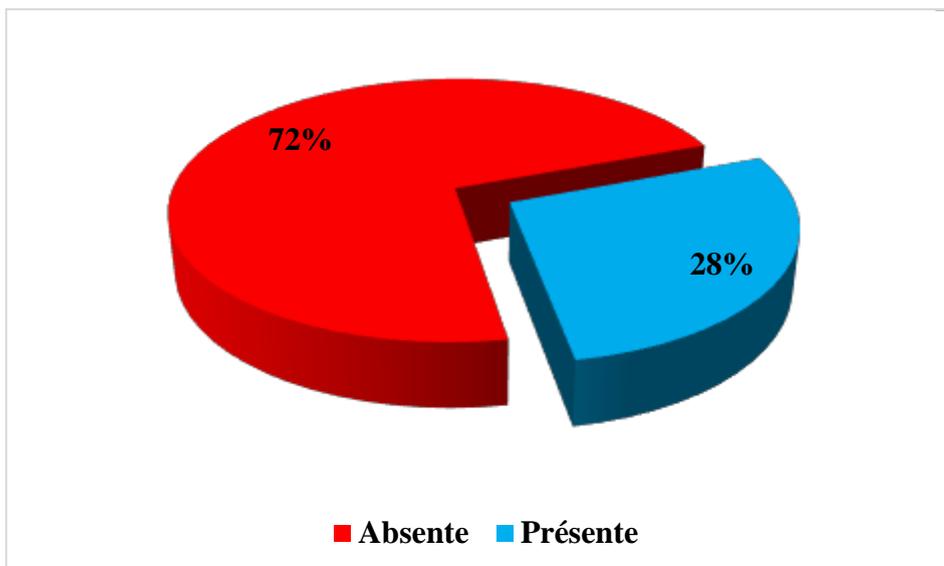


Figure 15 : Répartition graphique de la population d'étude selon la présence ou l'absence d'une splénomégalie

23. Hépatomégalie (HPMG)

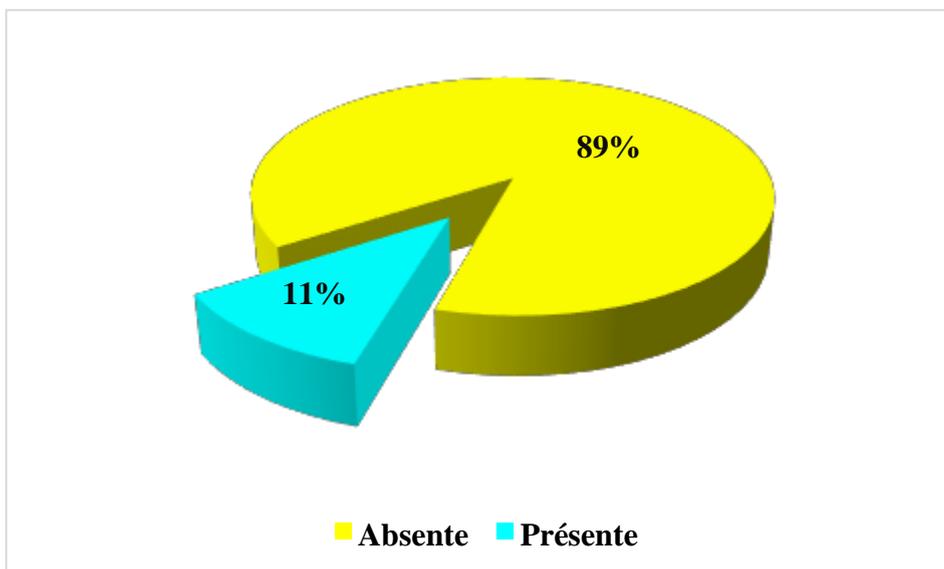


Figure 16 : Répartition graphique de la population d'étude selon la présence ou l'absence d'une hépatomégalie

3. Analyse des données biologiques

3. 1. Etude des données hématologiques

3.1.1. Le taux d'hémoglobine (Hb) au diagnostic de la LA

Au diagnostic de la LA, les taux d'hémoglobine ont varié **entre 4,4 g/dl et 15,5 g/dl** avec une **moyenne de 8,1 g/dl \pm 1.8**.

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

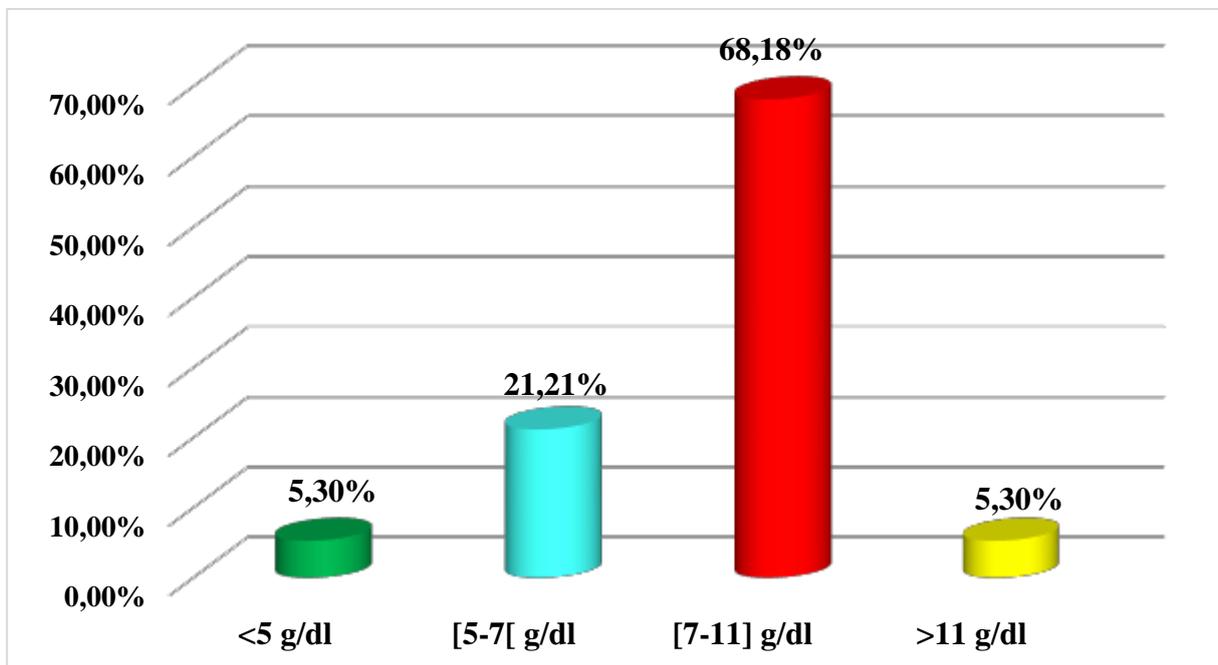


Figure 17 : Représentation graphique de la population d'étude en fonction du taux d'hémoglobine

3.1.2. Taux de globules blancs au diagnostic de LA (GB)

Le taux de GB a varié **entre 0,3 G/L et 288 G/L** ; avec une moyenne de **49 G/L ± 66**.
 On note que la majorité de la population d'étude 50/132 cas soit 38% a présenté une hyperleucocytose ne dépassant pas 50G/L.

Tableau 13 : Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon le taux de globules blancs

Taux de GB G/L	<4 G/L	[4-10[G/L	[10-50]G/L	>50 G/L
Effectifs	25	19	50	38
Pourcentage	19%	14%	38%	29%

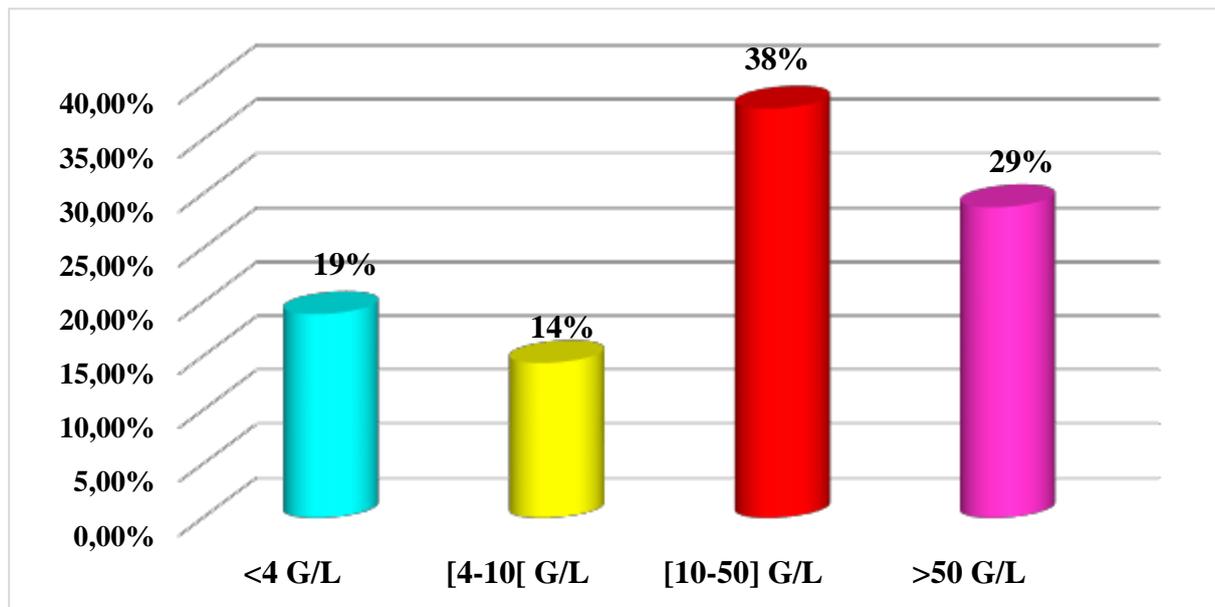


Figure 18 : Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de GB au diagnostic

3.1.3. Taux de plaquettes au diagnostic de LA

Le taux de plaquettes a varié de 1 G/L à 363 G/L, avec une moyenne de 53 G/L \pm 56. La majorité des patients sont thrombopéniques au diagnostic.

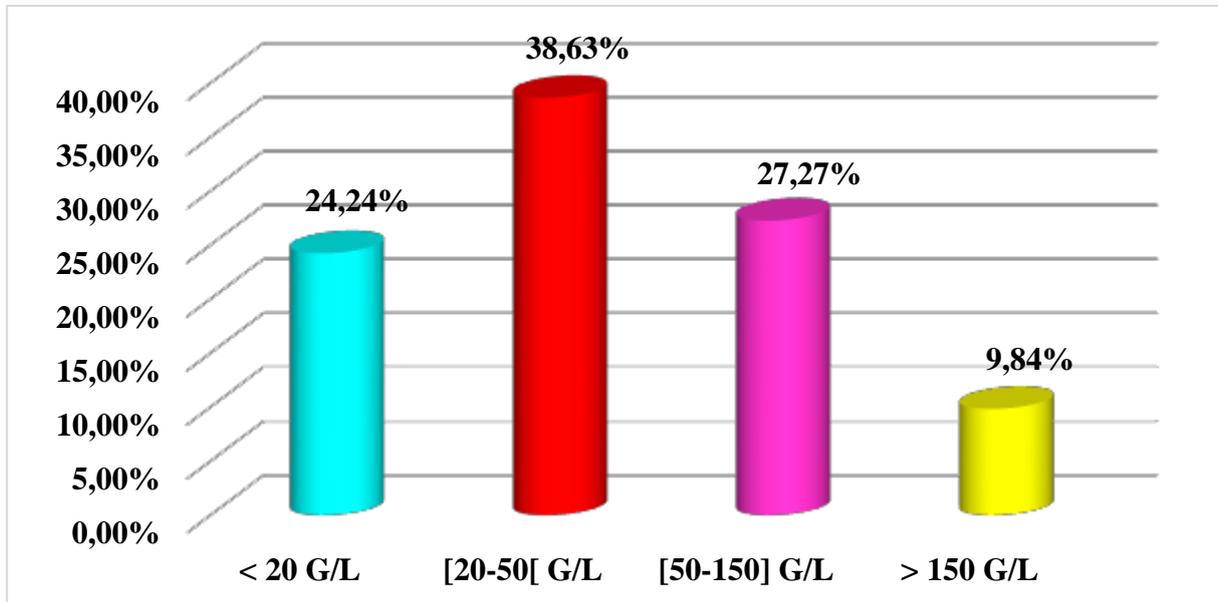


Figure 19 : Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de plaquettes au diagnostic

3.2. Etude cytomorphologique et classification FAB des cas de LA

3.2.1. Etude du frottis sanguin coloré au MGG

101 patients soit **76,5 %** des cas ont présenté une blastose sanguine. Le taux de blastes circulant chez notre population d'étude a varié entre **02 %** et **100 %**, avec une moyenne de **69 ± 29%**.

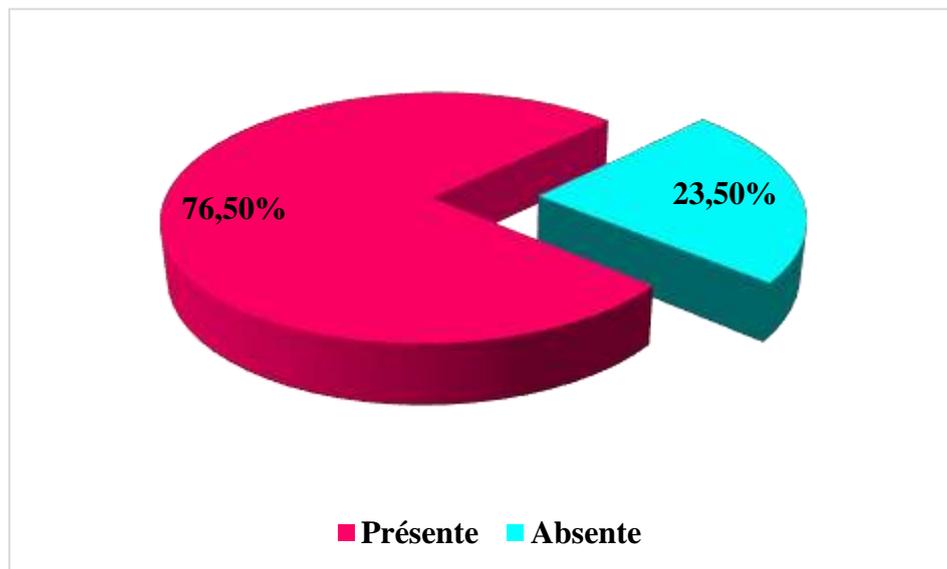


Figure 20 : Répartition graphique de la population d'étude selon l'existence ou non d'une blastose sanguine

3.2.2. Médullogramme

L'examen cytomorphologique des frottis de moelle osseuse colorés au MGG a permis d'affirmer le diagnostic et de classer les cas de LA, en se basant sur les critères descriptifs de la classification FAB que nous avons détaillés dans la partie théorique chapitre diagnostic et classification.

Le taux de blastes dans la MO a varié entre **20 et 99%**, pour une moyenne de **71 % ± 21**.

3.2.3. Classification FAB des cas de LA

Tableau 14 : Classification FAB des cas de LA colligés au cours de notre étude

	Effectifs	Pourcentage
LAM1	13	10,00%
LAM2	23	17,00%
LAM3	22	16,60%
LAM4	17	13,00%
LAM5	14	10,60%
LAM7	1	0,75%
LAM DC	7	05,3%
LAL1	8	06%
LAL2	21	16%
LAL3	6	04,5%

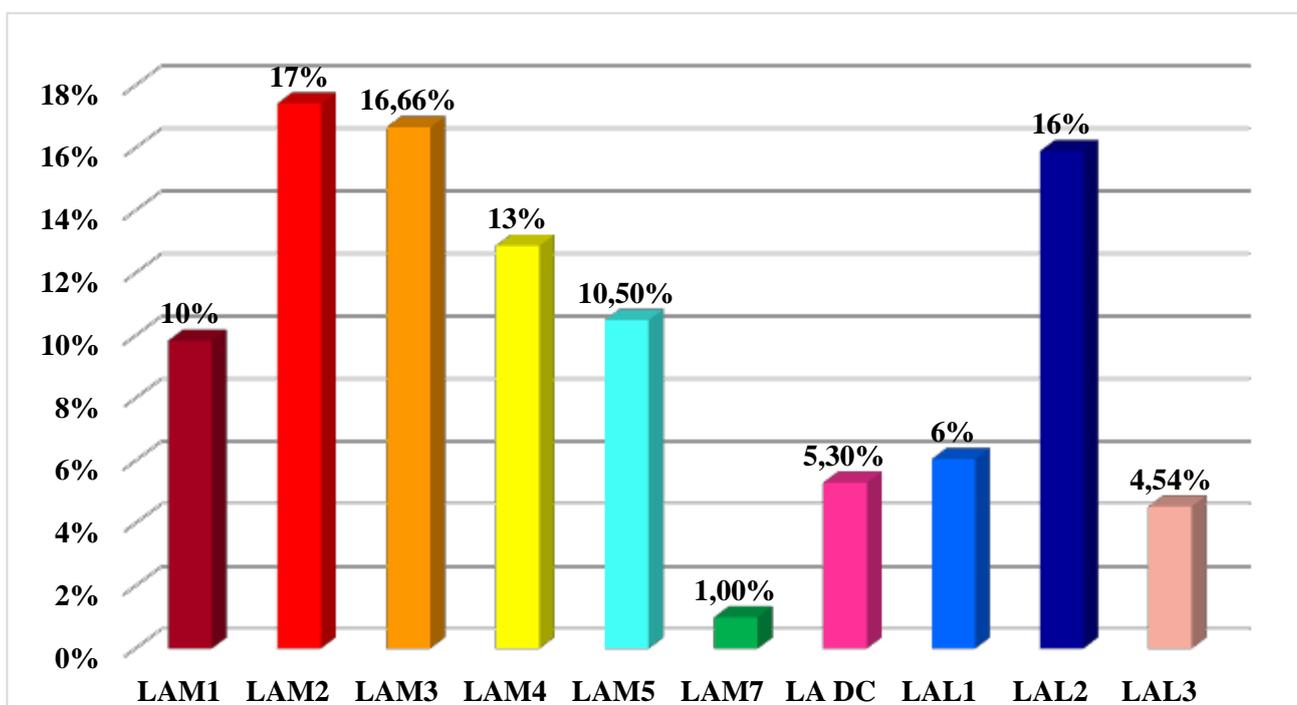


Figure 21 : Répartition graphique des cas de LA colligés au cours de notre étude selon la classification FAB

3.3. Etude immunophénotypique des cas de LA de notre population d'étude

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

3.3.1. Classification des cas de LAM selon les critères EGIL

Tableau 15 : Distribution des cas de LAM selon la classification EGIL

	Effectif	%
LAM0	3	3,20 %
LAM1	12	12,76 %
LAM2	25	26,59 %
LAM3	22	23,40 %
LAM4	17	18,10 %
LAM5	14	14,89 %
LAM7	1	1,06 %
Total	94	100 %

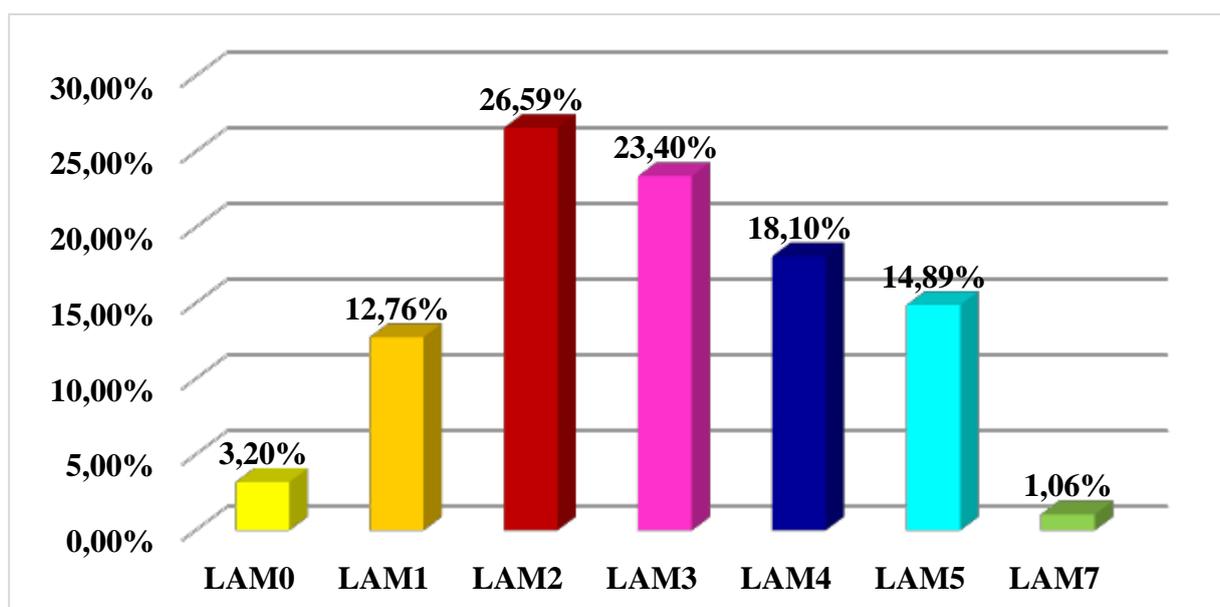


Figure 22 : Représentation graphique des sous classes des cas de LAM selon EGIL

3.3.2. Classification des cas de LAL selon les critères EGIL

Sur les 35 cas de LAL soit 26,51 % des cas de l'ensemble des LA diagnostiquées, 23 soit 66% sont des LAL B et 12 soit 34% sont de type T.

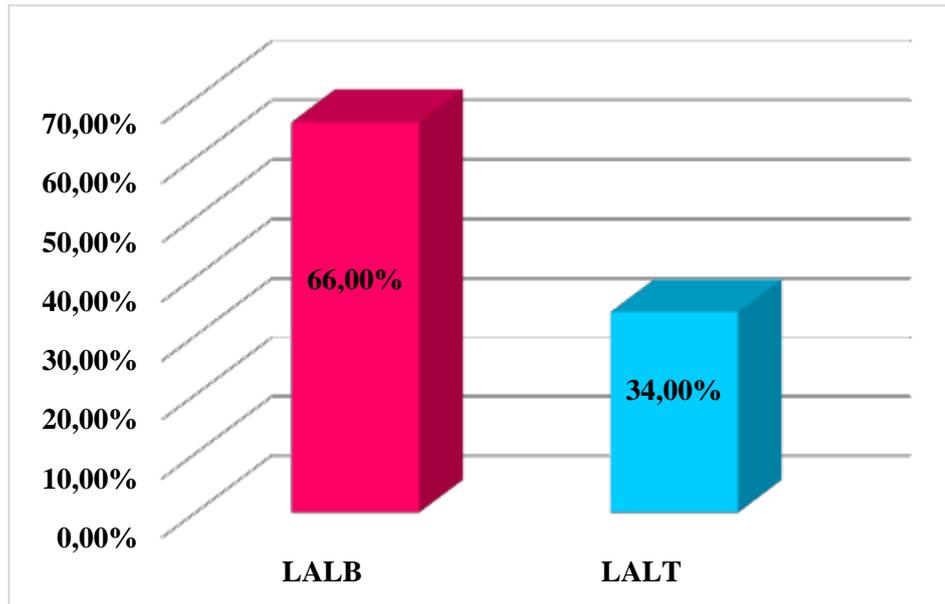


Figure 23 : Représentation graphique de la répartition des types de LAL selon EGIL

3.3.3. Sous-classification des cas de LAL B et T selon les critères EGIL

Les LAL pré B et commune sont nettement majoritaires par rapport aux autres sous-groupes de LAL B.

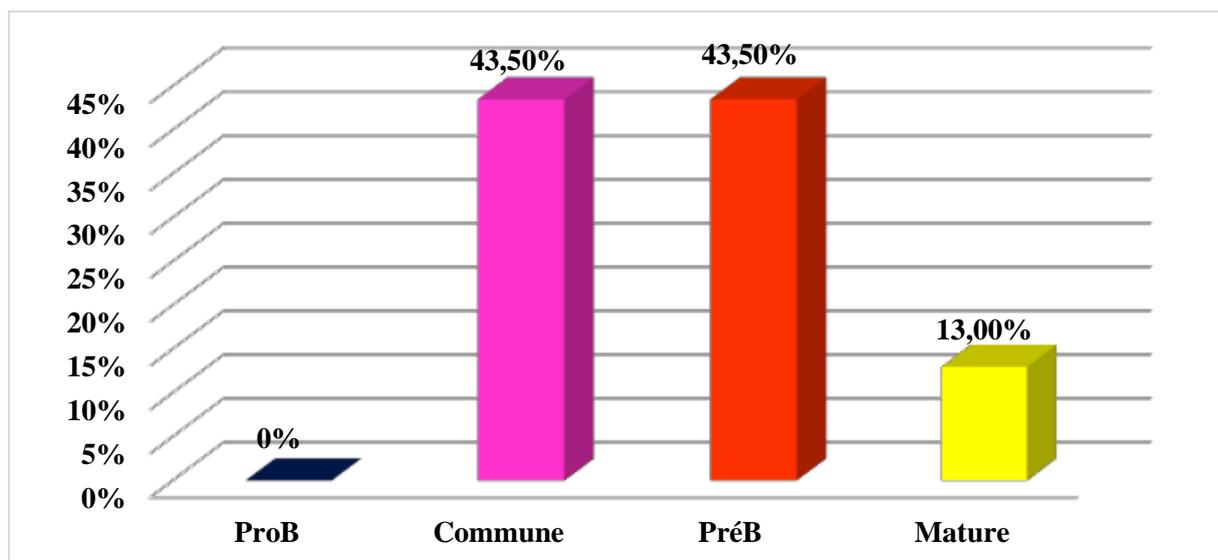


Figure 24 : Représentation graphique de la répartition des sous-groupes de LAL B selon les critères EGIL

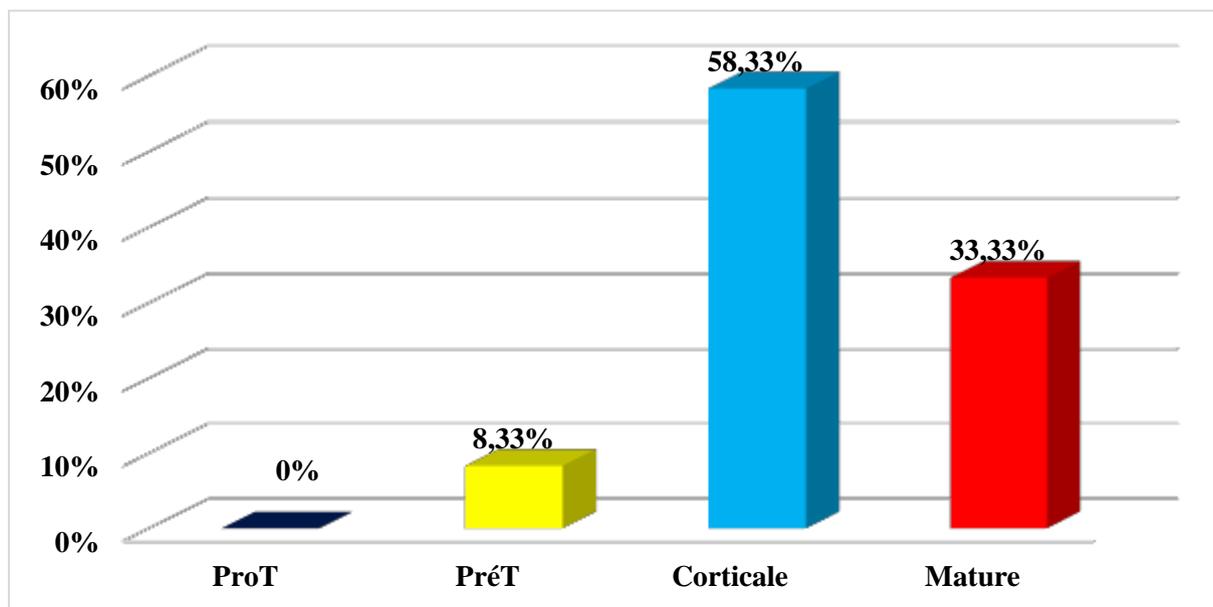


Figure 25 : Représentation graphique de la répartition des sous-groupes de LAL T selon les critères EGIL

3.3.4. Etude de la fréquence d’expression des différents marqueurs antigéniques des LA diagnostiquées dans la population d’étude

✚ Cas des LAM : prédominance d’expression du marqueur monocytaire CD33 (98%), MPO (94%) le marqueur CD117 (78%). Les marqueurs d’immaturité HLADR, CD38 et CD34 sont présents dans respectivement 72%, 56% et 44% des cas.

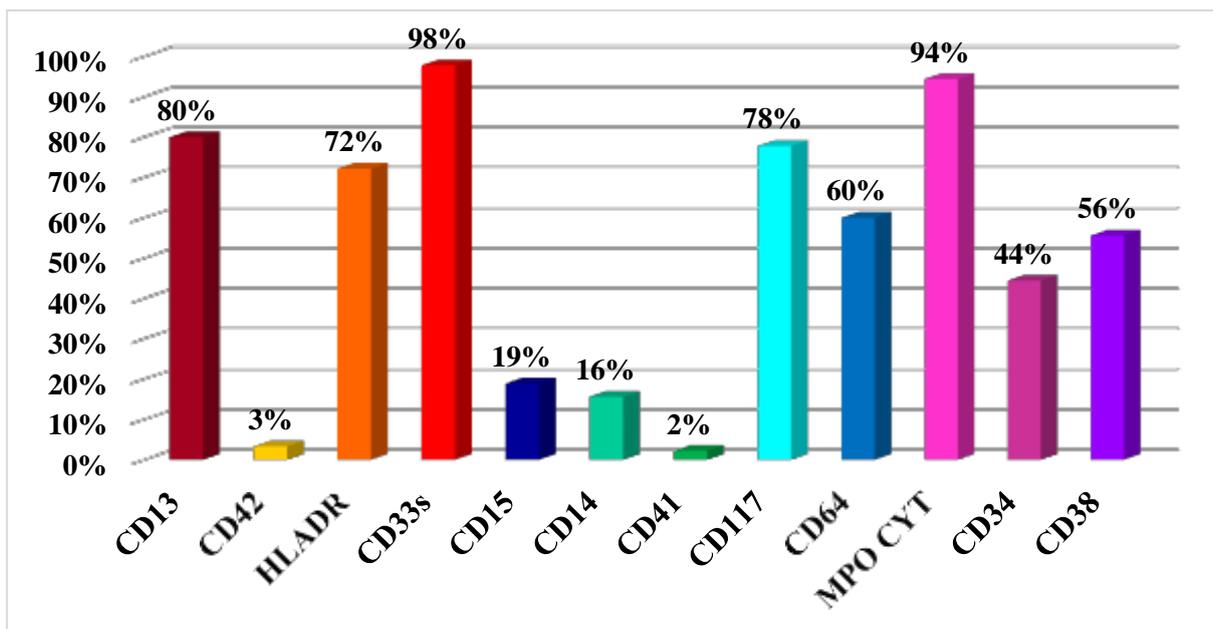


Figure 26 : Fréquence d’expression des différents marqueurs antigéniques dans la LAM

✚ **Cas des LAL B** : prédominance d'expression des marqueurs antigéniques lymphoïdes B: CD19 (100%), CD79a (96%) et CD 10 (87%) qui est un marqueur de bon pronostic selon les données de la littérature. Les marqueurs d'immaturation HLADR, CD34 et CD38 sont présents dans respectivement 96%, 61% et 52% des cas.

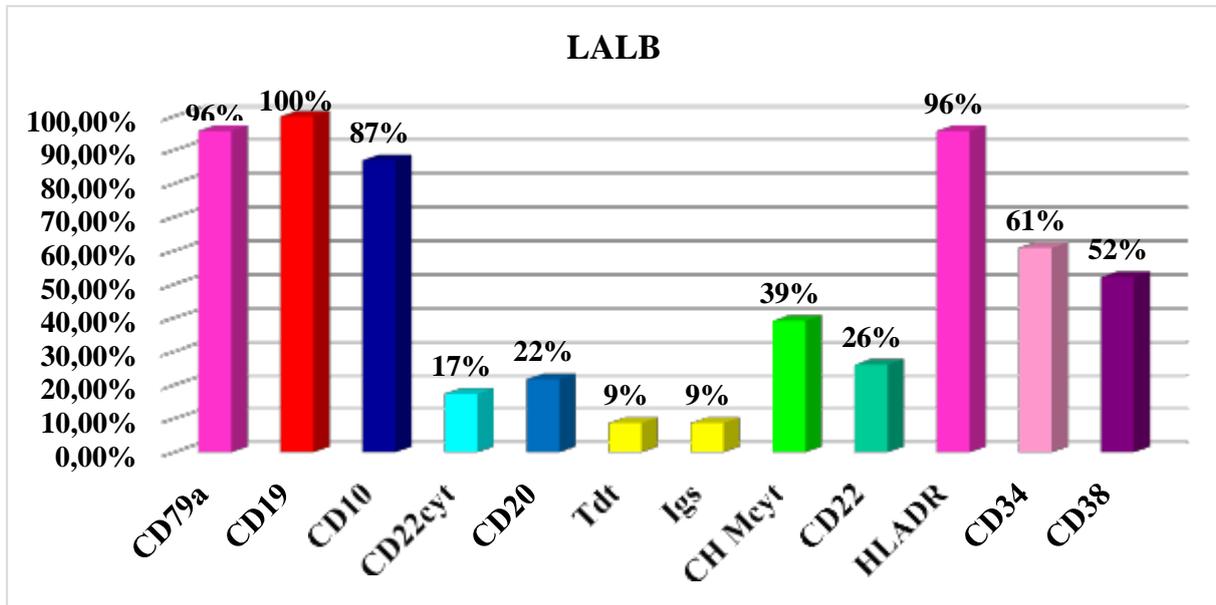


Figure 27: Fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques dans les LAL B

✚ **Cas des LAL T** : l'interprétation de nos résultats reste difficile vue le nombre réduit des cas de LALT dans notre série d'étude (12 cas).

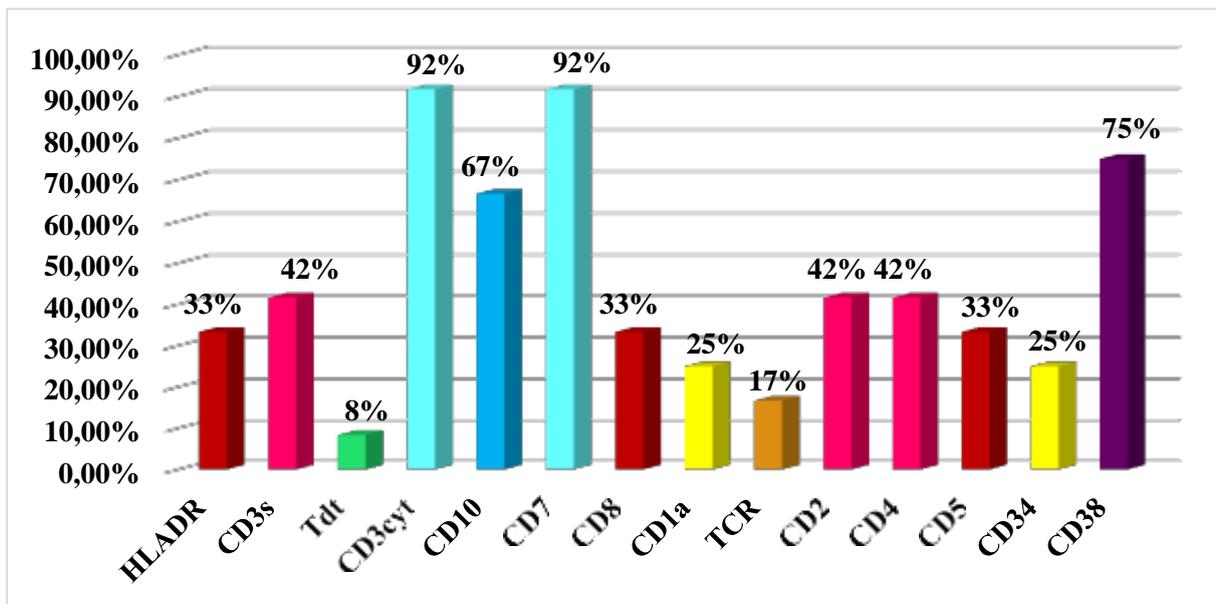


Figure 28: Fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques dans la LAL T



3.3.5. Recherche des marqueurs aberrants

Nous avons constaté que 17 patients de notre série d'étude ont présenté en plus des marqueurs spécifiques pour la classification de la lignée en cause et pour la détermination des stades de maturation, des marqueurs dit : « aberrants » qui ne s'accordent pas avec la lignée d'origine :

- 01 cas de LAL T a exprimé les marqueurs myéloïdes : CD13 ;
- 04 cas de LAL B ont exprimé les marqueurs myéloïdes : CD13, CD33 ;
- 12 cas de LAM ont exprimé les marqueurs lymphoïdes dont 04 ont exprimés les marqueurs B et 08 ont exprimé les marqueurs T : CD2, CD4, CD5, CD7, CD19.

Il s'agit de marqueurs d'intérêt pronostic.

3.3.6. Répartition des LA biphénotypiques (LAB)

03/132 soit 2 % des cas de LA à phénotype mixte ont été retrouvés, il s'agit de LAB à phénotype myéloïde et lymphoïde B : LAB M/B.

4. Etude descriptive des facteurs pronostiques de la population étudiée

4.1. Les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAL de notre série d'étude

Tableau 16 : Les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAL de notre série d'étude

	Effectif	Pourcentage
Sexe masculin	24	69%
Age > 60 ans	02	06%
GB \geq 50 G/L	11	31%
ADP	16	46%
SPMG	20	57%
HPMG	09	26%

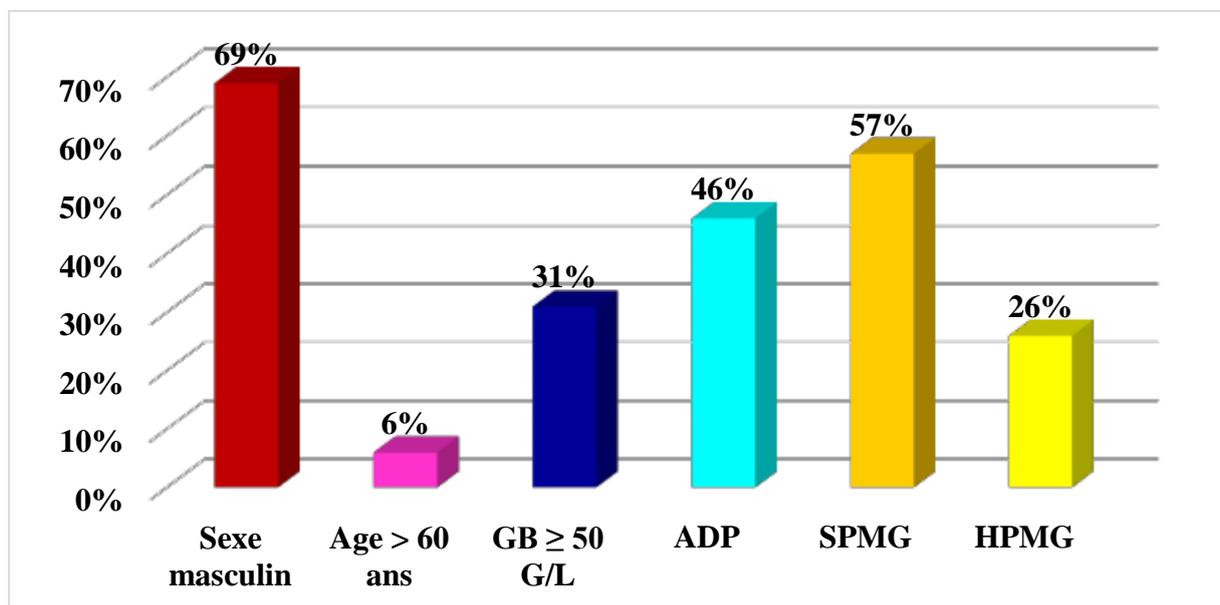


Figure 29 : Représentation graphique des principaux facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAL de notre population d'étude

4.2. Les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAM de notre série d'étude

Tableau 17 : les facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAM de notre série d'étude

	Effectif	Pourcentage
Sexe masculin	47	50%
Age > 60 ans	21	22%
GB ≥ 50G/L	26	28%
ADP	28	30%
SPMG	15	16%
HPMG	06	06%

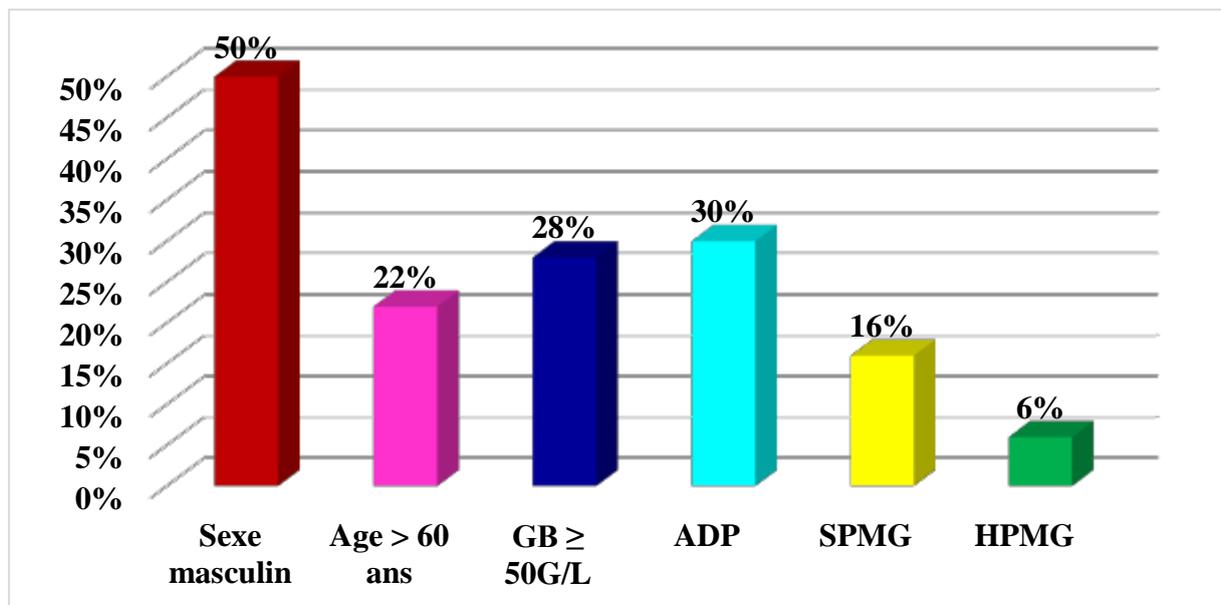


Figure 30 : Représentation graphique des principaux facteurs de mauvais pronostic dans les cas de LAM de notre population d'étude



4.3. Etude de la survie globale (OS) des patients de la population d'étude inclus dans les protocoles thérapeutiques en fonction des facteurs pronostiques

4.3.1. Etude de la survie globale de l'ensemble des cas de LA de notre série d'étude

19/132 cas perdus de vue ont été écartés.

Tableau 18 : Nombre de patients décédés et vivants

	10 mois	20 mois	30 mois	40 mois
Décès	63	72	74	76
Vivants	50	41	39	37
% de survie	44,24%	36,28%	34,51%	32,74%

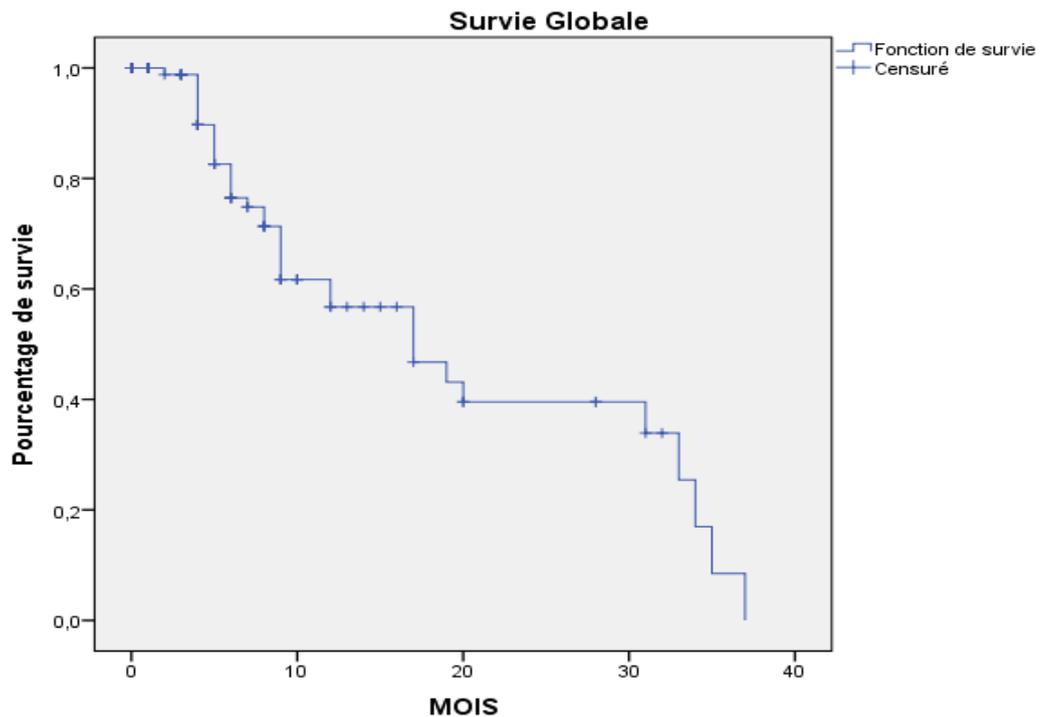


Figure 31 : Courbe de survie globale de notre population d'étude

La durée moyenne de survie globale est de 20 mois (IC à 95% = [16- 23]).

4.3.2. Etude de la survie globale de l'ensemble des cas de LA en fonction du sexe

Tableau 19 : Taux de survie globale de la population d'étude en fonction du sexe

	Nombre Total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
Femmes	50	34	30%	32%
Hommes	63	42	37%	33%
Total	113	76	67%	32,7%

Le pourcentage de survie globale entre les deux sexes n'est pas statistiquement significatif (p = 0.17).

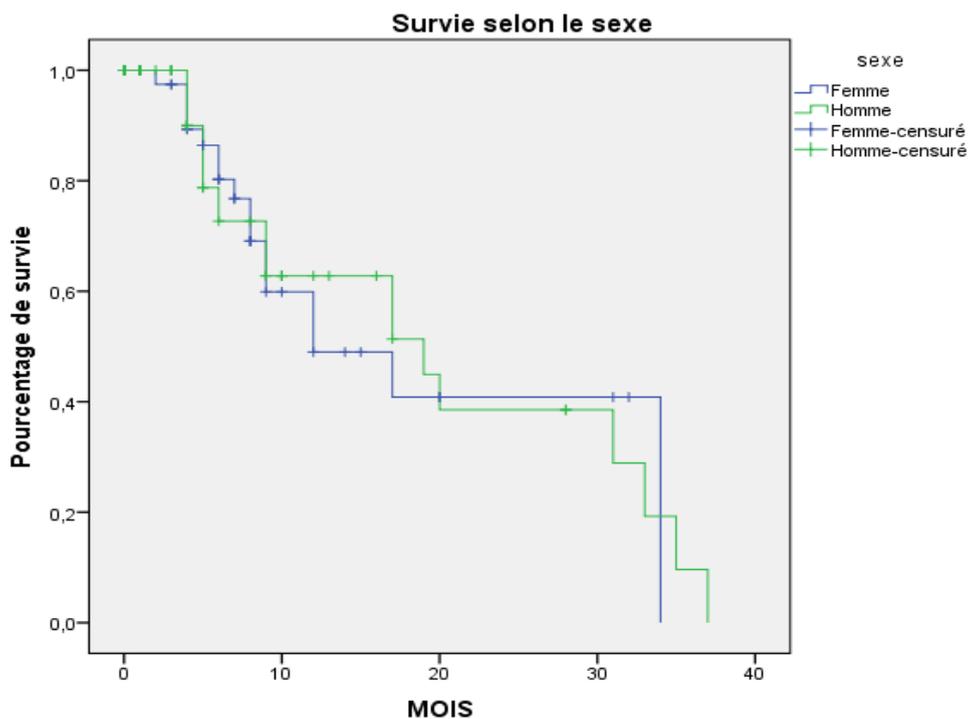


Figure 32 : Courbe de survie globale des LA en fonction du sexe

Le délai moyen de survie globale est de 18,6 mois (IC à 95 % = [13,07-24,1]) pour les femmes, alors qu'il est de 19,2 mois (IC à 95 % = [14,4-23,9]) pour les hommes.

4.3.3. Etude de la survie globale de la population d'étude en fonction de l'âge

Tableau 20 : Taux de survie globale de la population d'étude en fonction de l'âge

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
< 60 ans	92	59	52%	36%
> 60 ans	21	17	15%	19%
Total	113	76	67%	33%

Le pourcentage de survie globale entre les deux groupes d'âge n'est pas statistiquement significatif (p=0.11). Les sujets qui ont un âge < 60 ans ont une meilleure survie que les sujets plus âgés.

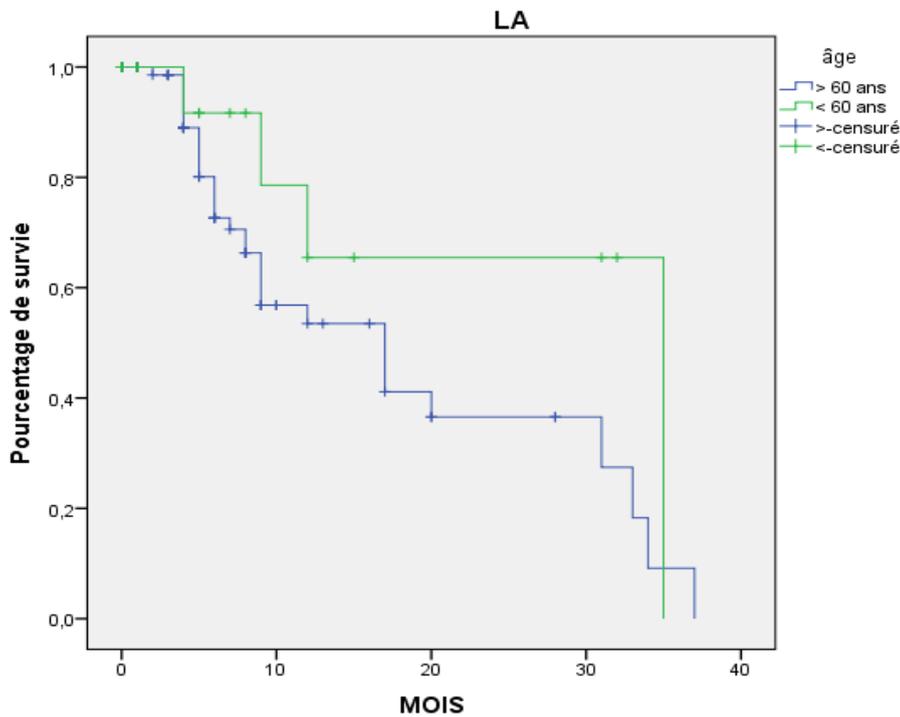


Figure 33 : Courbe de survie globale de LA en fonction de l'âge

Le délai moyen de survie globale est de 18 mois (IC à 95 % = [14-22]) pour le groupe 2, alors qu'il est de 26 mois (IC à 95 % = [16-35]) pour le groupe 1.

4.3.4. Etude de la survie globale de l'ensemble des cas de LA en fonction du type de LA

Tableau 21 : Pourcentage de survie globale de la population d'étude en fonction du type de LA

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même
LAL	33	22	20%	33%
LAM	77	52	47%	32,5%
Total	110	74	67%	33%

Le pourcentage de survie globale entre les patients atteints d'une LAL et ceux atteints d'une LAM n'est pas statistiquement différent ($p = 0,09$)

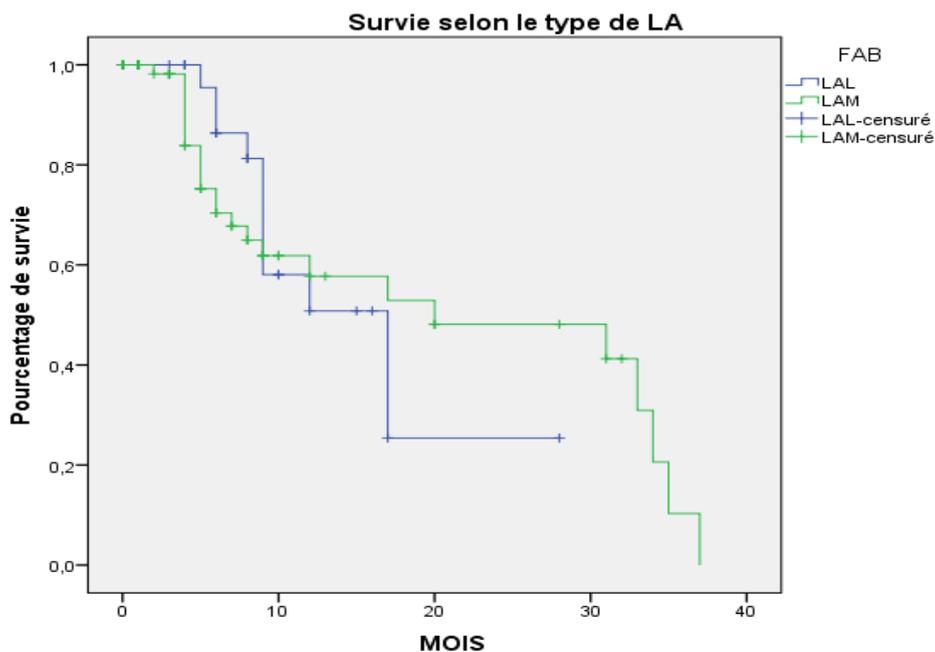


Figure 34 : Courbe de survie globale de la population d'étude en fonction du type de la LA

Le délai moyen de survie globale est de 15,6 mois (IC à 95 % = [11,3-19,9]) pour les LAL alors qu'il est de 21 mois (IC à 95 % = [16,2-25,3]) pour les LAM.

4.3.5. Etude de la survie globale des cas de LA en fonction de la présence ou non du syndrome tumoral

Tableau 22 : Taux de survie globale des cas de LA en fonction de la présence ou non du syndrome tumoral

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
Absent	57	34	30%	40%
Présent	56	42	37%	25%
Total	113	76	67%	33%

Le pourcentage de survie globale entre les deux groupes est statistiquement significatif ($p = 0.03$).

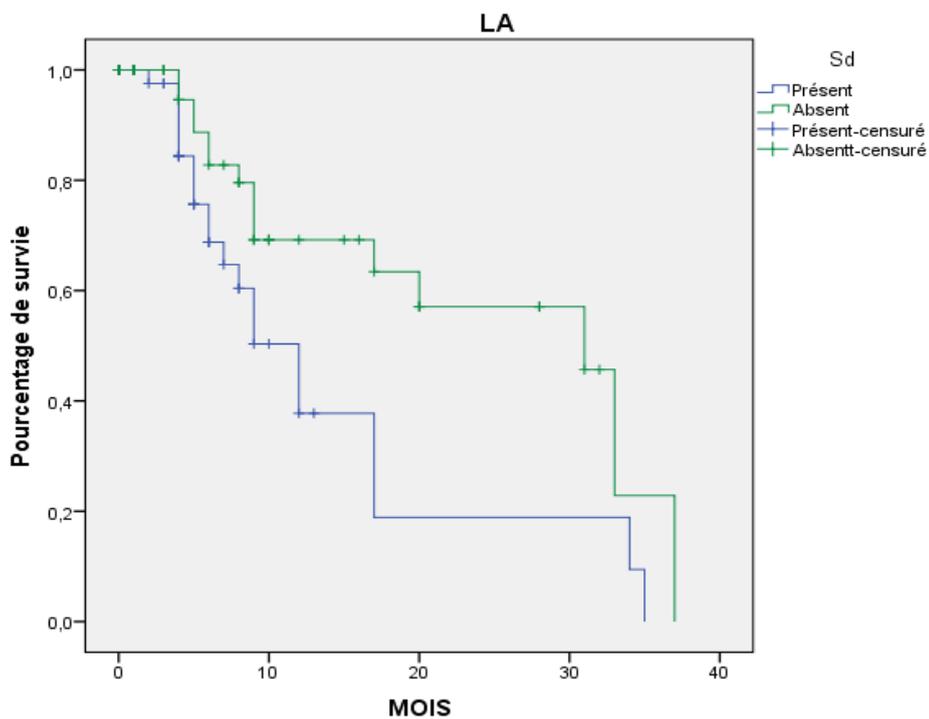


Figure 35 : Courbe de survie globale des LA en fonction de la présence ou non du syndrome tumoral

Le délai moyen de survie est de 12 mois (IC à 95 % = [07-16]) pour les patients qui n’ont pas présenté le syndrome tumoral, alors qu’il est de 13 mois (IC à 95% = [09-16]) pour les patients qui ont présenté un syndrome tumoral.

4.3.6. Etude de la survie globale de la population d'étude en fonction du taux de globules blancs

Tableau 23 : Taux de survie globale des cas de LA en fonction du taux initial de globules blancs

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
< 50 G/L	77	47	42%	39%
> 50 G/L	36	29	25%	19%
Total	113	76	67%	33%

Le pourcentage de survie globale entre les patients qui ont un taux de GB initial < 50G/L versus ceux qui ont un taux > 50 G/L est statistiquement significatif (p =0.005).

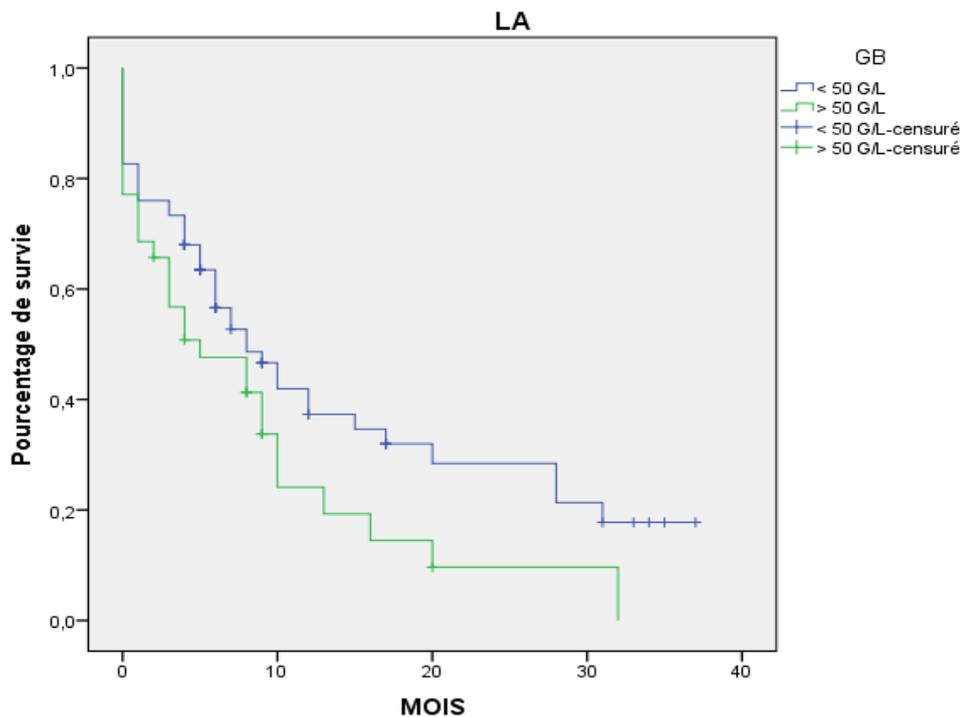


Figure 36 : Courbe de survie globale de la population de notre série d'étude en fonction du taux initial des globules blancs

Le délai moyen de survie : 14 mois (IC à 95 % = [10-18]) pour les patients qui ont un taux de GB initial < 50G/L, alors qu'il est de 08 mois pour les patients qui ont un taux de GB initial > 50G/L (IC à 95% = [05-12]).



4.4. Etude de la survie globale des LA en fonction de l’expression de certains marqueurs antigéniques à l’immunophénotypage par CMF

4.4.1. Etude de survie globale des cas de LA en fonction de l’expression ou non du CD38

Tableau 24 : Taux de survie globale des cas de LA en fonction de l’expression ou non du CD38

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD 38-	40	18	16%	55%
CD 38+	73	58	51%	21%
Total	113	76	67%	33%

Le pourcentage de survie entre les LA qui expriment le CD38 et celles ne l’exprimant pas est statistiquement significatif ($p = 0.04$).

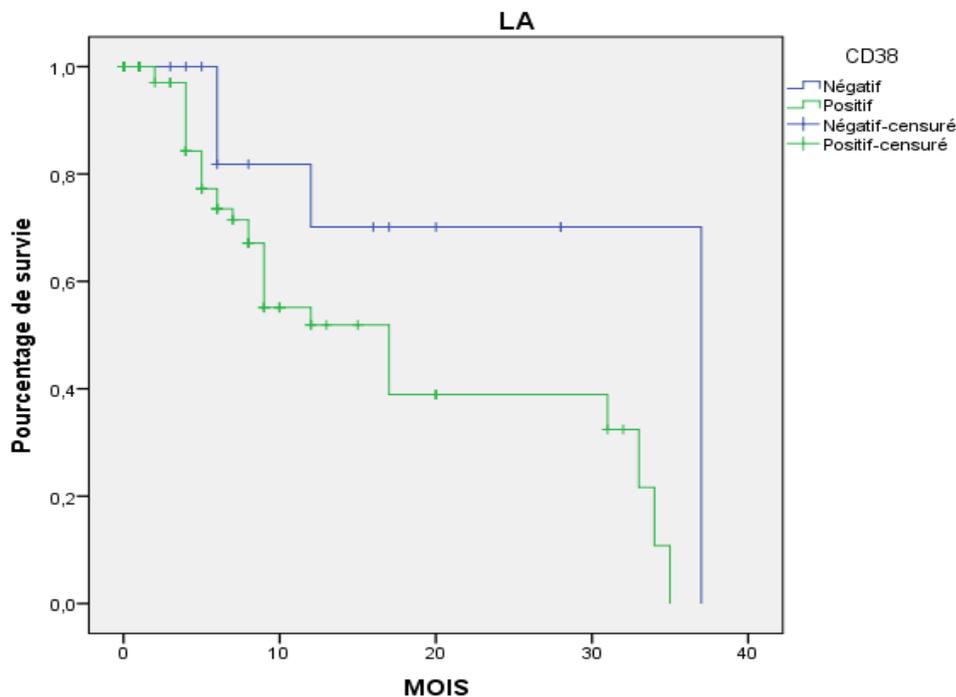


Figure 37 : Courbe de survie globale des cas de LA en fonction de l’expression ou non du CD38

Le délai moyen de survie globale pour le groupe CD38+ est de 9 mois (IC à 95 % = [06-11]), alors qu’il est de 19 mois (IC à 95 % = [14-24]) pour le groupe CD38- .

4.4.2. Etude de survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD34

Tableau 25 : Taux de survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD34

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD34-	52	27	24%	48%
CD34+	61	49	43%	20%
Total	113	76	67%	33%

Le pourcentage de survie globale entre le groupe CD34- et le groupe CD34+ est statistiquement significatif (p =0.05).

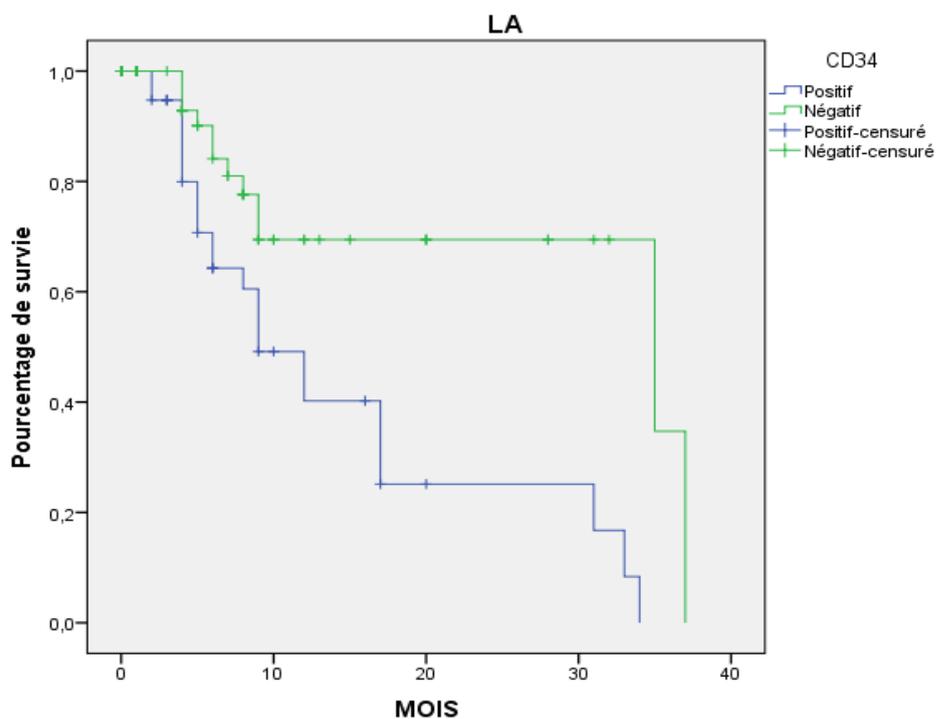


Figure 38 : Courbe de survie globale des cas de LA en fonction de l'expression ou non du CD34

Le délai moyen de survie globale est de 14 mois (IC à 95 % = [10-19]) pour le groupe CD34-, alors qu'il est de 11 mois (IC à 95 % = [07-14]) pour le groupe CD34+.



4.5. Etude de la survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression de certains marqueurs antigéniques à l'immunophénotypage par CMF

4.5.1. Etude de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD13

Tableau 26 : Taux de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD13

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD13-	18	09	12%	50%
CD13+	59	43	56%	27%
Total	77	52	68%	32%

Le pourcentage de survie globale entre le groupe CD13- et le groupe CD13+ n'est pas statistiquement significatif (p =0.6).

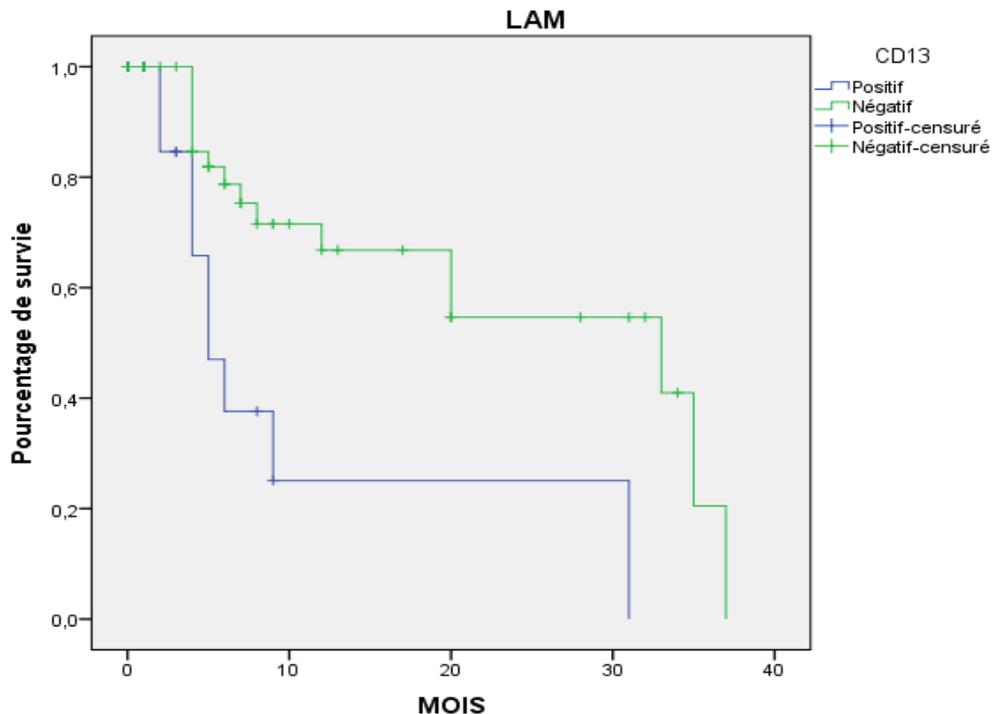


Figure 39 : Courbe de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD13

Le délai moyen de survie globale pour les deux groupes est de 12mois avec un

IC à 95 % = [4-20] pour le groupe CD13- et IC à 95% = [8- 16] pour le groupe CD13+.

4.5.2. Etude de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD64

Tableau 27 : Taux de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD64

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD64-	31	19	24,67%	38,7%
CD64+	46	33	42,85%	28,3%
Total	77	52	68%	32%

Le pourcentage de survie globale entre le groupe CD64- et le groupe CD64+ n'est pas statistiquement significatif (p =0.09).

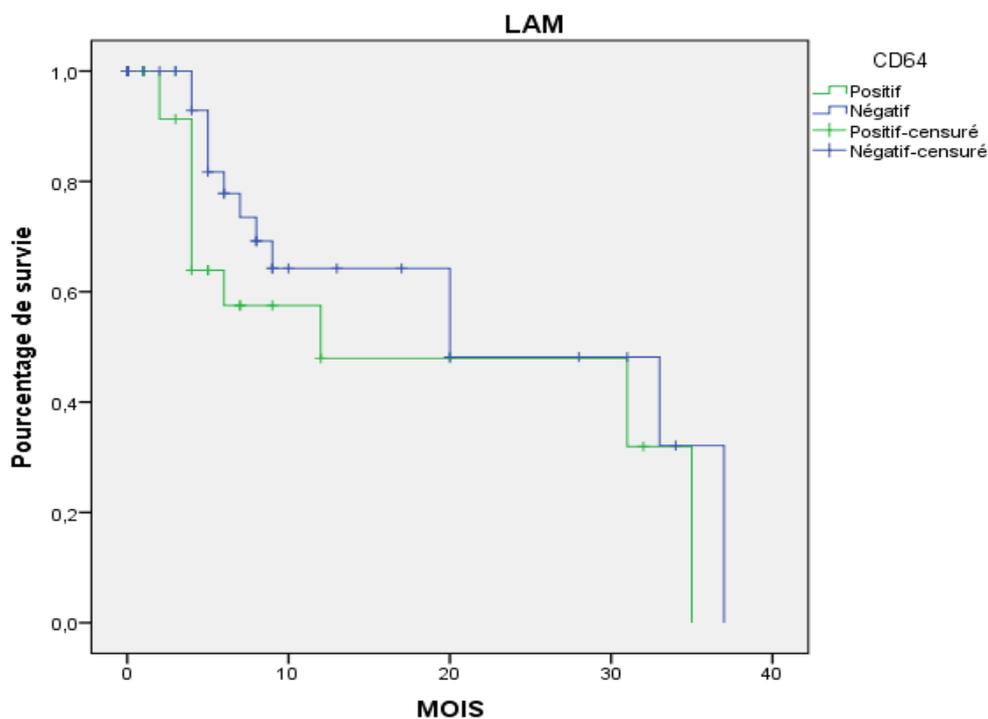


Figure 40 : Courbe de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD64

Le délai moyen de survie pour les deux groupes est de 12mois avec un IC à 95 % = [6-17] pour les patients qui n'ont pas exprimé le CD64 et de [07-16] pour les patients qui ont exprimé le CD64.

4.5.3. Etude de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD117

Tableau 28 : Taux de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD117

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD117-	22	05	06,5%	77,3%
CD117+	55	47	61%	14,5%
Total	77	52	68%	32%

Le pourcentage de survie globale entre le groupe CD117- et le groupe CD117+ est statistiquement significatif ($p = 0.01$).

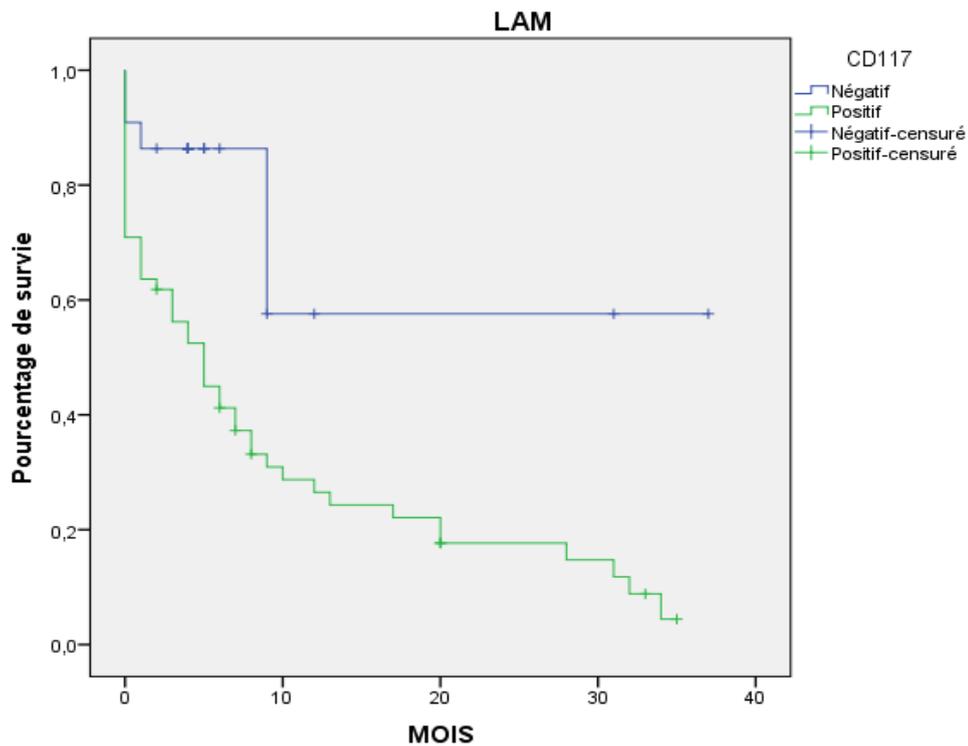


Figure 41 : Courbe de survie globale des cas de LAM en fonction de l'expression ou non du CD117

Le délai moyen de survie globale est de 24 mois (IC à 95 % = [14-34]) pour le groupe CD117-, alors qu'il est de 10 mois pour les patients CD117 + (IC à 95% = [06-13]).

4.6. Etude de survie globale des cas de LAL B en fonction de l'expression du marqueur antigénique CD10 à l'immunophénotypage par CMF

Tableau 29 : Taux de survie globale des cas de LAL B en fonction de l'expression ou non du CD10

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD10-	6	6	29%	00
CD10+	15	7	33%	53%
Total	21	13	62%	38%

Le pourcentage de survie globale entre les cas de LAL B qui expriment le CD10 et ceux qui ne l'expriment pas n'est pas statistiquement significatif (p =0.3).

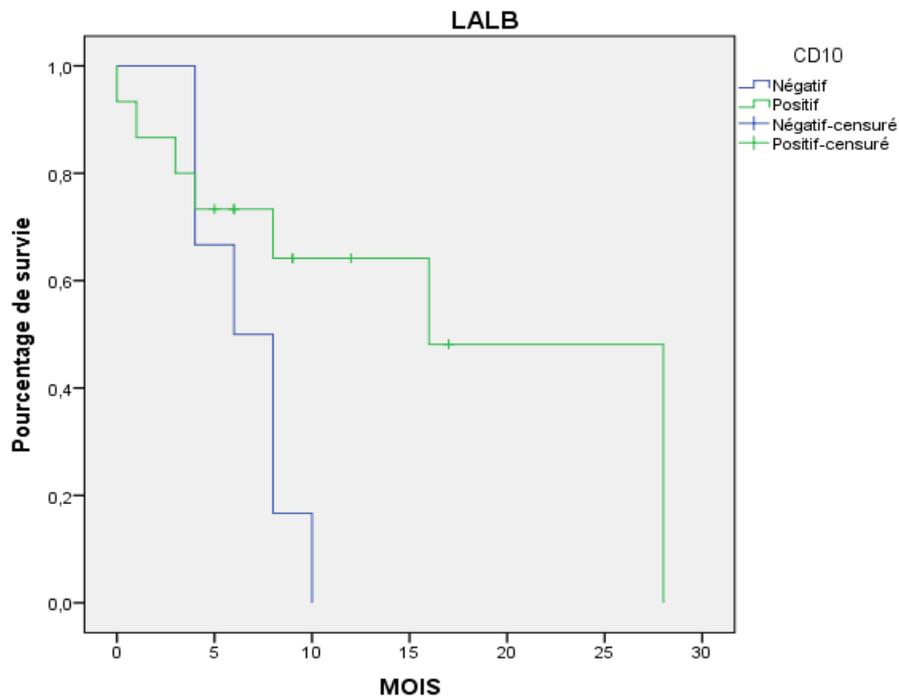


Figure 42 : Courbe de survie globale des cas de LAL B en fonction de l'expression ou non du CD10

Le délai moyen de survie globale pour le groupe CD10- est de 07 mois (IC à 95% = [05-09]), alors qu'il est de 17 mois pour le groupe CD10+ (IC à 95% = [10-24]).



4.7. Etude de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression de certains marqueurs antigéniques à l'immunophénotypage par CMF

4.7.1. Etude de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD2

Tableau 30 : Taux de survie globale des LAL T en fonction de l'expression ou non du CD2

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD2-	04	02	17%	50%
CD2+	08	07	58%	13%
Total	12	09	75%	25%

Le pourcentage de survie entre le groupe CD2- et le groupe CD2+ n'est pas statistiquement significatif (p =0.1).

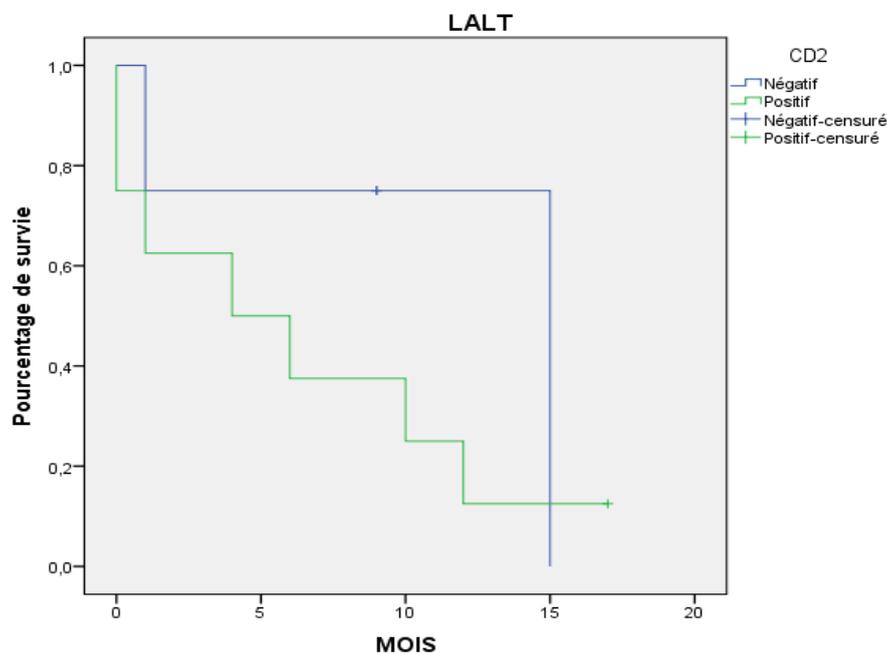


Figure 43 : Courbe de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD 2

Le délai médian de survie globale est de 12 mois pour le groupe CD2- (IC à 95% = [03-20]), alors qu'il est de 06 mois pour le groupe CD2+ (IC à 95% = [02-10]).

4.7.2. Etude de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD3s

Tableau 31 : Taux de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD3s

	Nombre total	Nombre de décès	Pourcentage de décès	Pourcentage de survie par rapport au même groupe
CD3s-	7	7	58%	00%
CD3s+	5	2	17%	60%
Total	12	9	75%	25%

Le pourcentage de survie entre le groupe CD3s- et le groupe CD3s+ n'est pas statistiquement significatif (p =0.09).

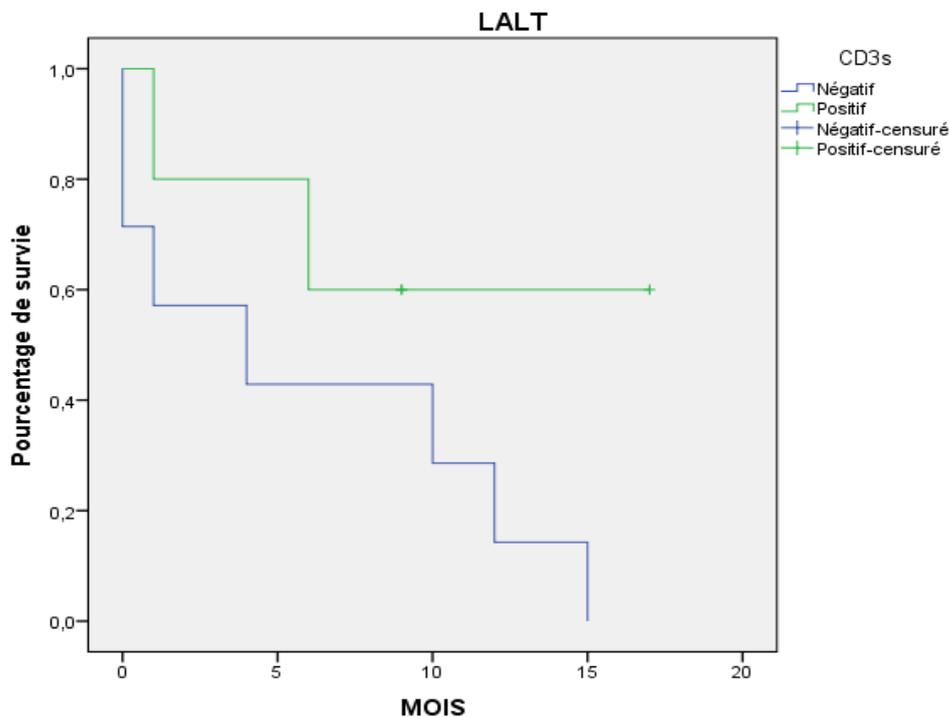


Figure 44 : Courbe de survie globale des cas de LAL T en fonction de l'expression ou non du CD3s

Le délai moyen de survie globale est de 06 mois pour le groupe CD3s- (IC à 95% = [01-11]), alors qu'il est de 12 mois pour le groupe CD3s+ (IC à 95% = [06-18]).

5. Evaluation de la réponse thérapeutique par chimiothérapie

Quatre types de protocoles de chimiothérapie ont été utilisés chez les patients inclus dans notre population d'étude :

- GRAALL et GRAAPH pour le traitement des LAL ;
- Rubidomycine-Aracytine pour le traitement des LAM ;
- Linker est utilisé pour les deux types de LA : LAM et LAL

5.1. Résultats de la réponse au traitement de chimiothérapie

Induction

12/132 cas décédés avant le traitement d'induction.

120/132 cas évalués ont reçu une induction, les résultats obtenus sont :

- **Rémission complète** : 68cas (soit 56,66%) ;
- **Echec** : 23 cas soit (19,16%) ;
- **Décès en induction** : 29 cas (24,16%).

Les causes de décès rapportées sont :

- Syndrome hémorragique : 03 cas
- CIVD : 04 cas
- Choc septique : 06 cas
- Arrêt cardio-respiratoire : 07 cas
- Leucostase : 09 cas

Consolidation :

Les 91 patients restants soit 75,83% ont reçu une consolidation, les résultats obtenus sont :

- **Rémission complète** : 50 cas (41,66%)
- **Rechute** : 32 cas soit (26,66%)
- **Décès** : 7 cas (5,83%)



- 2 cas soit 1,66% sont perdus de vue

Les causes de décès rapportées sont :

- Hémorragie fébrile : 04cas;
- Syndrome infectieux : 02cas;
- CIVD : 01 cas .

Intensification

Les 82 patients restants soit 68,33% ont reçu une intensification, les résultats obtenus sont :

- **Rémission complète** : 33 cas (27,5%) ;
- **Echec**: 4 cas (3,33%) ;
- **Décès** : 28 cas (23,33%);
- 17 cas soit 14,16% sont perdus de vue.

Les causes du décès sont :

- Hémorragie intracrânienne : 01 ;
- Hémorragie alvéolaire : 02 cas ;
- Rejet de greffe : 01 cas ;
- Syndrome infectieux : 08 cas ;
- CIVD : 04 cas ;
- Leucostase : 04 cas ;
- Hypokaliémie : 2 cas ;
- Arrêt cardio-respiratoire :06 cas.

Tableau 32 : Résultats globaux de la réponse thérapeutique jusqu'à la date point

	Induction	Consolidation	Intensification
RC	68 (56,66%)	50 (41,66%)	33 (27,5%)
Rechute	23 (19,16%)	32 (26,66%)	4 (3,33%)
Décès	29 (24,16%)	07 (5,83%)	28 (23,33%)
Perdu de vue	0 (0%)	02 (1,66%)	17 (14,16%)

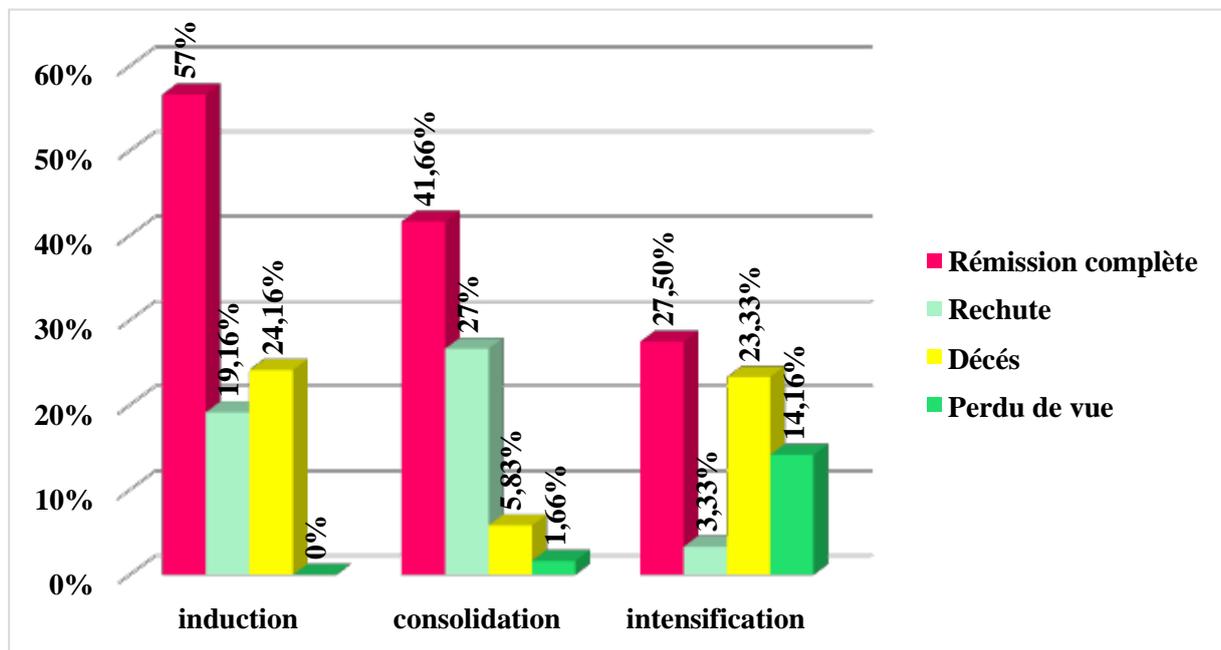


Figure 45 : Représentation graphique du taux du suivi thérapeutique au cours de chaque étape du traitement

**5.2. Résultats globaux de la réponse thérapeutique jusqu'à la date point**

Le taux des patients n'ayant pas rechutés jusqu'au mois d'avril 2017 avec un recul de 05 mois est de 33 soit 27,5% des cas suivis.

A cette date nous avons constaté :

- 33 cas de RC soit 27,5%
- 4 échec soit 3,33 %
- Décès : 64 cas soit 53,33%
- 19 cas perdus de vue

Chapitre III:

Discussion



1. Biais et limites de l'étude

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

- Certains dossiers de patients n'ont pas été complètement renseignés : le manque de données cliniques et thérapeutiques ;
- Absence de capacités techniques performantes des laboratoires pour un diagnostic précoce et précis (cytogénétique et biologie moléculaire) ;
- Manque de données relatives au suivi des patients ;
- Augmentation de l'évacuation des patients vers les CHU d'Alger ;
- Perte de dossiers vue les mauvaises conditions d'archivage (*07 dossiers non retrouvés*) ;
- Durée de travail insuffisante pour une meilleure exploitation des données.

2. Comparaison des principaux résultats aux données de la littérature

2.1. Analyse des aspects épidémiologiques

■ L'âge des patients

L'âge moyen de nos patients quel que soit le sexe est de 40 ans \pm 16 ans avec des extrêmes de 15 ans et demi à 76 ans. Ce qui correspond aux données de l'étude de Benjelloun au Maroc en 2011, qui montre que l'âge moyen des LA de l'adulte est de 45,62 ans \pm 16,8 ans.

La tranche d'âge la plus touchée varie de 15,5-25 ans, ces résultats ne sont pas superposables à l'étude de Benjelloun au Maroc en 2011, qui retrouve que la tranche d'âge la plus touchée varie de 20-59 ans. [115]

■ Sexe des patients

Nous avons colligé 73 patients de sexe masculin et 59 patients de sexe féminin, soit respectivement 55,30 % et 44,70 % de l'ensemble des cas. Le sex-ratio Homme /Femme = 1,23, ceci est en accord avec plusieurs auteurs qui évoquent la plus grande vulnérabilité des hommes par rapport aux femmes.

L'étude de D. Saidi et al à Oran [116] a montré que la maladie est plus représentée chez les hommes (53%) que les femmes (47%) avec un sex-ratio global de 1,1.



■ **Fréquence des cas diagnostiqués**

L'année 2012 n'a pas été prise en considération dans la répartition de la population d'étude selon l'année en raison de la non réalisation de la CMF depuis le début de cette année.

Nous avons constaté une légère augmentation de la fréquence des LA de 2013 jusqu'à 2014 puis une régression à partir de cette dernière année.

Ceci serait dû à :

- La consultation des malades dans d'autres hôpitaux hors la wilaya de Tizi – Ouzou ;
- La consultation tardive de certains malades par méconnaissance de la maladie et de sa symptomatologie ;
- Absence des campagnes de sensibilisation sur la maladie et surtout au niveau des villages.

■ **L'origine géographique des patients**

Le taux de patients résidents dans la wilaya de Tizi-Ouzou représente 46,5 % de l'ensemble de nos patients. Le nombre de cas résidents hors wilaya de Tizi Ouzou est de 53,5%. Cette différence pourrait s'expliquer par :

- La prise en charge des cas de LA de ces régions par les centres hospitaliers d'Alger qui se trouvent dans un rayon d'une centaine de Km ;
- La non consultation de certains malades ruraux : à cause de l'éloignement des structures de santé et manque de moyens...

2.2. Les manifestations cliniques prédominantes

Les LA sont caractérisées par l'association à des degrés variables de signes témoignant à la fois une infiltration tumorale ainsi qu'une insuffisance médullaire. Ces signes peuvent orienter le clinicien vers la suspicion de cette maladie.

- Il est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50% des cas), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique. Dans notre série il a été présent dans 25 cas soit 76% des cas de LAL et dans 29 cas soit 38% des cas de LAM. Ce qui correspond aux données de la littérature. [115]

- Ce syndrome a été présent majoritairement dans notre série sous forme d'ADP (34,00%), de SPMG (28,00%) et d'HPMG (11,00%). Ces principales manifestations ont été retrouvées mais avec des taux plus élevés dans l'étude de Benjelloun au Maroc en 2011 (40% SPMG; 20% HPMG ; 40% ADP). [115]

2.3. Analyse des données biologiques

On fait appel à l'étude biologique afin de confirmer ou infirmer le diagnostic de LA sur la symptomatologie clinique.

■ Les données de l'hémogramme à l'admission

✚ Hémoglobine

Dans notre étude, le taux moyen d'hémoglobine était de 8,1 g/dl \pm 1,8 et varie entre 4,4 et 15,5 g/dl. 94,69% des malades étaient anémiques dont 68,18% parmi eux avaient un taux d'hémoglobine qui varie entre 7 et 11 g/d, et 5,30% ont eu une anémie très profonde (inférieur à 5g/dl).

Ceci n'est pas en accord avec l'étude de Benjelloun S au Maroc en 2011 qui retrouve un taux moyen de 6,2 g/dl avec une variation entre : 3 et 11 g/dl. Tous leurs malades étaient anémiques et 96% parmi eux avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, dont 36% ont eu une anémie très profonde (inférieur à 5g/dl). [115]

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

✚ Taux de globules blancs

Dans notre série d'étude, les LA se présentaient fréquemment sous une forme hyperleucocytaire (38% des cas). Le chiffre de globules blancs a été supérieur à 50 000/mm³ dans 29 % des cas avec une leucopénie uniquement dans 19% des cas.

En comparant nos résultats à ceux de l'étude de Benjelloun S au Maroc en 2011 on perçoit une superposition avec prédominance de la forme hyperleucocytaire variant de 10 à 50 G/L (40%). [115]



Plaquettes

D'après nos résultats obtenus on a constaté que :

- 32 adultes avaient une thrombopénie sévère (taux de plaquettes < 20 G/L) soit 24,24%, 51 adultes avaient un taux de plaquettes compris entre 20 et 50 G/L soit 38,63%, 36 adultes avaient un taux de plaquettes compris entre 50 et 150 G/L soit 27,27% ;
- Seulement 13 qui représente 9,84% avaient un taux de plaquettes normal > 150 G/L contre 7% dans l'étude Benjelloun S au Maroc en 2011.

■ La blastose sanguine au frottis sanguin

- L'examen du FS avait permis d'établir la formule leucocytaire sanguine et avait contribué à la classification des LA selon le groupe FAB.
- Le taux de blastes circulant variait entre 2% et 100%.
- 76,5% des patients ont présenté une blastose sanguine ce qui correspond à l'étude Benjelloun S au Maroc en 2011 dont la blastose sanguine a été constatée dans 72 % des cas.

■ Analyse des données du myélogramme

Les myélogrammes avaient été réalisés au laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi - Ouzou. On s'était basé sur la classification FAB afin de classer les cas de LA en LAL et LAM.

Ce travail montre la prédominance des LAM par rapport aux LAL, 71% (n =94) versus 27% (n =35). Nos données rejoignent celles de la littérature. [115]

En tenant compte des critères morphologiques des LAL, nous avons retrouvé 16% des cas de LAL2, suivi par la LAL1 avec 06% des cas et 4,5% des LAL de type L3. Nos résultats tendent à rejoindre ceux de la littérature avec une prédominance des LAL2. [118]

En comparant nos résultats à ceux de la littérature [115] on retrouve :

- 13 cas de LAM1 soit 10% versus 20% ;
- 23 cas de LAM2 soit 17% versus 20% ;
- 22 cas de LAM3 soit 16,60 % versus 0% ;

- 17 cas de LAM4 soit 13% versus 30%;
- 14 cas de LAM5 soit 10,60% versus 7%;
- 1 cas de LAM7 soit 0,75% versus 3,5%.

Cette différence serait due à la différence de taille des deux échantillons.

■ Analyse des données de l'immunophénotypage dans le diagnostic et la classification des LA

L'immunophénotypage permet d'affirmer le caractère lymphoïde ou myéloïde et donc de diagnostiquer les LAL des LAM très peu différenciées.

Dans notre étude, la LAM était la plus fréquente avec (71%) suivi par LAL (27%) et LAB (2%).

Nos résultats confirment ceux d'autres auteurs qui ont montré que la LAM représente 60% de la leucémie chez les adultes. [115, 117]

Tableau 33 : Comparaison des cas de LA diagnostiqués dans notre population d'étude avec celle de Oukid à Blida

	Notre série	Blida
LAM	71%	60%
LAL	27%	30%
LAB	2%	6%

Dans notre série, l'assignement des blastes à la lignée lymphoïde B ou T par CMF a été retrouvé respectivement dans 66% et 34 % des cas, ce qui rejoint les résultats retrouvés dans l'étude Algérienne de Saidi et al à Oran en 2007 : LAL B (77%) et LAL T (23%). [116]

Il s'agit de 23 cas de LAL B avec prédominance d'expression du CD10 (87%) , un marqueur d'immatunité appelé aussi antigène CALLA ; ce dernier est en faveur d'un pronostic favorable.

Aussi le marqueur d'immatunité HLADR a été exprimé dans la majorité des LALB (96%) et dont le rôle pronostic reste à déterminer.

Parmi les cas de LAL B, les sous type LAL B commune et pré B sont majoritaires avec un pourcentage de 43,50% et 13,00% des cas sont des LAL B mature.

D'autre part, nous n'avons pas enregistré des cas de LAL Pro-B, cette entité est très rare et présente le pronostic le plus défavorable des LAL B d'après l'étude de Benjelloun S. [115]

Tableau 34 : Comparaison de la fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques des cas de LAL diagnostiqués dans notre population d'étude avec celle de Oukid à Blida [117]

	Notre série	Blida
Marqueurs de LALB		
CD19	100%	95%
CD 10	87%	75%
CD34	61%	64%
HLADR	96%	97%
Marqueurs de LALT		
CD7	92%	95%
CD3 Cyt	92%	85%
CD2	42%	66%
CD34	25%	43%

Tableau 35 : Comparaison de la fréquence d'expression des différents marqueurs antigéniques des cas de LAM diagnostiqués dans notre population d'étude avec celle de Oukid à Blida [117]

	Notre série	Blida
CD33s	98%	90%
MPO	94%	87%
CD13	80%	80%
CD117	78%	50%

3. Survie globale des LA

Les résultats de la survie globale de notre étude et celle de France ont été presque superposables.

Tableau 36 : Comparaison de la survie globale en fonction du type de LA dans notre population d'étude et celle de Xavier Troussard en France [118]

	LAM (OS)	LAL (OS)
Notre série	32,5%	33%
France	< 20%	35%

Dans notre étude, le délai moyen de survie entre les deux sexes est presque identique (19.2 mois pour les hommes et 18.6 pour les femmes), ainsi dans notre série le sexe masculin n'est pas un facteur pronostic déterminants contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature.

L'âge > 60 ans, le syndrome tumoral ($p=0.03$) et le taux de globules blancs > à 50 G/L ($p=0.005$) semblent diminuer le taux de réponse aux chimiothérapies d'induction standard. Il accentue clairement la fréquence de décès pour les patients étudiés avec des pourcentages de survie qui sont respectivement : 19 %, 25 %, 19 %.

Concernant l'étude d'expression des marqueurs antigéniques nous avons retrouvé que les CD38, CD34, CD117 sont de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie qui est respectivement : 21 %, 20 % et 14.5 % ($p<0.05$).

Aussi, nous avons retrouvé que le % de survie entre les groupes de patients CD10- et CD10+ n'est pas statistiquement significatif ($p=0.3$), malgré un taux de décès qui est de 100 % pour le groupe de patients CD10 négatif ce qui confirme le pronostic favorable de l'expression du CD10. Ainsi on rejoint les données de la littérature. [81]

Conclusion et recommandations



« Ce n'est pas la fin, pas même le début de la
fin, mais peut-être la fin du début »

Winston Churchill.

Conclusion

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique et descriptive des facteurs pronostiques de la leucémie aiguë de novo chez 132 patients suivis dans le service d'hématologie adulte du CHU de Tizi Ouzou pour lesquels une étude cytomorphologique et immunophénotypique des cellules blastiques ont été réalisés au laboratoire d'hémobiologie, couvrant une période de 05 ans allant de juillet 2012 à décembre 2016.

Selon la population étudiée, nous pouvons conclure que les LA chez l'adulte revêt quelques particularités dont les principales sont :

- Les patients atteints de LA ont un âge moyen de 40 ans \pm 16 ans avec une tranche d'âge majoritaire de [15,5- 25] ans ;
- Une légère prédominance masculine avec un % de 55,30% ;
- Les patients ont un syndrome tumoral associé dans 49% des cas ;
- La prédominance des LAM (2/3) avec une composante majoritaire de LAM 2, contre 1/3 des LAL avec une composante majoritaire de LALB selon EGIL ;
- 27,5% seulement de patients étaient en RC, ce qui signifie l'existence d'une mauvaise réponse thérapeutique ;
- Le délai de survie moyen est meilleur dans les cas de LAM (21 mois) versus LAL (15,6 mois) [p=0,09] ;
- Le pourcentage de survie globale est meilleur chez les patients qui n'ont pas exprimé les marqueurs d'immaturité :CD34 et CD38 et le marqueur myéloïde CD117 ;
- Les patients atteints de LALB calla + (CD10+) ont une meilleure survie (42%).



Recommandations

À la lumière de ce travail, nous pouvons faire les suggestions suivantes :

- Continuer ce travail sur une période plus longue afin d'obtenir une étude de survie globale plus significative et des facteurs pronostics plus discriminants ;
- Renforcer les capacités techniques des laboratoires pour un diagnostic précoce et un pronostic précis (cytogénétique et biologie moléculaire) ;
- Procéder à l'informatisation des dossiers cliniques des patients, à la rigueur dans la l'archivage ;
- Renforcer le dialogue entre cliniciens et biologistes pour une meilleure prise en charge de la LA chez l'adulte ;
- Aux cliniciens de :
 - Transférer rapidement les cas suspects de LA vers les centres spécialisés ;
 - Bien suivre les protocoles de traitement pour chaque type de LA ;
 - La nécessité de création de registre national de cancers spécialisé et la sensibilisation du personnel hospitalier à l'importance du dossier médical qui doit être le plus exhaustif possible.

Bibliographie



- [1]. Ching-Hon Pui Childhood leukemia Cambridge University Press 1999.
- [2]. Airlie House, Virginia World Health Organization Classification of neoplastic disease of hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
- [3]. Valensi, F. Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé Encyclopédie Médico-Chirurgicale 13-018-G-05.
- [4]. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F, Hemon D. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. 13, 2004a.
- [5]. Fey MF, Dreyling M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May 1;21 (Supplement 5): v158–61.
- [6]. C. Debru, P. Triadou. Histoire de la médecine et des sciences Les leucémies aiguës : une vue historique des classifications médecine/sciences 1996 ; 12 : 491-5.
- [7]. Mauvieux.L, Lessard.M, Lioure.B. Les leucémies aiguës de l'enfant ; Maladies du sang et transfusion. Université Louis Pasteur, Faculté de Médecine. Module 07 ; 2005-2006 ; DCEM3, module 17: 97-110.
- [8]. French- American-British (FAB) cooperative group. Proposals for the classification of acute leukaemias. *Brit J Haemat* 1976; 33: 451-458.
- [9]. Merle-Béral H., Le Garff-Tavernier M. Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 2008. 13-000-L10.
- [10]. Weinberg O, Seetharam M, Ren K And al. Clinical Characterization Of Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes As Defined By The 2008 WHO Classification System. *Blood.* 2009 Feb 26; 113(9):1906-8.
- [11]. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47(17): 2493-511.
- [12]. French- American -British (FAB) cooperative group. Proposals for the classification of acute leukaemias. *Brit J Haemat* 1976; 33: 451-458.
- [13]. Maynadié M, Collignon A, Mounier M, et al. Leucémies aiguës myéloïdes. In: Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire 2013:58-61.
- [14]. Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3257-66.
- [15]. Christian. B Leucémies aigues lymphoblastiques Publié le : 20 décembre 2004.

- [16]. A. Quessar, N. Hda*, M. Lamchaheb, S. Cherkaoui, M. Rachid, S. Zafad, A. Madani, S. Benchekroun Leucémies aiguës myéloblastiques au Maroc : profil cytogénétique à propos de 532 cas REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – novembre 2009 – supplément N°416.
- [17]. Lewis B. Silverman, MD Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1070–1073.
- [18]. Conter V, Rizzari C, S Sala A, Chiesa R, Citterio M and ala Biondi A Ab Acute Lymphoblastic Leukemia Orphanet Encyclopedia Creation date: December 2004.
- [19]. Hamladji RM. Leucémies aiguës : Etat des lieux et perspective. *Revue Algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine*. Septembre 2012- N° 6-7. Algérie.
- [20]. Perillat F, *Cancer Causes Control* 2001; 12: 935-41.
- [21]. Delphine C, Christine C, Jacqueline C, Dominique D, Eugénia G do Esperito Santo, Claire G, Dominique L, Céline L. Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallan (Essonne) Rapport d'investigation – Mai 2003 - Résumé du rapport.
- [22]. International Agency for Research on Cancer PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001 <http://www.iarc.fr> 202.
- [23]. Richard L.G., Forester J., Lukens J., Paraskevov F., Greer JP., Rodgers G., Vintrobe's *Clinical Hematology*, vol. 2, 10th Ed, 1998.
- [24]. Institut de Veille Sanitaire « Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon », rapport d'étude, avril 2001.
- [25]. C. BENNET Cours d'hématologie Faculté de médecine –Tours- 2003.
- [26]. Zandecki Hématologie biologique Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France.
- [27]. Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 81:2844-2853, 1993.
- [28]. Heyworth CM, Dexter TM, Kan O, et al.: The role of hemopoietic growth factors in self-renewal and differentiation of IL-3-dependent multipotential stem cells. *Growth Factors* 2:197-211, 1990.
- [29]. Silva M, Grillo D, Benito A, et al.: Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. *Blood* 88:1576-1582, 1996.
- [30]. Robb L, Drinkwater CC, Metcalf D, et al.: Hematopoietic and lung abnormalities in mice with a null mutation of the common beta subunit of the receptors for granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukins 3 and 5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:9565-9569, 1995.

- [31]. Okuda T, van Deursen J, Hiebert SW, et al.: AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* 84:321-330, 1996.
- [32]. Larsen C. Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives *Bull Cancer* vol. 94, n° 10, octobre 2007.
- [33]. Gueyffier F. Modèle physiopathologique de la leucémie aiguë lymphoblastique UMR 5558 : Evaluation et Modélisation des effets Thérapeutiques. Université Claude Bernard - Lyon1.
- [34]. Masterpod. Univ-rennes La Leucémogénèse IMMUNO-HEMATO FONDAMENTALE et PATHOLOGIQUE. Octobre 2008.
- [35]. Nowell, P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194, 23-8 (1976).
- [36]. Nasr R, Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Guillemain MC, de Thé H. Therapy-induced PML/RARA proteolysis and acute promyelocytic leukemia cure. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6321-6.
- [37]. Scaglioni PP, Pandolfi PP. The theory of APL revisited. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007; 313: 85-100.
- [38]. Falini B, Sportoletti P, Martelli MP. Acute myeloid leukemia with mutated NPM1: diagnosis, prognosis and therapeutic perspectives. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 573-81.
- [39]. Mullighan CG, Downing JR. Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia* 2009; 23: 1209-18.
- [40]. Campus National d'Hématologie TICEM – UMVF. Leucémie aiguë. Société française d'hématologie MAJ : 22/03/2006.
- [41]. Liesner RJ, Goldstone AH. ABC of clinical haematology : the acute leukaemias. *Br Med J* 2001 ; 314 : 733-743.
- [42]. Poplack DG, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ til. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukaemia. *Hematology basic principles and practice*. New York : Churchill Livingstone 1999 : 776-784.
- [43]. F Bauduer. Aspects cliniques des leucémies aiguës. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 13-018-G-10.
- [44]. J.-H. Dalle a, L. Mortier. Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique *Archives de Pédiatrie* 9 (2002) 1046–1049.
- [45]. M.-D Brette, J.-P Monteil Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte *EMC - Oto-rhino-laryngologie*, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 56-72.

- [46]. A. Baruchel Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant Archives de pédiatrie 10 Suppl. 1 (2003) 102 - 113s.
- [47]. AURORE TOUZART « Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de l'adulte » Communication de D. Sainty, sessions SFBC d'onco-hématologie, lors des Journées internationales de biologie, Paris novembre 2009.
- [48]. Fatima-Zahra El Hentatia, Cristina Iobagiua, Claude Lamberta, Cytométrie et ses applications en immunologie clinique REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MARS 2009 - N°410.
- [49]. Laurence Baranger, Carole Barin, Christiane Charrin, Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte et de l'enfant établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH) GFCH / Pathologie Biologie 52 (2004) 251–253.
- [50]. H. Merle-Berol, M. Le garff-Traverni Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux EMC 2008 /13-000-L-10.
- [51]. Francine Mugnereta, Christiane Charrinb. Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës. Revue Française des Laboratoires. Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 31-40.
- [52]. Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and geneexpression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? Blood 2007;109:431-48.
- [53]. Claude P. Biologie moléculaire et leucémies aiguës. Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344.
- [54]. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul 30; 114(5):937–51.
- [55]. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010 Jan 21; 115(3):453–74.
- [56]. MAGDA ALEXIS, LOTFI BENBOUBKER, Référentiels OncoCentre : Oncohématologie – validation 2 octobre 2009.
- [57]. Bennett J.M, Catovsky D, Daniel MT, and al. Proposals for the Classification of Acute Leukemias: French-American-British (FAB) Cooperative Group, British Journal of Haematology, 33: 451, 1976.
- [58]. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, and Al. Proposal for the Recognition of Minimally Differentiated Acute Myeloid Leukaemia (AML MO). Brj Haematol 1991; 78:325-9.

- [59]. Bene MC, Castoldi G, Knapp W. Proposals for the Immunological Classification of Acute Leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL), *Leukemia* 1995; 9:1783- 6.
- [60]. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris and al. The World Health Organization (WHO) Classification of the Myeloid Neoplasms Blood, 1 October 2002, Volume 100, Number 7.
- [61]. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. World Health Organization Classification Of Neoplastic Diseases Of The Hematopoietic And Lymphoid Tissues: Report Of The Clinicaladvisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-49.
- [62]. Weinberg O, Seetharam M, Ren K and al. Clinical Characterization Of Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes As Defined By The 2008 WHO Classification System. *Blood*. 2009 Feb 26; 113(9):1906-8.
- [63]. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
- [64]. Berger R, Bernheim A, Daniel MT, *et al* (1985) Cytogenetic studies on acute myelomonocytic leukemia (M4) with eosinophilia. *Leuk Res* 9: 279-88.
- [65]. Bene Mc, Lees O, Faure G & LE GEIL - Immunophénotypage Des Leucémies : Recommandations. *Revue Française Des Laboratoires*, 1996, 267, 47-52.
- [66]. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.1999 Dec; 17(12):3835–49.
- [67]. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51.
- [68]. Zhao XF, Gojo I, York T, Ning Y, Baer MR: Diagnosis of biphenotypic acute leukemia: a paradigmatic approach. *Int J Clin Exp Pathol*; 2009;3(1):75-86.
- [69]. Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell F, and al. Définition of Acute Biphenotypic Leukemia. *Haematologica*, 1997, 82(1), 64-66.
- [70]. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339:605–15.
- [71]. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, *et al.* In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/ maintenance chemotherapy in all patients: results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111:1827–33.

- [72]. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL- 2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:911–8 [Erratum in: *J Clin Oncol* 2009; 27:2574].
- [73]. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 150:389–405.
- [74]. Sather H, Miller D, Nesbit M, Heyn R, Hammond D. Differences in prognosis for boys and girls with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1981; 1:739–43.
- [75]. Chessells JM, Richards SM, Bailey CC, Lilleyman JS, Eden OB. Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol* 1995; 89: 364–72.
- [76]. Chilcote RR, Coccia P, Sather HN, Robison LL, Baehner RL, Nesbit Jr ME, et al. Mediastinal mass in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12:9–16.
- [77]. Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1975; 36: 2099–108.
- [78]. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108: 465–72.
- [79]. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21: 184–8.
- [80]. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003; 21:3616–22.
- [81]. Gleissner B, Goekbuget N, Rieder H, Arnold R, Schwartz S, Diedrich H, et al. CD10- pre-B acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a distinct high-risk subgroup of adult ALL associated with a high frequency of MLL aberrations: results of the German Multicenter Trials for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2005; 106:4054–6.
- [82]. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3 184 patients of the AIEOPBFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115:3206–14.
- [83]. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46:100–6.
- [84]. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24:521–35.

- [85]. Löwenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction/consolidation chemotherapy—the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch- Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:872–81.
- [86]. Löwenberg B. Treatment of the elderly patient with acute myeloid leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9:147–59.
- [87]. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642–9.
- [88]. Leroy H, de Botton S, Grardel-Duflos N, Darre S, Leleu X, Roumier C, et al. Prognostic value of real-time quantitative PCR (RQ-PCR) in AML with t (8; 21). *Leukemia* 2005; 19:367–72.
- [89]. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009 Jan 1; 113(1):28–36...
- [90]. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients with T (8; 21) (q22; q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J. Clin. Oncol.* 1999 Dec; 17(12):3767–75.
- [91]. Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J. Clin. Oncol.* 2004 Mar 15; 22(6):1087–94.
- [92]. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21; 115(3):453–74.
- [93]. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005 Apr 15; 103(8):1652–8.
- [94]. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009 Jun 10; 301(22):2349–61.
- [95]. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br. J. Haematol.* 1999 Oct; 107(1):69–79.

- [96]. Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004 Aug; 89(8):998–1008.
- [97]. Breems DA, Van Putten WLJ, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GEG, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol*. 2005 Mar 20; 23(9):1969–78.
- [98]. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute leukemia. *Blood*. 2006 May 1; 107(9):3481–5.
- [99]. Becker H, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrózek K, Margeson D, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol*. 2010 Feb 1; 28(4):596–604.
- [100]. Estey E, de Lima M, Tibes R, Pierce S, Kantarjian H, Champlin R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2007 Feb 15; 109(4):1395–400.
- [101]. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*. 2006 Nov 15; 108(10):3280–8.
- [102]. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007 Jul 15; 110(2):345–52.
- [103]. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21(5):774-80.
- [104]. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014; Jul 31 doi: 10.1038/leu.2014.229.
- [105]. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: results of the International ALL trial (MRC UKALL XII/ ECOG E2993). *Blood* 2008; 111:1827-33.
- [106]. Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, et al. Immunochemotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD20+ B-lineage standard and high risk patients; Results of 263 CD20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003. *Blood (ASH Annual meeting abstracts)* 2010; 116: abstract 170.

- [107]. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109:1408-13.
- [108]. Foa R, Vitale A, Guarini A, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112:119 (abstract 305).
- [109]. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term followup of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:e150-5.
- [110]. Go 'kbuget N, Hartog MC, Dengler J, et al. First analysis of prognostic factors in elderly Ph/BCR- ABL negative ALL including comorbidity scores: different factors predict mortality and relapse [abstract]. *Onkologie* 2008; 31(Suppl4):14(V29).
- [111]. Go 'kbuget N, Kneba M, Raff T, et al. German multicenter study group for adult acute lymphoblastic leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120(9):1868-76.
- [112]. Go 'kbuget N. Treatment recommendation of the European working group for adult ALL, first ed. Unimed Science 2011, Bremen.
- [113]. Rousselot P, Coude MM, Huguet F, et al. Dasatinib (Sprycel!) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 study [abstract]. *Blood* 2012; 120: abstract 666.
- [114]. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia : Frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer* 2006; 106:2540-6.
- [115]. Benjelloun Salma. Le diagnostic clinique et biologique des leucémies aiguës (à propos de 53 cas). Rabat : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah ; 2011.
- [116]. Saidi D, Brahim M, Bekadja M A, Touhami H. La cytométrie en flux dans les leucémies aiguës au CHU Oran. Oran : Service Hématologie CHU Oran 1 Centre 1 Centre Anti Cancéreux Emir A E K Oran ; 2007.
- [117]. Oukid S, Taoussi S, Lamraoui F, Hendaoui N, Benlabiod K M, Rekab N, et al. Profil phénotypique des Leucémies Aigues Lymphoblastiques (LAL) dans la région de Blida. Service Hématologie, EHS ELCC CAC Blida. Université de Blida I, Algérie.
- [118]. Xavier T. Épidémiologie des leucémies aiguës. *Revue francophone des laboratoires* - avril 2015 - n°471//. France.

Annexes



Annexe I



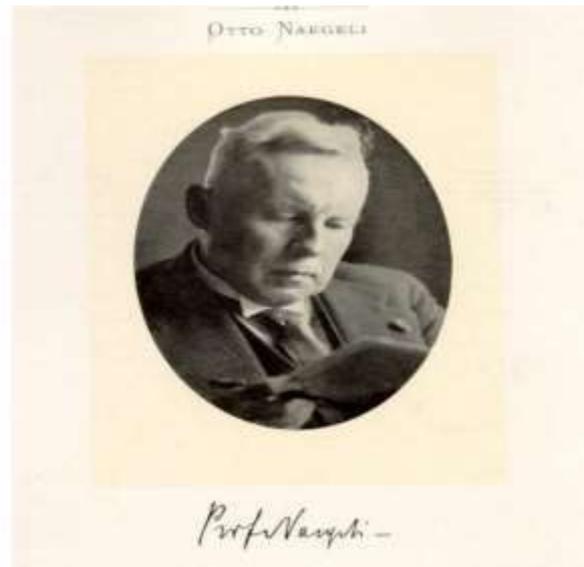
Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau



John Hughes Bennett



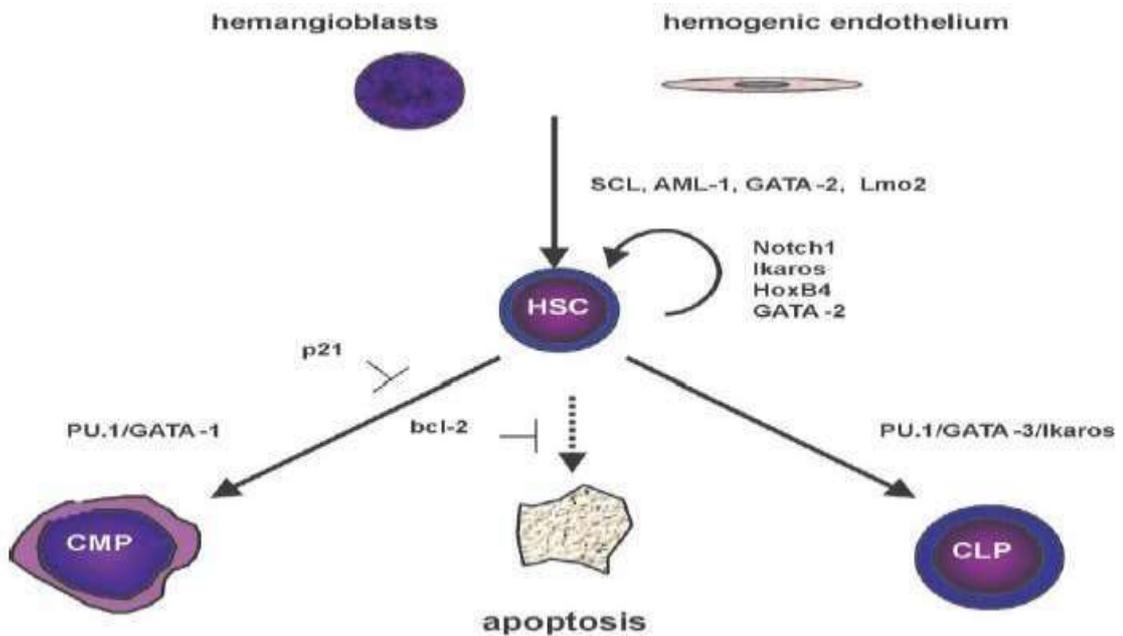
Rudolf L.K. Virchow



Otto Naegeli

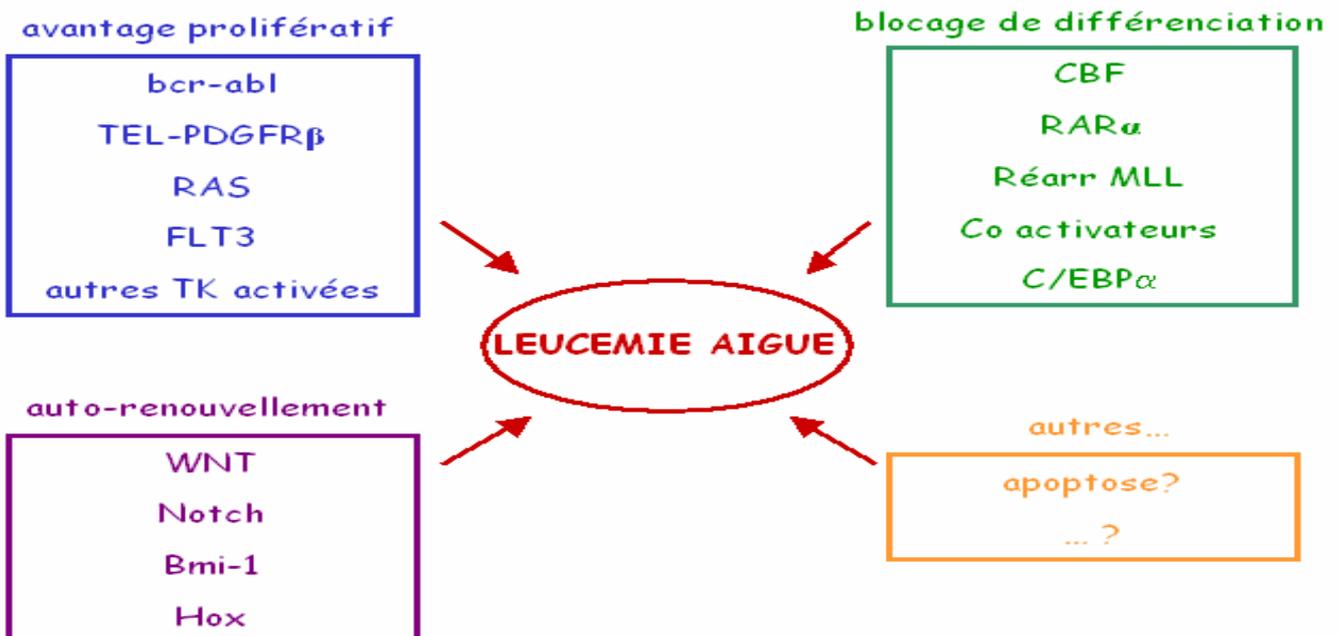
Annexe II

Amorçage du processus de l'hématopoïèse



Annexe III

Anomalies moléculaires impliquées dans la leucémogénèse



Annexe IV

Signes cliniques de la leucémie aiguë

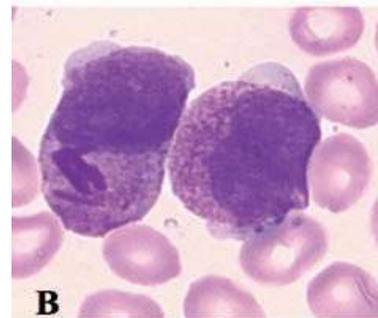
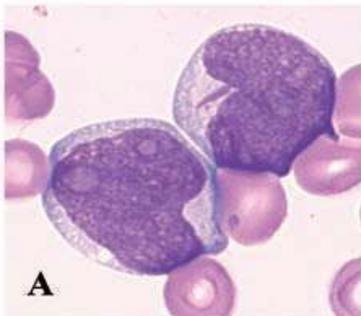
Hypertrophie gingivale



Ecchymoses sur le membre supérieur

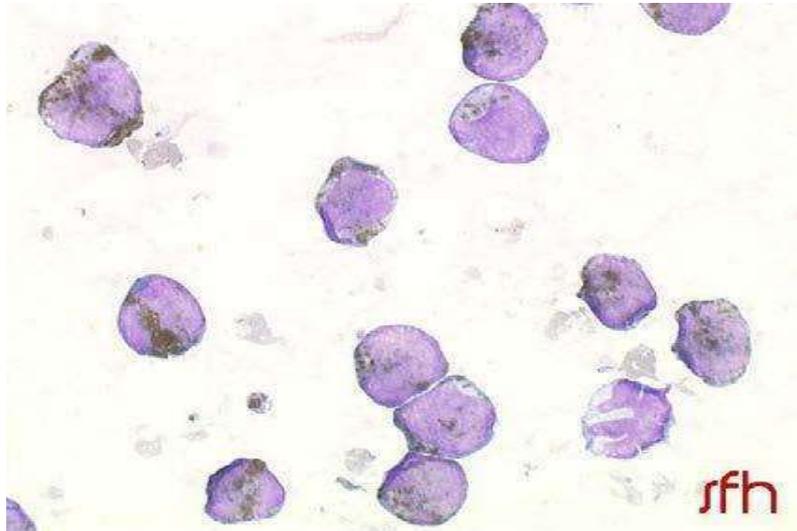
Annexe V

La présence de corps d'Auer dans la leucémie à promyélocytes et leur disposition en fagots (B)



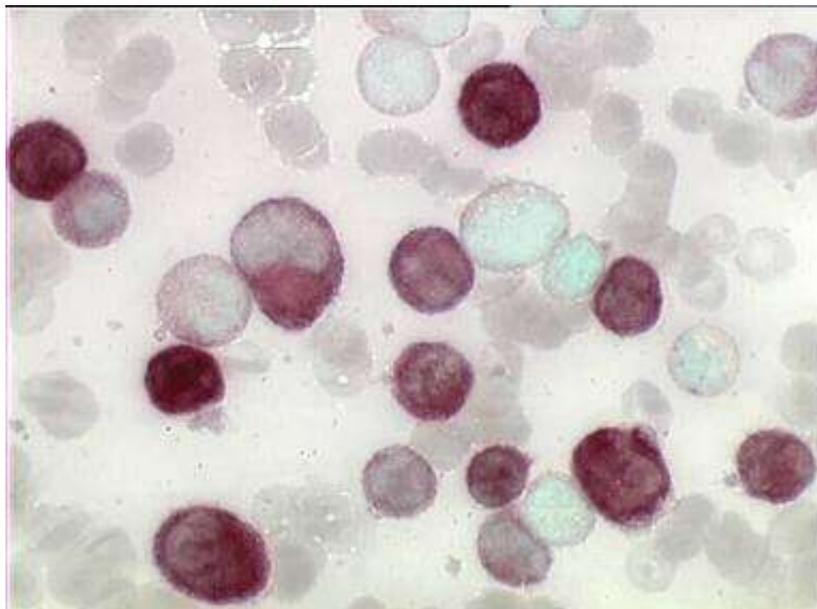
Annexe VI

**Exemple d'une réaction nettement positive de la myéloperoxydase
au cours d'une LAM**



Annexe VII

Cytochimie des estérases



Annexe VIII

Classification FAB des LAM

Type FAB	Nom Commun	% LAM	% de blastes MO	Caractéristiques cytologiques	MPO	Particularités
M0	LAM sans différenciation	2%	>90%	Myéloblastes indifférencié	-	
M1	LAM peu différenciée	20%	>90%	Myéloblastes peu différenciés Quelques granulations azurophiles	+	
M2	LAM avec différenciation	30%	20-90%	Myéloblastes granuleux Corps d'Auer	++	t(8 ;21) :40%
M3	LA promyélocytaire	10%	>20%	Promyélocytes anormaux, hyper-granuleux avec corps d'Auer en fagots	+++	t(15 ;17) :98%
M4	LA myélo-monocytaire	15%	20-80%	Monocytose sanguine >5G/L ou médullaire >20% LAM4éo : excès médullaire d'éosinophiles anormaux	+	inv(16) ou t(16 ;16) :80%
M5	LA monoblastique	15%	>20%	Cellules monocytaires >80% dans la moelle - LAM 5a : monoblastes - LAM 5b : promonocyte	+/-	11q23 :20%
M6	LA érythroblastique	5%	>20%	> 50% d'érythroblastes	+	
M7	LA mégacaryocytaire	2%	>20%	Mégacaryocytes plus ou moins différenciés	-	

Annexe IX

Description cytomorphologique des LAL selon FAB

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

Critères morphologiques des LAL :

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

LAL 1 : Score 0 à +2

LAL 2 : Score négatif

Annexe X

Critères de réponse internationaux selon IWG (2006)

<u>Catégorie</u>	<u>Critères de réponse (au moins 4 semaines)</u>
Rémission Complète (CR)	<ul style="list-style-type: none">• Blastos médullaires $\leq 5\%$ avec une maturation normale (la présence de signes de dysplasie doit être signalée si elle persiste)• Hémogramme :<ul style="list-style-type: none">◦ Hb ≥ 11g/dl◦ Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$◦ Polynucléaires neutrophiles $\geq 1000/\text{mm}^3$◦ Absence de blaste circulant
Rémission partielle (PR)	Critères identiques à CR mais : <ul style="list-style-type: none">• Blastose médullaire diminuée de plus de 50% par rapport au bilan initial et cependant $> 5\%$
Rémission médullaire Avec ou sans Amélioration hématologique (HI)	<ul style="list-style-type: none">• Blastos médullaire $\leq 5\%$ et diminution de plus de 50% par rapport au bilan initial, mais persistance de cytopénies• En cas d'amélioration des cytopénies (ne correspondant pas aux critères de RC ou RP) celle ci sera notée, en plus
Maladie Stable (SD)	Impossibilité d'obtenir au moins une amélioration hématologique significative sur une lignée mais absence de progression sur une période d'au moins 8 semaines
Maladie en progression	<ul style="list-style-type: none">• augmentation des blastos de plus de 50% et $> 30\%$• diminution $\geq 50\%$ du taux de neutrophiles ou de plaquettes par rapport à celui obtenu de la rémission ou de la réponse• Diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2g/dl ou réapparition d'une dépendance transfusionnelle

Annexe XI

Critères de réponse internationaux selon IWG (2006)

Amélioration hématologique

Critères de réponse (au moins 8 semaines)

Amélioration érythroïde
(préthérapeutique,
< 11g/dl)

- Augmentation du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dl
- Réduction d'au moins 4 CGR/8 sem comparée au nombre de transfusion dans les huit semaines ayant précédé la mise en route du traitement.
- Seules les transfusions pour moins de 9 g/dl d'Hb sont pris en compte

Réponse plaquettaire
(préthérapeutique,
< 100 000/mm³)

- Pour les patients dont le taux initial de plaquettes > 20000/mm³
 - Augmentation du nombre absolu des plaquettes d'au moins 30 000
- Pour les patients dont le taux de plaquettes initial est < 20000
 - Augmentation au delà de 20 000 avec une augmentation d'au moins 100%

Réponse neutrophile
(préthérapeutique,
< 1000/mm³)

Augmentation d'au moins 100% et un nombre absolu > 500/mm³

Annexe XII

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

FR Clinique - LA 2013- 001

1. IDENTIFICATION DU PATIENT

Date d'hospitalisation :

N° du patient :

N° Fiche Consultation :

N° du dossier à l'hospitalisation :

Service demandeur:

Médecin demandeur:

Noms :

Prénom:

Date de naissance :

Age :

Lieu de naissance:

Code postal : I _ I _ I _ I _ I

Sexe :

Adresse régulière au moment du diagnostic :

Origine:

N° de téléphone:

2. MODE DE VIE DU PATIENT

Environnement

- En milieu rural (moins de 2000 habitants)
- En milieu semi-urbain (2000-50 000 habitants)
- En milieu urbain (plus de 50 000 habitants)

Habitudes toxiques

- Tabac
- Alcool
- Autres (préciser)

Situation familiale actuelle

- Marié
- Célibataire
- Enfants
- Nombre:
- Fratrie
- Nombre:

Statut professionnel actuel

- En activité
- En retraite

Niveau scolaire:

- Jamais scolarisé
- Primaire

Secondaire Universitaire

Fréquence :

3. ANTECEDENTS PERSONNELS

Pathologies malignes antérieure

- Tumeur solide Date du diagnostic
- Pathologie hématologique Date du diagnostic
- Non
- Non précisé

Autres antécédents (maladie chronique)

- Oui Préciser :
- Non
- Non précisé

Affection génétique, de novo ou non

- Non Oui Préciser :
- Non précisé

4. ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Oui
- 1er degré Nombre Tumeur solide Pathologie hématologique
- 2ème degré hématologique Nombre Tumeur solide Pathologie
- 3ème degré Nombre Tumeur solide Pathologie hématologique
- Non Non précisé

5. PROFESSION

- Type de profession :
- Pas d'exposition Expo à des radiations (UV, radioactivité...)
- Expo aux solvants
- Expo à d'autres toxiques Non précisé
- Expo à des pesticides

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

FR Clinique - LA 2013- 001

Exposition à des médicaments alkylants : Non Non précisé

Oui Lesquels:

6. DIAGNOSTIC

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

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

LA secondaire

SMD

SMP

Autres (préciser)

Circonstances de découverte

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

Fortuite

Numération de contrôle GB : Hb : Plq :

Autres

Non précisé

Examen clinique

ECOG 0 1 2 3 4

Poids T° : TA :

Pâleur cutanéomuqueuse Absente Discrète Modérée Franche

Fièvre Oui Non

Syndrome (Sd) hémorragique Cutané Muqueux

Modéré Sévère

Infection Oui Non Préciser.....

Sd tumoral SPMG Oui Non DS.....

HPMG Oui Non FH.....

Adénopathies superficielles Oui Non

Taille : de à Siège

Localisation médiastinale Oui Non

Localisation testiculaire Oui Non

Signes neurologiques Oui Non

Préciser : Atteinte neurologique

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

FR Clinique - LA 2013- 001

Atteinte méningée

Autres localisations :

Atteinte cutanée Non Oui

Atteinte gingivale Non Oui

7. NATURE DE PRELEVEMENT

Sang périphérique

Moelle osseuse

LCR

Autre (préciser)

8. EXAMEN DEMANDE

Immunophénotypage de LA au diagnostic

De novo

Secondaire

Maladie résiduelle

LALB

LALT

LAM

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

Phénotype MDR (Multi Drug Resistance)

CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT

Moelle : 1 à 2 ml dans un tube EDTA

Sang : 5 ml dans un tube EDTA

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

Des lames de frottis médullaires sont à joindre systématiquement aux prélèvements

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

FR Biologique - LA 2013- 001

1. Identification du patient

N° demande au laboratoire :

N° dossier :

Nom :

Service demandeur :

Nom de jeune fille :

Date de prélèvement : I_ I_ I_ I

Prénom :

Date de réalisation : I_ I_ I_ I

Date de naissance :

Sexe : F M

2. Nature du prélèvement

Sang

Moelle

Autre (préciser)

3. Les bilans du diagnostic

▪ Hémogramme

GB = G/l

GR= T/l

Hb=..... g/dl VGM=..... fl

CCMH=..... g/dl

TCMH=.....pg

PLQ=..... G/l

▪ Frottis sanguin

GR :

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

Autres cellules :

Description des blastes

Plaquettes :

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

FR Biologique - LA 2013- 001

▪ **Frottis médullaire**

Taux de réticulocytes : G/L

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

Richesse en mégacaryocytes : (nombre)

Lignée granuleuse : %

Série neutrophile

Cellules indifférenciées :

Promyélocyte :

Myélocytes :

Métamyélocytes :

Poly. Neutrophiles :

Lignée érythroblastique : %

Pro érythroblastes :

Erythro.basophiles :

Erythro.polychromatophiles :

Erythro.acidophiles :

Lignée non myéloïde : %

Série éosinophile : %

Myélocytes :

Métamyélocytes :

Poly. Eosinophiles :

Lymphocyte :

Monocyte :

Plasmocyte :

Série basophile : %

Noyaux nus: présents

Cellules difficile à classer:

Lignée mégacaryocytaire :

Phagocytes :

▪ **Colorations Cyto chimique et Cyto enzymatique**

Noir soudan :

Estérases :

Perls :

▪ **Type de LA**

▪ **Commentaire**

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

FR Biologique - LA 2013- 001

4. Résultats de CMF au diagnostic :

Marquage membranaire

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

S : surface : Cyt : cytoplasmique

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

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

□ Type de LA :

▪ Marqueurs phénotypique aberrants :

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

FR Biologique- LA 2013- 001

Caryotype

LAL B :

Ph1 Positif :

Ph1 Négatif :

Autres anomalies :

LAM :

▪ **Biologie moléculaire :**

BCR/ABL :

Autres :

5. Bilan pré thérapeutique :

5.1. Bilan biologique :

Groupe sanguin :

Phénotype RH /Kell :

Ac urique :

Urée :

Créatinine : LDH :

Na+ :

K+ :

Calcémie :

Alb :

Glycémie :

Phosphorémie :

TP :

TCA :

Fg :

Complexes

PDF :

Solubles :

BT:

BD:

TGO:

TGP:

PAL:

Sérologies

HIV :

AC anti HCV: Ag HBS :

Virales :

5.2. Ecographie cardiaque:

5.3. Radiologie du thorax:

5.4. Autres examens :

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

FR Thérapeutique- LA 2013- 001

1. Identification du patient

N° dossier : Date de naissance :
 Sexe : F M
 Nom : N° demande Nom
 de jeune fille : Service demandeur
 Prénom :

2. Traitement symptomatique

Date de début de traitement : I__I__I__I

Zyloric Oui Non Transfusion Oui Non

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

Antibiotiques : Oui Non

3. Traitement spécifique

Type de protocole

3.1. Traitement par corticoïdes

Corticoïdes Oui Non Réponse aux Corticoïdes : Oui Non

3.2. Traitement d'induction

Date J1 d'induction : I__I__I__I

Nombre de jours :

* Evaluation (date) : I__I__I__I Jours : J..... Phase :

Sang :% Blastés

Moelle : % Blastés

* RC1 : Oui Non Date de la RC après induction : I__I__I__I

*Echec : Oui Non

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

FR Thérapeutique- LA 2013- 001

Complications : CIVD Syndrome de lyse tumoral Infection
 Hémorragies

***Décès en induction** Non Oui Date : I__I__I__I

Causes :

3.3. Consolidation : Oui Non

3.4. Intensification : Oui Non

3.5. Rechute : Oui Non Date de la rechute : I_ I_I_I_I

Type de rechute

Médullaire Neuroméningée Autres localisations

3.6. Traitement de relais : Oui Non Type :

RC2 : Oui Non Date : I__I__I__I

3.7. Greffe de moelle osseuse (GMO) : Oui Non Date : I__I__I__I

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

4. Statut à la date des dernières nouvelles

***Rechute :** Médullaire Neuroméningée Autres

***Décédé :** Oui Non Date du décès : I__I__I__I

Causes du décès :

* Perdu de vue Date dernière nouvelle : I__I__I__I

* Vivant RC1 Vivant RC2 Vivant GMO Vivant Echec

Résumé

L'objectif de ce travail était de décrire les facteurs pronostiques des leucémies aiguës (LA) chez l'adulte diagnostiquées au CHU de Tizi Ouzou. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive exhaustive, réalisée au laboratoire d'hémobiologie entre Juillet 2012 et 31 décembre 2016. Parmi 132 cas de LA colligés, 55,3% étaient de sexe masculin et 44.7 de sexe féminin (sex-ratio H/F= 1,23). L'âge médian 40 ans \pm 16 ans. Les signes cliniques étaient principalement représentés par le syndrome tumoral (41%) fait d'adénopathies (34%). Les anomalies de l'hémogramme retrouvées : thrombopénie (90,16%), anémie (94,69%), hyperleucocytose (66,65%). Le taux des blastes périphériques et médullaires était respectivement de 69% \pm 29 et de 71% \pm 21. La répartition des différents types de LA était: LA Myéloïde (LAM) (71%), LA lymphoïde(LAL) (27%), LA bi phénotypique(LAB) (2%). Parmi les LAL, les LAL B étaient majoritaires (66%). Le taux de décès et de RC était respectivement de 57,6% et 27,5%. Le pourcentage de survie globale est proche entre LAL (33%) versus LAM (32,5%) [p=0,09]. L'OS est meilleur chez les patients qui présentent un taux de GB inférieur à 50 G/L (39%) par rapport à ceux qui ont un taux de GB supérieur à 50G/L (19%) [p=0.005]. L'expression des marqueurs antigéniques nous avons retrouvé que les CD38, CD34, CD117 sont de mauvais pronostic avec un % de survie qui est respectivement : 21 %, 20 % et 14.5 % (p<0.05). En conclusion, afin d'obtenir une étude de survie globale plus significative et des facteurs pronostiques plus discriminants, il est nécessaire d'élargir cette étude sur d'autres marqueurs immunologiques et d'introduire la cytogénétique et la biologie moléculaire.

Mots clés : leucémie aiguë, facteurs pronostiques, adulte, immunophénotypage, survie globale.

Summary

The objective of this study was to describe the prognostic factors of the acute leukaemias (IT) in the adult diagnosed at the University Hospital of Tizi Ouzou. It is about an exhaustive descriptive retrospective study, carried out at the laboratory of hemobiology between July 2012 and December 31st, 2016. Among 132 cases of LA collected, 55.3% were from male sex and 44.7 of female sex (sex-ratio H/F= 1.23). The median age is 40 years \pm 16 years. The clinical signs were mainly represented by the tumoral syndrom (41%) mad adenopathy (34%). Anomalities of the complete blood count found: thrombocytopenia (90.16%), weakens (94.69%), hyperleucocytosis (66.65%). The rate of the peripheral and medullary blastes was respectively of 69% \pm 29 and 71% \pm 21. The distribution of the various types of AL was : AL Myeloid (AML) (71%), AL Lymphoid (ALL) (27%), Biphénotypical (ALB) (2%). Among the ALL, the ALL B were majority (66%). The rate of death and RC was respectively of 57.6% and 27.5%. The percentage of total survival is close between ALL (33%) versus LAM (32.5%) [p=0,09]. OS is better among patients who show a rate of GB lower than 50 G/L (39%) compared to those which have a rate of GB higher to 50G/L (19%) [p=0.005]. The form of the antigenic markers we found that the CD38, CD34, CD117 are bad forecast with % of survival which is respectively: 21 %, 20% and 14.5% (p<0.05). In conclusion, in order to obtain a study of more significant total survival and more discriminating prognostic factors, it is necessary to widen this study on other immunological markers and to introduce the cytogenetic and molecular biology.

Keyword: acute leukaemia, prognostic factors, adult, immunophenotyping, total survival.