



# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>ALL</b>	: Acute lymphoblastic leukemia
<b>AML</b>	: Acute myeloid leukemia
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>ATRA</b>	: Acide tout-trans-rétinoïque
<b>BAL</b>	: Leucémie aigue biphénotypique
<b>CBFB</b>	: Core binding factor
<b>CCMH</b>	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CD</b>	: Cluster de différenciation
<b>CEM</b>	: Champ électromagnétique
<b>CFU-GEMM</b>	: CFU pour Colony forming unit <b>GEMM</b> pour Granulocyte, Erythrocyte Monocyte, Mégacaryocyte
<b>CFU-L</b>	: Coloni forming unit- leukemia
<b>Chr</b>	: Chromosome
<b>CIVD</b>	: Coagulation Intra-Vasculaire disséminée
<b>CMF</b>	: Cytométrie en flux
<b>CSH</b>	: Cellules souches hématopoïétiques
<b>CSL</b>	: Cellule souche leucémique
<b>Del</b>	: Délétion
<b>EDTA</b>	: Ethylène diamine tétra-acétique
<b>EGIL</b>	: European groups for the immunologiques caractérisations of leukemias
<b>EPO</b>	: Erythropoïétine
<b>ETO</b>	: Twenty Eight One
<b>FAB</b>	: Franco-américano-britannique
<b>Fl</b>	: Fémlolitre
<b>FISH</b>	: Fluorescence in situ hybridization
<b>FT</b>	: Facteur de transcription
<b>G</b>	: Grossissement
<b>GB</b>	: Globules blancs
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen
<b>HTLV-1</b>	: Human T-cell leukemia/Lymphoma virus type 1
<b>HPM</b>	: Hépatomégalie
<b>inv</b>	: Inversion
<b>LA</b>	: Leucémie aigue
<b>LAL</b>	: Leucémie aigue lymphoblastique

<b>LALNC</b>	: Leucémies aiguës lymphoblastiques non classées
<b>LAM</b>	: Leucémie aigüe myéloïde
<b>LAM NOS</b>	: LAM Not Otherwise specified
<b>LCR</b>	: Liquide céphalorachidien
<b>LNH</b>	: Lymphome non hodgkinien
<b>LT-HSC</b>	: Long Term-HSC
<b>M-BCR</b>	: Minor breakpoint cluster region
<b>M/F</b>	: Masculin/Féminin
<b>MGG</b>	: May-Grünwald-Giemsa
<b>MLL</b>	: Mixte lineage leukemia
<b>MO</b>	: Moelle osseuse
<b>MPO</b>	: Myéloperoxydase
<b>mSV</b>	: Milli Sievert
<b>MYH11</b>	: Smooth muscle myosin heavy chain
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>NP</b>	: Non précisé
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>Ph</b>	: Chromosome Philadelphie
<b>PLQ</b>	: Plaquette
<b>Pg</b>	: Picogramme
<b>PML</b>	: Pro-myelotic leukemia
<b>PNN</b>	: Polynucléaire neutrophile
<b>RAR</b>	: Récepteur alpha de l'acide rétinoïque
<b>SCF</b>	: Stem cell factor
<b>SCL/TAL1</b>	: Stem-cell ligand/T-cell acute leukemia 1
<b>SEER</b>	: Surveillance, Epidemiology End Results program
<b>SIL</b>	: SCL interrupting locus
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b>ST-HSC</b>	: Short Term-HSC
<b>t</b>	: Translocation
<b>TAL-1</b>	: T-Cell acute leukemia
<b>TCMH</b>	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>TEL/ETV6</b>	: Translocation ets leukemia/Ets variant leukemia like 6
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen



*Liste des graphiques  
et des figures*



## Liste des Graphiques

- Graphique 1** : Répartition des cas en fonction de l'âge
- Graphique 2** : Répartition des enfants en fonction de leurs tranches d'âges
- Graphique 3** : Répartition des adultes en fonction de leur tranche d'âge
- Graphique 4** : Répartition des patients en fonction du sexe
- Graphique 5** : Répartition des enfants en fonction du sexe
- Graphique 6** : Répartition des adultes en fonction du sexe
- Graphique 7** : Syndrome d'insuffisance médullaire en fonction de l'âge
- Graphique 8** : Différents aspects du syndrome tumoral en fonction de l'âge
- Graphique 9** : L'hémoglobine en fonction de l'âge
- Graphique 10** : Type d'anémie
- Graphique 11** : Globules blancs en fonction de l'âge
- Graphique 12** : Plaquettes en fonction de l'âge
- Graphique 13** : Taux de blastose médullaire en fonction de l'âge
- Graphique 14** : Répartition des cas en fonction du type de LA
- Graphique 15** : Classes de LA tout âge confondu
- Graphique 16** : Classes des LA chez l'enfant
- Graphique 17** : Classes de LA chez l'adulte
- Graphique 18** : Comparaison du syndrome tumoral des cas de LAM avec les autres séries
- Graphique 19** : Comparaison du syndrome tumoral des cas de LAL avec les autres séries
- Graphique 20** : comparaison des résultats des examens biologiques

## Liste des figures

- Figure 1** : Automate Sysmex© XT-400001 utilisé pour réaliser la NFS
- Figure 2** : Technique d'étalement d'un frottis de sang
- Figure 3** : Moelle pauvre (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 4** : Moelle de richesse moyenne (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 5** : Moelle riche (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 6** : Mégacaryocyte normal ( $\times 63$ )
- Figure 7** : Frottis dissocié par des gouttelettes graisseuses ( $\times 10$ )
- Figure 8** : Représentation de l'hématopoïèse physiologique et des différents lignages
- Figure 9** : Modèles de leucémogénèse
- Figure 10** : Différents aspects de blastes circulants
- Figure 11** : Leucémie aiguë myéloïde
- Figure 12** : Leucémie aiguë monoblastique
- Figure 13** : Exemple d'une réaction nettement positive (MPO) au cours d'une LAM
- Figure 14** : Exemple de faible positivité de la cytochimie de la MPO
- Figure 15** : Cytochimie des estérases
- Figure 16** : Anomalies moléculaires des LAL
- Figure 17** : Anomalies moléculaires des LAM de l'adulte
- Figure 18** : LAL de type 1 selon FAB
- Figure 19** : LAL de type 2 selon FAB chez une femme de 59 ans
- Figure 20** : LAL de type 3 selon FAB (Burkitt)
- Figure 21** : LAM de type indifférencié (FAB-LAM 0)
- Figure 22** : Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM1-FAB)
- Figure 23** : LAM2 selon FAB
- Figure 24** : LAM3-FAB
- Figure 25** : LAM4-FAB
- Figure 26** : LAM5 (monoblastique)
- Figure 27** : Leucémie aiguë myéloïde de type érythroleucémie (LAM6 selon FAB)
- Figure 28** : Leucémie aiguë myéloïde de type mégacaryoblastique (LAM7 selon FAB)



*Liste des tableaux*



## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b>	: Répartition des patients selon le service d'origine
<b>Tableau II</b>	: Répartition des effectifs selon les classes de LA.
<b>Tableau III</b>	: Score d'identification de la lignée en cause
<b>Tableau IV</b>	: Classification OMS 2008 Leucémies aiguës myéloïdes et proliférations immatures apparentées
<b>Tableau V</b>	: Classification OMS 2008 Néoplasies à précurseurs lymphoïdes
<b>Tableau VI</b>	: Classification OMS 2008 Leucémies aiguës de lignée ambiguë
<b>Tableau VII</b>	: Leucémie aiguë de phénotype mixte
<b>Tableau VIII</b>	: Classification « E G I L » LAL-B
<b>Tableau IX</b>	: Classification « E G I L » LAL- T
<b>Tableau X</b>	: Cytologie LAL, classification « FAB »
<b>Tableau XI</b>	: Cytologie LAM, classification « FAB »
<b>Tableau XII</b>	: Comparaison selon l'âge moyen dans notre série et les autres séries de la littérature
<b>Tableau XIII</b>	: Comparaison du sexe ratio dans notre série et d'autres séries de littérature.
<b>Tableau XIV</b>	: Comparaison du sexe ratio des LAL et des LAM dans notre série et d'autres séries de la littérature.
<b>Tableau XV</b>	: Comparaison des fréquences des LAM et LAL.
<b>Tableau XVI</b>	: Comparaison des fréquences des différents sous types de LAM
<b>Tableau XVII</b>	: Comparaison des fréquences des différents sous types de LAL



# *PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>5</b>
I. PTIENTS.....	<b>6</b>
II. METHODES.....	<b>6</b>
1. Type et période d'étude.....	<b>6</b>
2. Collecte des données.....	<b>6</b>
3. Critères d'inclusion.....	<b>6</b>
4. Critères d'exclusion.....	<b>7</b>
5. Saisie et analyse des données.....	<b>7</b>
6. Limites de notre étude.....	<b>7</b>
III. Cadre de l'étude.....	<b>7</b>
1. Hémogramme.....	<b>8</b>
2. Myélogramme.....	<b>12</b>
3. Etude cytochimique.....	<b>18</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>20</b>
I. Aspects épidémiologiques.....	<b>21</b>
1. Répartition selon l'âge.....	<b>21</b>
2. Répartition selon le sexe.....	<b>23</b>
3. Répartition selon le service d'origine.....	<b>24</b>
II. Circonstances de découverte.....	<b>25</b>
1. Epidémiologiques.....	<b>25</b>
2. Cliniques.....	<b>25</b>
2.1 Syndrome d'insuffisance médullaire.....	<b>25</b>
2.2 Syndrome tumoral.....	<b>26</b>
3. Biologiques.....	<b>27</b>
III. Etude hématologiques.....	<b>28</b>
1. Hémogramme.....	<b>28</b>
2. Myélogramme.....	<b>31</b>
3. Classification.....	<b>32</b>
4. Immunophénotypage.....	<b>35</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>36</b>
I. Rappels.....	<b>37</b>
1. Hématopoïèse.....	<b>37</b>
2. Leucémogénèse.....	<b>38</b>
3. Aspects cliniques.....	<b>41</b>
3.1 Signes en rapport avec l'insuffisance médullaire.....	<b>41</b>
3.2 Signes en rapport avec le syndrome tumoral.....	<b>42</b>
4. Explorations biologiques.....	<b>45</b>
4.1 Bilan à visée diagnostique.....	<b>45</b>

4.2 Bilan d'extension .....	55
4.3 Bilan de retentissement .....	55
5. Classification.....	56
5.1 Classification OMS .....	56
5.2 Classification EGIL .....	62
5.3 Classification FAB .....	62
II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS .....	70
1. Aspects épidémiologiques.....	70
1.1 Répartition selon l'âge .....	70
1.2 Répartition selon le sexe.....	72
2. Circonstances de découverte.....	73
2.1 Epidémiologiques.....	73
2.2 Cliniques.....	74
2.3 Biologiques.....	78
3. Etude hématologique.....	78
3.1 Hémogramme.....	78
3.2 Myélogramme.....	80
3.3 Immunophénotypage des blastes.....	80
3.4 Classification.....	81
4. Limites et perspectives.....	85
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>87</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>89</b>
<b>RÉSUMÉS.....</b>	<b>94</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>100</b>



*INTRODUCTION*



Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe d'hétopathies malignes caractérisé par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « Blaste ».

La principale conséquence de cette prolifération est l'accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes. Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'installation d'un tableau d'insuffisance médullaire associant une neutropénie fébrile, un syndrome anémique et un syndrome hémorragique et leurs conséquences cliniques (1)(2), nécessitant ainsi un diagnostic rapide et précis pour établir une approche thérapeutique appropriée (3).

Selon l'origine du précurseur impliqué nous distinguons :

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) surtout observées chez l'enfant (4), mais aussi chez l'adulte après 50-60 ans ;
- Les leucémies aiguës Myéloïdes (LAM) dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 63 ans) (5) ;
- Exceptionnellement les cellules malignes peuvent exprimer les marqueurs des deux lignées ; il s'agit des Leucémies aiguës biphénotypiques.

La première description d'une leucémie date de 1827 par l'anatomiste français Alfred Armand Louis Marie Velpeau 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, pendant laquelle il présentait une distension abdominale. L'autopsie a objectivé une hypertrophie hépatosplénique (probablement une transformation aiguë d'un processus myéloprolifératif chronique) (6). Vingt ans plus tard la maladie sera reconnue comme hétopathie maligne à part entière par Virchow et le terme de « Leucémie » adapté (7).

Ce n'est qu'en 1869 avec la découverte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse par Ernst Neumann que le concept de leucémie myélogène est apparu ainsi qu'une classification en trois formes (myélogène pure, splénique et lymphatique avec trouble de la moelle).

Otto Naegeli a permis par la suite d'identifier les « myéloblastes » précurseurs des myélocytes et les a distingué des « lymphocytes » et a décrit « la leucémie myéloblastique » une entité qui se substituait naturellement au diagnostic du mélange de deux leucémies (8).

La classification des leucémies en une série de variétés distinctes s'est imposée du simple fait de leurs diversités cytomorphologiques (9).

Cette constatation a débouché sur la réunion d'un groupe de travail composé d'hématologistes français, américains et britanniques en 1974, leurs travaux ont conduit à la publication en 1976 de la classification franco-américano-britannique « FAB » fondée sur l'examen de lames colorées et l'emploi de réactions cytochimiques, et qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes des leucémies non myéloïdes « lymphoblastiques » (10).

En 2001, l'OMS a proposé une classification en ajoutant des données génétiques et cliniques sur les critères de la classification FAB, ainsi qu'une actualisation des données en 2008 (11) et une révision datant de 2016 (12).

Les travaux biologiques effectués sur les leucémies aiguës, notamment en génétique moléculaire, ont permis ces dernières années de faire d'importants progrès dans la compréhension de la leucémogénèse (13) (14).

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes, des cellules de sang et de la moelle osseuse, ainsi que l'immunophénotypage et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Si le traitement est du ressort des centres spécialisés (basé sur la chimiothérapie, parfois associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques), la place du biologiste est primordiale notamment pour le diagnostic, la surveillance pendant le traitement puis le suivi après la rémission (15).

Ce travail a pour objectifs :

- La description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et cytologiques des cas de leucémies aiguës colligés au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne sur une période de 6 ans.
- L'analyse des résultats de notre étude et leur comparaison avec ceux publiés dans la littérature, avec un rappel des données épidémiologiques et diagnostiques.



*PATIENS ET METHODES*



## **I. Patients**

Notre étude concernait 60 cas de leucémies aiguës, colligés au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.

## **II. Méthodes**

### **1. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 60 cas de patients chez lesquels une leucémie aiguë a été diagnostiquée entre Juin 2010 et Juin 2016.

### **2. Collecte des données**

Nous nous sommes basés sur les fiches des renseignements clinico-biologiques envoyées en même temps que les myélogrammes et les hémogrammes au Laboratoire d'Hématologie de l'HMA de Marrakech et les registres du laboratoire.

Ces fiches ont servi de base pour l'exploitation de leurs données dans une fiche (annexe) préétablie qui a permis de rassembler et d'analyser les principaux caractères épidémiologiques, cliniques et biologiques renseignés. Cette fiche comporte les items suivants :

- Données épidémiologiques,
- Données cliniques,
- Données biologiques.

### **3. Critères d'inclusion**

Dans notre série, nous avons inclus les patients des deux sexes, atteints de leucémies aiguës confirmées aux myélogrammes.

Le diagnostic a été établi après une analyse des données cliniques mentionnées sur les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements au laboratoire, un examen morphologique des frottis sanguins des patients, ainsi qu'une étude du myélogramme coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG) et à la myéloperoxydase (MPO).

#### **4. Critères d'exclusion**

Les autres types de leucémies ont été exclus de notre étude.

#### **5. Saisie et analyse des données**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de patients atteints de LA au niveau du Laboratoire d'Hématologie de l'HMA. Nous avons ainsi rempli les fiches des patients qui étaient ensuite saisies et informatisées sur le Logiciel Microsoft Excel 2016, l'exploitation statistique a été réalisée également sur le même support : Microsoft Excel 2016/ Windows 10.1.

#### **6. Limites de notre étude**

L'absence de certaines informations importantes dans les dossiers, comme l'imprécision sur les antécédents ne nous a pas permis de connaître quelques facteurs étiologiques.

### **III. Cadre de l'étude**

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc des laboratoires. Il se compose d'une unité de cytologie et d'une unité d'hémostase

Dans les locaux du laboratoire, nous distinguons :

- Une salle dans laquelle sont installées deux automates de cyto-hématologie ;
- Une salle d'hémostase équipée de deux automates et deux centrifugeuses.

Le personnel est composé de deux professeurs, une spécialiste, un résident en formation et cinq techniciens.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception des tubes des numérations et des lames de myélogrammes. Avant la réalisation des numérations, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour s'assurer de la bonne fiabilité des résultats.

Un examen de biologie médicale se déroule en trois phases (16) :

- La phase pré-analytique, qui comprend le recueil des éléments cliniques pertinents, le prélèvement d'un échantillon biologique sur le patient, l'étiquetage, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé.
- La phase analytique, qui est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique ; qui est précédé par des contrôles de qualité internes.
- La phase post-analytique de validation : elle permet l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que sa communication appropriée au prescripteur, dans un délai compatible avec l'état de l'art.

## 1. Hémogramme (17)(18)(19)

L'hémogramme correspond à l'étude quantitative et qualitative du sang.

Il comprend, les paramètres suivants :

- Numération formule sanguine ;
- Frottis sanguin.

### **1.1 Numération formule sanguine (NFS)**

Elle permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs (GB) et plaquettes (PQ) en Giga/l, l'hémoglobine (Hb) en en g/dl, VGM en fl, CCMH en g/dl, TCMH en pg et éventuellement le nombre de blastes circulants.



**Figure 1** : Automate Sysmex© XT-400001 utilisé pour réaliser la NFS

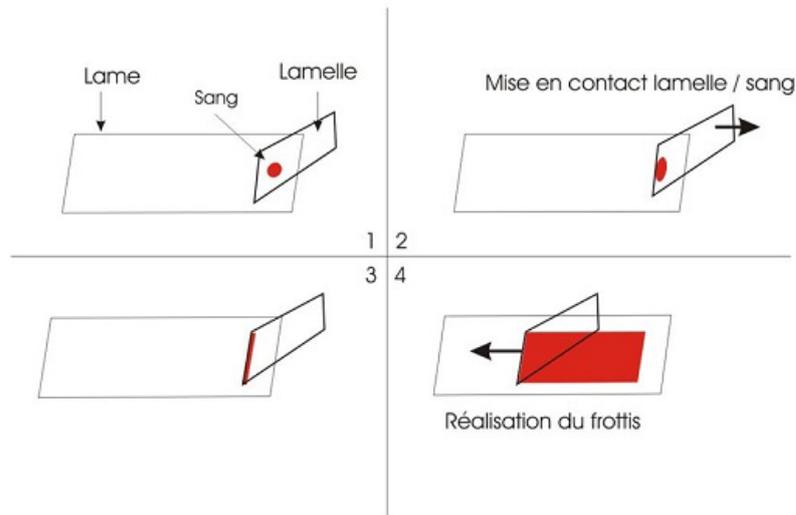
- Phase pré-analytique : Prélèvements sur tube contenant l'Ethylène Diamine Tétracétique (EDTA), bien rempli, non coagulé et accompagné d'une fiche de renseignement.
- Phase analytique : Les tubes passaient ensuite sur l'automate où les analyses étaient effectuées après validation des contrôles de qualité internes. Les résultats étaient validés selon des critères techniques.
- Phase post-analytique : Les résultats étaient ensuite validés par les biologistes et les comptes rendus édités.

### **1.2 Frottis sanguin**

Il comporte le classique décompte des populations leucocytaires, mais requiert également un balayage attentif de la lame car les cellules anormales ne sont pas toujours réparties de façon homogène.

**a. La confection et la coloration manuelle du frottis**

L'étalement est réalisé à partir de sang frais prélevé sur EDTA) ou, plus rarement, directement par prélèvement capillaire. (Figure 2)



**Figure 2 :** Technique d'étalement d'un frottis de sang (19)

Un certain nombre de conditions techniques sont indispensables pour la réalisation d'un frottis de bonne qualité facilitant la lecture et l'interprétation des anomalies observées :

- Frottis réalisé dans un délai court (si possible < 3 h) pour une meilleure conservation des éléments ;
- Lames propres dégraissées, à bords rodés et pans coupés pour une répartition homogène du sang et des éléments à analyser ;
- Frottis de longueur suffisante mais ne touchant pas les bords latéraux et s'arrêtant à environ 1 cm de l'extrémité de la lame afin de permettre un balayage de l'ensemble du frottis ;
- Séchage à l'air ambiant, sans agitation ni ventilation ;
- Coloration utilisant des réactifs préparés le jour même, de type May-Grünwald Giemsa (MGG) par exemple, avec des solutions tamponnées et sans rinçages intermédiaires entre les différentes étapes.

Une bonne coloration est indispensable pour apprécier le degré de basophilie des cytoplasmes, voir d'éventuelles granulations cytoplasmiques (20).

### **La coloration MGG (20)**

#### La fixation :

- Placer la lame du frottis sur un support horizontal au-dessus d'un bac de coloration.
- Verser sur la lame 15 gouttes de colorant May-Grünwald pur de façon à recouvrir complètement le frottis.
- Laisser agir 3 minutes.

#### La coloration au May-Grünwald :

- Ajouter autant de gouttes d'eau neutre que de gouttes de colorant, le mélange est rapide.
- Laisser agir 2 minutes.
- Préparer la dilution du colorant de Giemsa pendant ce temps.
- Rejeter le colorant par un jet d'eau neutre.

#### La coloration au Giemsa :

- Préparer la dilution au 1/10ème du colorant de Giemsa pendant les 2 minutes précédentes.
- Ajouter le colorant Giemsa sur la lame.
- Laisser agir 20 minutes (coloration lente).
- Rincer sous un jet d'eau neutre.

#### Le séchage :

- Laisser sécher la lame à l'air, en position inclinée, après avoir essuyé la face inférieure de la lame avec du papier filtre.
- Attendre au moins 5 minutes avant l'examen microscopique du frottis.

L'automatisation de la réalisation et la coloration des frottis sanguins a subi de grands progrès passant du stade des automates qui réalisent l'étalement et la coloration indépendamment aux automates qui réalisent en même temps l'étalement et la coloration.

**b. La lecture du frottis**

L'examen du frottis de sang permet d'établir une formule leucocytaire et d'examiner la morphologie des hématies, des globules blancs et des plaquettes.

L'examen du frottis sanguin au faible grossissement (objectif x10) permet d'apprécier la qualité du frottis.

L'étude cytologique (objectif x100, à l'immersion) permet de réaliser :

- L'observation des éventuelles anomalies morphologiques des globules rouges : anomalies de forme, de taille, de coloration, ou présence d'inclusions intra-érythrocytaires ;
- L'observation des éventuelles anomalies morphologiques des plaquettes (taille, forme), la présence éventuelle d'amas plaquettaire, et, la confirmation de la densité de la numération plaquettaire ;
- L'établissement de la Formule Leucocytaire.

Les résultats des données quantitatives de l'automate sont utiles pour une première orientation sur les anomalies à rechercher sur le frottis.

En cas de pancytopenie, sans notion de traitement récent cytopéniant, notamment chimiothérapie, l'examen du frottis est indispensable même en l'absence d'alarme (21).

## **2. Myélogramme (22)(23)(24)(25)**

La ponction médullaire permet l'étude morphologique des cellules médullaires sur étalement après une coloration classique de type MGG. (26)

### **2.1. Le prélèvement**

La ponction médullaire se pratique à l'aide d'un trocart de Mallarmé sur les os plats (Sternum ; os iliaque), ou exceptionnellement sur épiphyse des os longs (bosse tibiale chez le petit enfant).

Une quantité suffisante est requise, dont une partie servira pour l'examen cytologique, et le reste pour les examens complémentaires.

### **2.2. L'étalement pour examen cytologique**

La meilleure technique d'étalement est celle des frottis (27). Des gouttes de moelle osseuse sont déposées sur des lames de verre, et sont étalées selon la technique des frottis. Une autre technique consiste à écraser les grumeaux de moelle, pour tenter d'obtenir une meilleure concentration cellulaire.

Plusieurs frottis doivent être effectués pour un même patient : des lames pour les colorations standard avec la technique de MGG, et d'autres lames pour des éventuelles réactions cytochimiques.

#### **La coloration MGG**

La technique de coloration est similaire à celle des frottis sanguins et peut s'effectuer aussi bien manuellement qu'à l'aide d'un colorateur automatique. Une immersion de 5 minutes plus longue dans le Giemsa dilué peut éventuellement être effectuée, surtout dans les cas où la densité cellulaire est importante. Le protocole de coloration proposé est le suivant :

- May-Grünwald pur : 2 minutes ;
- May-Grünwald dilué de moitié en eau tamponnée (pH 7) : 3 minutes ;
- Giemsa dilué au dixième en eau tamponnée : trois fois 5 minutes ;
- Rinçage à l'eau tamponnée : deux fois 2 minutes.

### **2.3. Techniques de lecture au microscope**

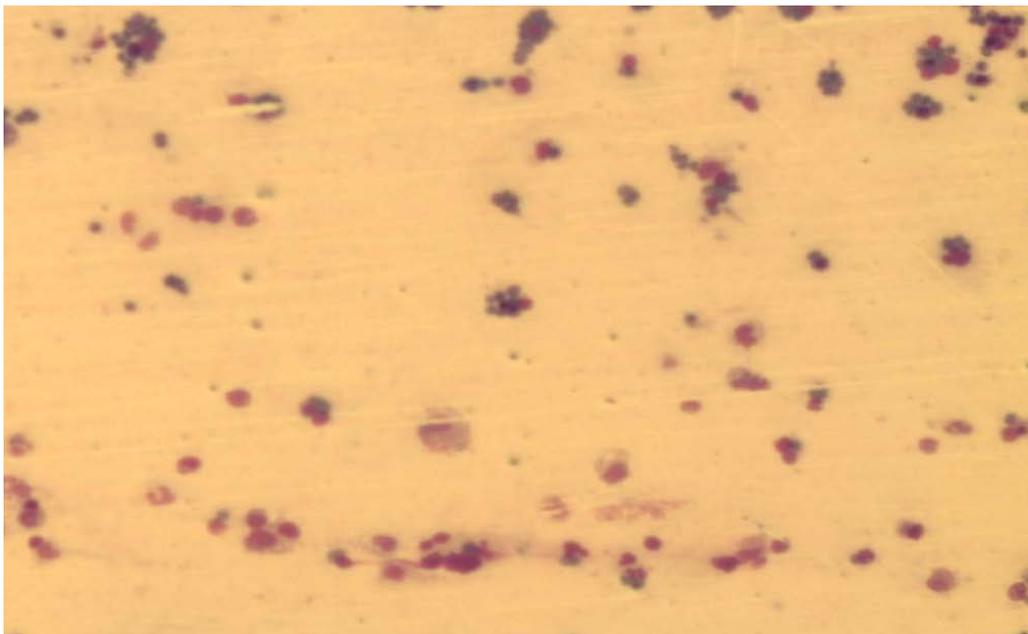
Elle se fait en deux temps : une première lecture, rapide, à un faible grossissement (x10), une seconde lecture approfondie à l'immersion (x100) pour établir le pourcentage des cellules médullaires.

**a. La première lecture au faible grossissement**

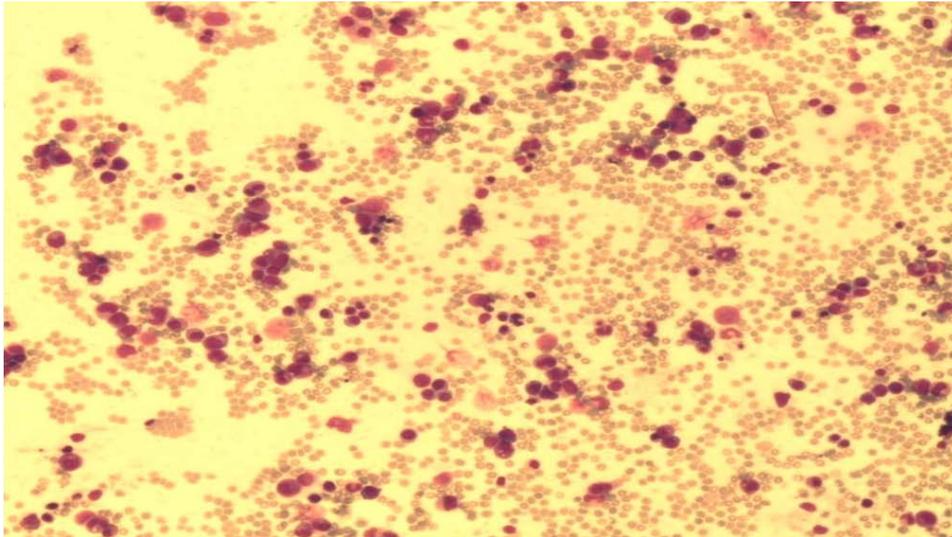
Apprécie la richesse de la moelle, permet d'apprécier et éventuellement compter les mégacaryocytes, recherche d'éventuels amas de cellules, enfin choisit le meilleur endroit, bien étalé, pour faire le décompte des cellules médullaires.

La richesse de la moelle

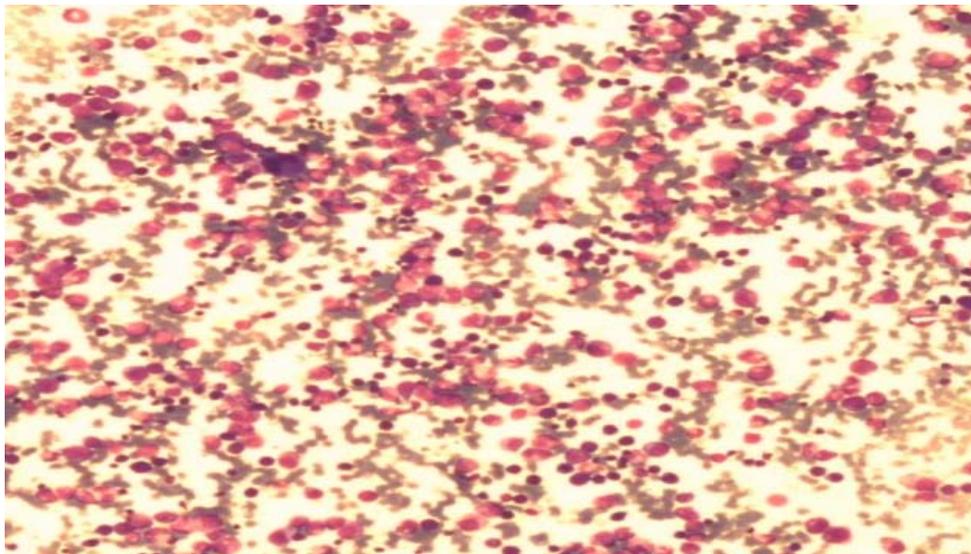
L'appréciation de la richesse de la moelle est essentielle pour interpréter le myélogramme, même si cette appréciation est grossière et imprécise. Elle comporte une cotation en 5 grades : de 0 (moelle désertique, quasi vide de cellules) à 4 (moelle hyperplasique où les cellules sont tassées les unes contre les autres), avec les intermédiaires de 1 (moelle pauvre) (Figure 3), 2 (moelle normale) et 3 (moelle riche) (Figure 5). La richesse de la moelle doit toujours être donnée sur la feuille de résultat.



**Figure 3 : Moelle pauvre (Laboratoire d'Hématologie HMA)**



**Figure 4 : Moelle de richesse moyenne (Laboratoire d'Hématologie HMA)**

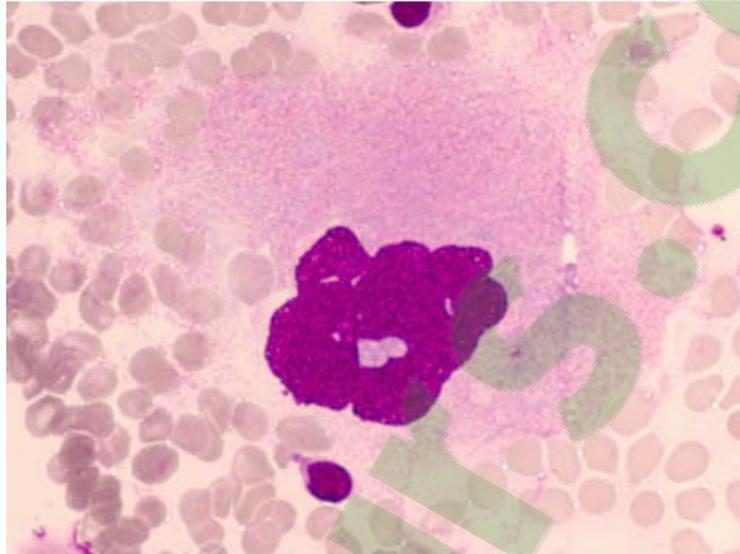


**Figure 5 : Moelle riche (Laboratoire d'Hématologie HMA)**

#### Le comptage des mégacaryocytes

Les mégacaryocytes étant en faible nombre par rapport au reste des cellules médullaires, ils ne peuvent pas être inclus dans les pourcentages du myélogramme, ils représentent moins de 0,001% de ceux-ci. Cependant leur présence doit être attestée pour affirmer que la lignée mégacaryocytaire est normale. Ils doivent être comptés sur l'ensemble de la lame, au faible grossissement (x10 ou x20) où ils apparaissent nettement comme de très grosses cellules. Leur

nombre absolu dépend de la longueur du frottis, en général il se situe aux alentours de 50. Au-dessous de 10 à 15 la moelle est pauvre en mégacaryocytes, au-dessus de 100 elle est anormalement riche en mégacaryocytes.



**Figure 6 : Mégacaryocyte normal (× 63). (23)**

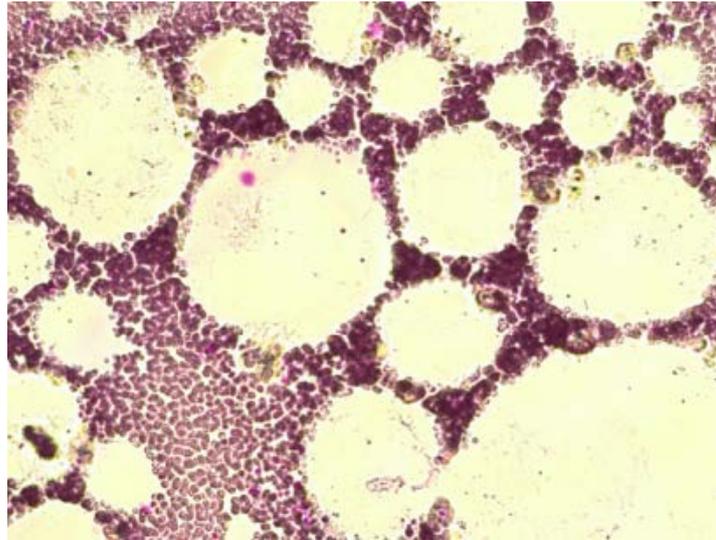
#### La recherche des amas de cellules

Elle se fait elle aussi à un faible grossissement. Recherche des inégalités de répartition des lignées, notamment les amas d'érythroblastes qui ont tendance à former des îlots (attention au risque de fausser les pourcentages).

Recherche de cellules non hématopoïétiques ou étrangères à la moelle : cellules non hématopoïétiques mais constitutives de la moelle normale (cellules grisseuses, ostéoblastes, ostéoclastes), cellules extra médullaires, souvent en amas, ramenées fortuitement lors du prélèvement (cellules de la peau).

Recherche de cellules métastatiques, le plus souvent en amas, dans une moelle généralement pauvre.

Recherche de cellules pathologiques diverses : cellules des maladies par surcharge, macrophages, parasites.



**Figure 7 :** Frottis dissocié par des gouttelettes graisseuses ( $\times 10$ )-(23)

#### Le choix de l'endroit de comptage

Il est nécessaire pour établir le pourcentage des cellules médullaires de choisir un endroit de la lame qui ne comporte aucun artefact ou difficulté de lecture : cellularité ni trop faible ni trop forte, coloration normale et homogène, absence de rayures ou taches de colorant, hématies ni lysées ni tassées, cellules médullaires bien détachées et bien étalées, à bords nets.

#### **b. La seconde lecture à l'immersion**

Permet d'établir le pourcentage des cellules médullaires. Pour cela il faut : reconnaître toutes les cellules observées, compter au moins 200 cellules, rendre le résultat sous forme du pourcentage de chaque catégorie cellulaire, rédiger un commentaire sur les éventuelles anomalies constatées, et une conclusion (24).

La feuille de résultat doit comporter : outre les mentions d'identification (nom, date...), l'indication du siège de la ponction, l'appréciation de la dureté de l'os ponctionné, la cotation de la richesse médullaire, le nombre absolu des mégacaryocytes sur l'ensemble de la lame, le pourcentage des diverses cellules des lignées, le pourcentage d'ensemble de chaque lignée médullaire, un commentaire sur d'éventuelles anomalies morphologiques ou sur la présence de cellules étrangères, une conclusion. [Annexe 2]

### Le myélogramme normal

- Est réalisé sans difficulté
- Est de richesse 2 ou 3
- Comporte un nombre de mégacaryocytes égal ou supérieur à 50 pour un étalement occupant les 2/3 de la surface de la lame
- Montre un équilibre entre les différentes lignées cellulaires :
  - Lignée granuleuse : 50–70%
  - Lignée érythroblastique : 10–30%
  - Lignée non granuleuse : 10–20%
- Pour la lignée érythroblastique :
  - Étape de prolifération : peu ou pas de proérythroblastes, un peu plus d'érythroblastes basophiles (coefficient de prolifération x 2) et beaucoup d'érythroblastes polychromatophiles (car plusieurs mitoses successives).
  - Étape de maturation : pourcentage très proche d'érythroblastes polychromatophiles et acidophiles.

### **3. Etude cytochimique**

L'étude cytochimique complète l'interprétation cytologique, elle a donc pour but de confirmer la lignée d'appartenance des blastes (28). L'étude cytochimique est généralement réalisée sur des frottis sanguins ou médullaires.

Le principe repose sur la dégradation d'un substrat synthétique par l'enzyme étudiée en un produit insoluble et coloré observable en microscopie optique.

Les colorations de routine concernent essentiellement deux types d'activités enzymatiques : Les myéloperoxydases (MPO) (caractéristiques des LAM) et les estérases (qui sont positives sur les cellules granuleuses et monocytaires) (3).

### Cytochimie de la myéloperoxydase

La myéloperoxydase caractérise les cellules myéloïdes granulocytaires et à moindre degré les cellules monocytaires. Elle est absente dans les lymphocytes et les globules rouges. Dans les LAL, les cellules leucémiques sont négatives pour la réaction aux MPO (La positivité de la réaction MPO ne peut excéder 3 % des blastes) (29).

On parle de LAM quand au moins 3% de blastes sont MPO positives.

L'étude cytochimique a tendance à être abandonnée au profit de l'immunophénotypage par la cytométrie en flux.

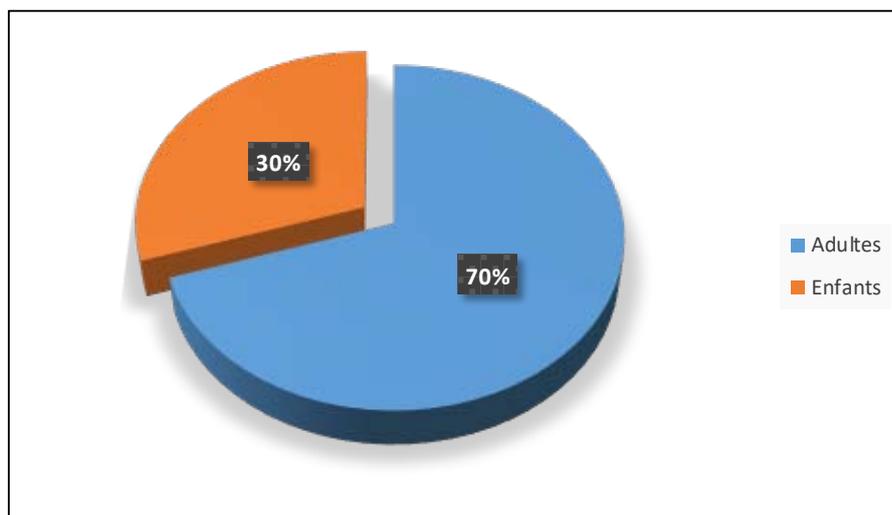


## I. Aspects épidémiologiques

### 1. Répartition selon l'âge

Dans notre série, l'âge allait de 9 mois à 83 ans avec un âge moyen de 33,2 ans. (Graphique 1)

- Dix-huit patients étaient des enfants âgés entre 9 mois et 15 ans (soit 30 %), avec un âge moyen de 5,3 ans et une médiane à 4,8 ans.
- Quarante-deux patients étaient des adultes avec des extrêmes allant de 18 ans à 83 ans, soit 70 %, et un âge moyen de 46 ans et une médiane à 50 ans.
- L'âge moyen des cas de LAL confondus était de 16 ans. Les enfants (13 cas) représentaient 81 % des cas avec des extrêmes allant de 9 mois à 15 ans.
- L'âge moyen des cas de LAM confondus était de 39 ans, dont 92 % d'adultes (34 cas) âgés de 18 ans à 83 ans.

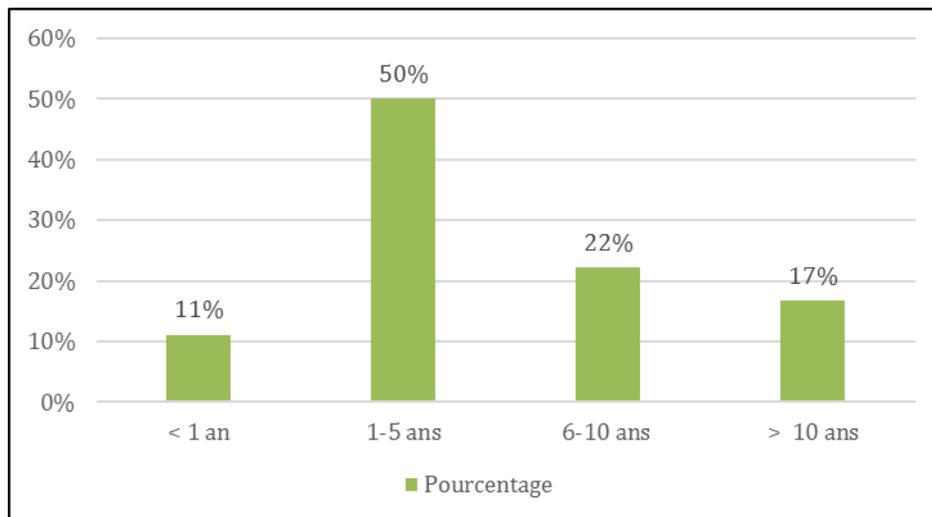


**Graphique 1 : Répartition des cas en fonction de l'âge**

#### Répartition des tranches d'âges chez l'enfant (Graphique 2)

- Deux patients avaient un âge inférieur à 1 an soit 11,1 % des enfants et 3,3 % des cas.
- Neuf patients avaient un âge compris entre 1 an et 5 ans soit 50 % des enfants et 15 % des cas.

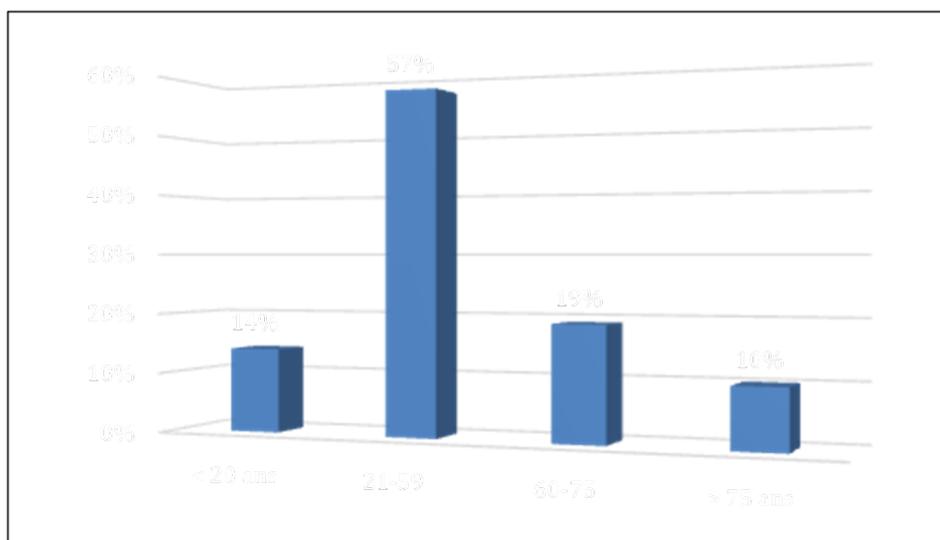
- Quatre patients avaient un âge compris entre 6 ans et 10 ans soit 22,2 % des enfants et 6,7 % des cas.
- Trois patients avaient un âge compris entre 11 ans et 18 ans soit 16,7 % des enfants et 5 % des cas.



**Graphique 2 : Répartition des enfants en fonction de leurs tranches d'âges**

Répartition des tranches d'âges chez l'adulte (Graphique 3)

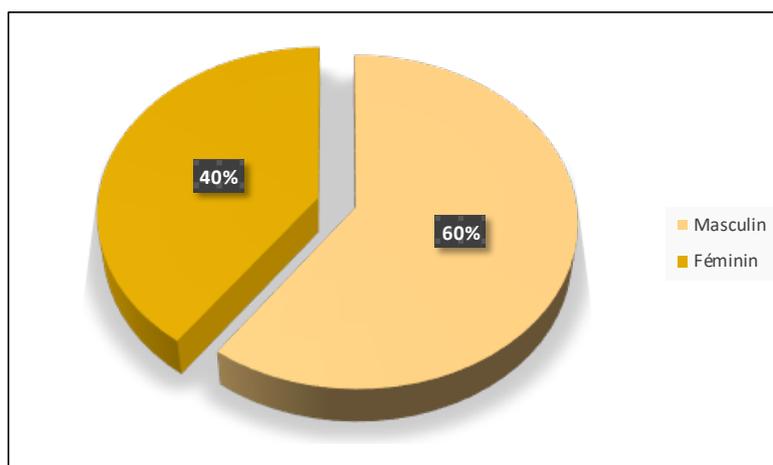
- Six patients avaient un âge compris entre 18 ans et 20 ans soit 14,3 % des adultes et 10 % des cas.
- Vingt-quatre patients avaient un âge compris entre 21 ans et 59 ans soit 57 % des adultes et 40 % des cas, avec un pic à 52 ans (6 patients âgés de 52 ans soit 10 % des cas de leucémies étudiés).
- Huit patients avaient un âge compris entre 60 ans et 75 ans soit 19 % des adultes et 13,3 % des cas au total.
- Quatre patients avaient un âge supérieur à 75 ans soit 9,7 % des adultes et 6,7 % des cas.



**Graphique 3 :** Répartition des adultes en fonction de leur tranche d'âge

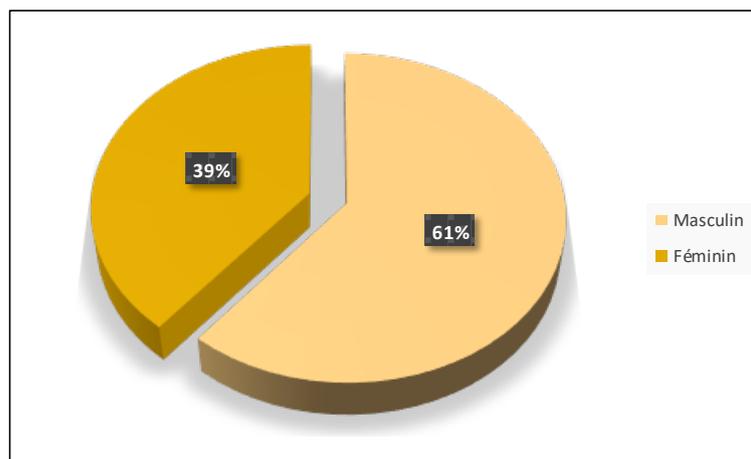
## 2. Répartition selon le sexe

- La population analysée a montré une prédominance masculine pour la totalité des cas de LA.
- En effet, 36 de nos patients étaient de sexe masculin et 24 de sexe féminin soit respectivement 60 % et 40 % des cas. Le sex-ratio était de 1,5.
- Le sex-ratio des cas de LAM confondus était de 1,6 contre 1,3 pour les LAL

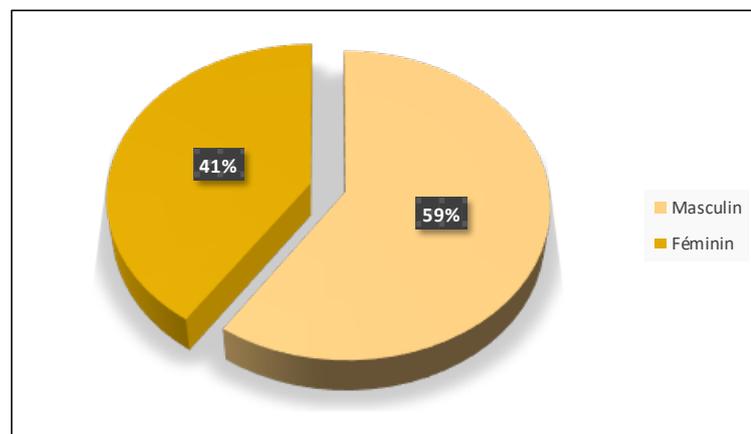


**Graphique 4 :** Répartition des patients en fonction du sexe

- Onze enfants étaient de sexe masculin soit 61 % des enfants et 7 enfants étaient de sexe féminin soit 39 % des enfants avec un sex-ratio de 1,57. (Graphique 5)
- Alors que 25 adultes étaient de sexe masculin soit 59,5 % des adultes et 17 étaient de sexe féminin soit 40,5 % des adultes avec un sex-ratio de 1,47. (Graphique 6)



**Graphique 5 : Répartition des enfants en fonction du sexe**



**Graphique 6 : Répartition des adultes en fonction du sexe**

### **3. Répartition selon le service d'origine**

Dans notre série, 47 patients soit 78 % étaient externes, contre dix patients qui étaient hospitalisés au service de médecine, deux patients au service de réanimation et un seul patient provenait des urgences.

**Tableau I : Répartition des patients selon le service d'origine**

Services	externes	médecine	réanimation	urgences
Nombre de patients	47	10	2	1
Pourcentage	78 %	17 %	3 %	2 %

## II. Circonstances de découverte

### 1. Epidémiologiques

Dans notre série nous avons relevé :

- Un cas de carcinome papillaire de la thyroïde pour lequel la patiente avait bénéficié d'une chirurgie associée à une radiothérapie ;
- Un patient suivi pour une LMC ;
- Deux cas d'exposition aux hydrocarbures.
- 

### 2. Cliniques

#### 2.1 Syndrome d'insuffisance médullaire (Graphique 7)

##### a. **Syndrome anémique :**

Il était présent chez 16 enfants et 38 adultes, soit dans 90 % cas.

##### b. **Syndrome hémorragique**

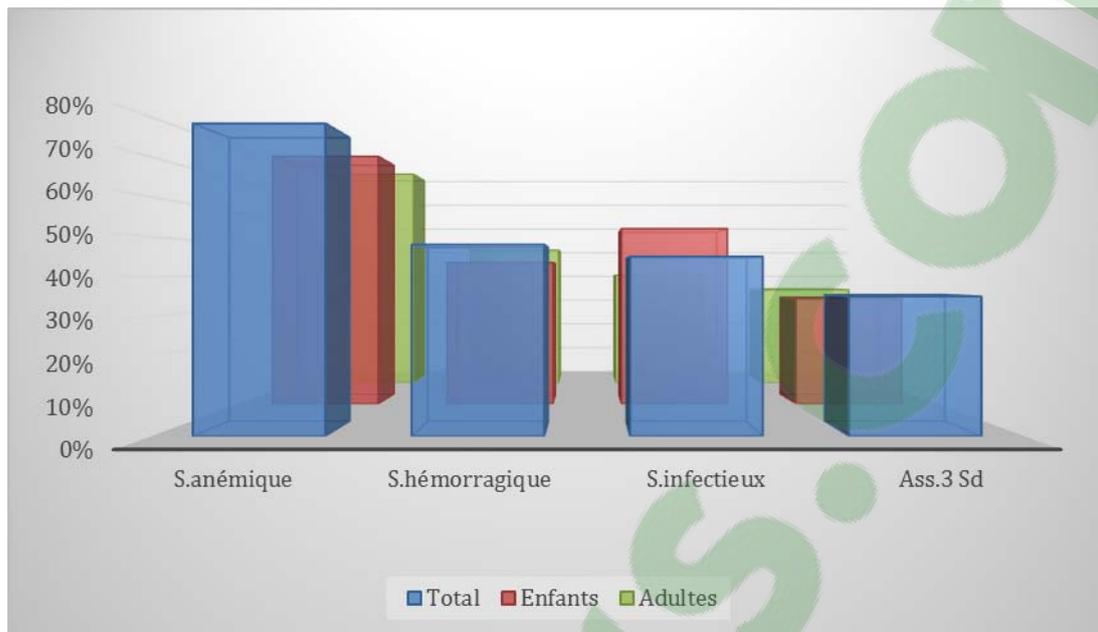
Il était observé chez 8 enfants et 21 adultes, soit dans 48 % des cas.

##### c. **Syndrome infectieux :**

Neuf enfants et 18 adultes présentaient un syndrome infectieux, soit 45 % cas.

##### d. **Trois signes d'insuffisance médullaire :**

Les trois signes étaient réunis dans 35 % des cas (6 enfants et 15 adultes).



**Graphique 7 : Syndrome d'insuffisance médullaire en fonction de l'âge**

## **2.2 Syndrome tumoral (Graphique 8)**

### **a. Adénopathies périphériques**

Elles étaient présentes dans 42 % des cas (13 enfants et 12 adultes), dont 12 cas de LAL (soit 75 % des cas de LAL) et 9 cas de LAM (soit 24 % des cas de LAM).

### **b. Splénomégalie**

Elle était retrouvée dans 23 % des cas (6 enfants et 8 adultes), soit 37 % des cas de LAL et 22 % des cas de LAM.

### **c. Hépatomégalie**

Elle était présente chez 7 enfants et 6 adultes, soit dans 21 % des cas. La répartition selon le type de LA faisait ressortir 43 % parmi les cas de LAL et 16 % parmi les cas de LAM.

### **d. Hypertrophie gingivale**

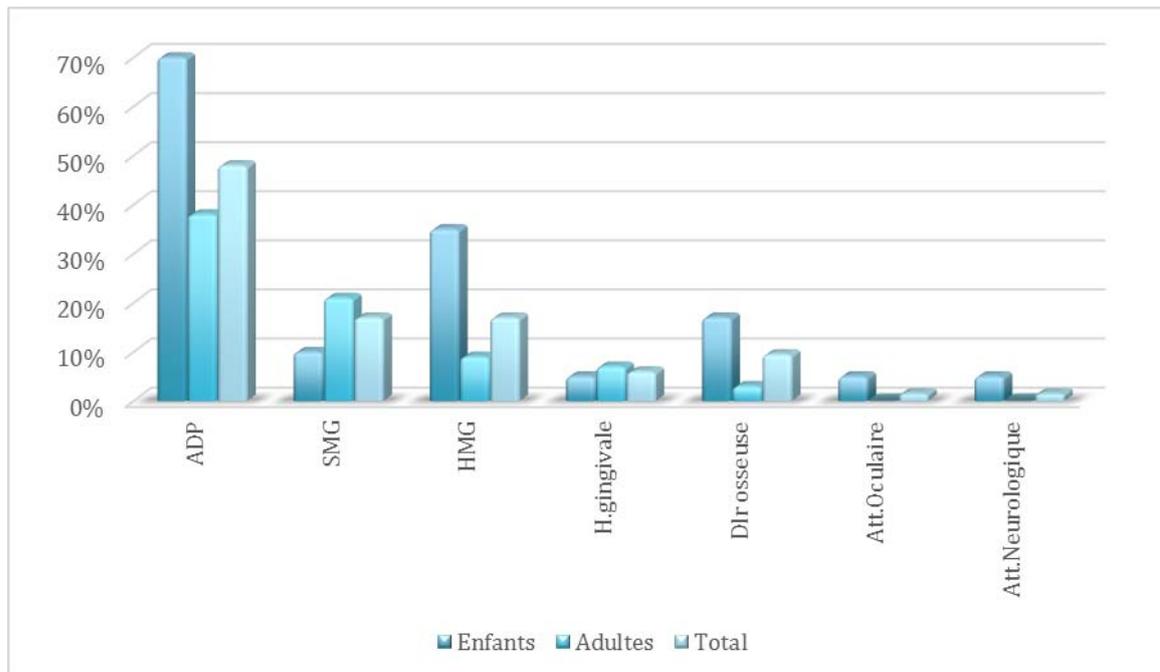
Nous l'avons observée chez 3 adultes, soit un total de 5 % des cas.

**e. Atteinte osseuse**

Un enfant et un adulte avaient une atteinte osseuse, soit 3,5 % des cas.

**f. Atteinte neurologique**

Un enfant présentait des signes neurologiques soit 1,7 % des cas.



**Graphique 8 : Différents aspects du syndrome tumoral en fonction de l'âge**

### **3. Biologiques**

Nous avons observé deux cas pour lesquels la LA a été découverte sur un bilan de suivi :

- Un cas d'un patient âgé de 34 suivi pour une tuberculose pleurale en cours de traitement et qui présentait une polynucléiose neutrophile avec alarme de blastes.
- Un cas d'un patient âgé de 22 ans suivi pour une anémie chronique réfractaire non étiquetée depuis l'âge de 10 ans.

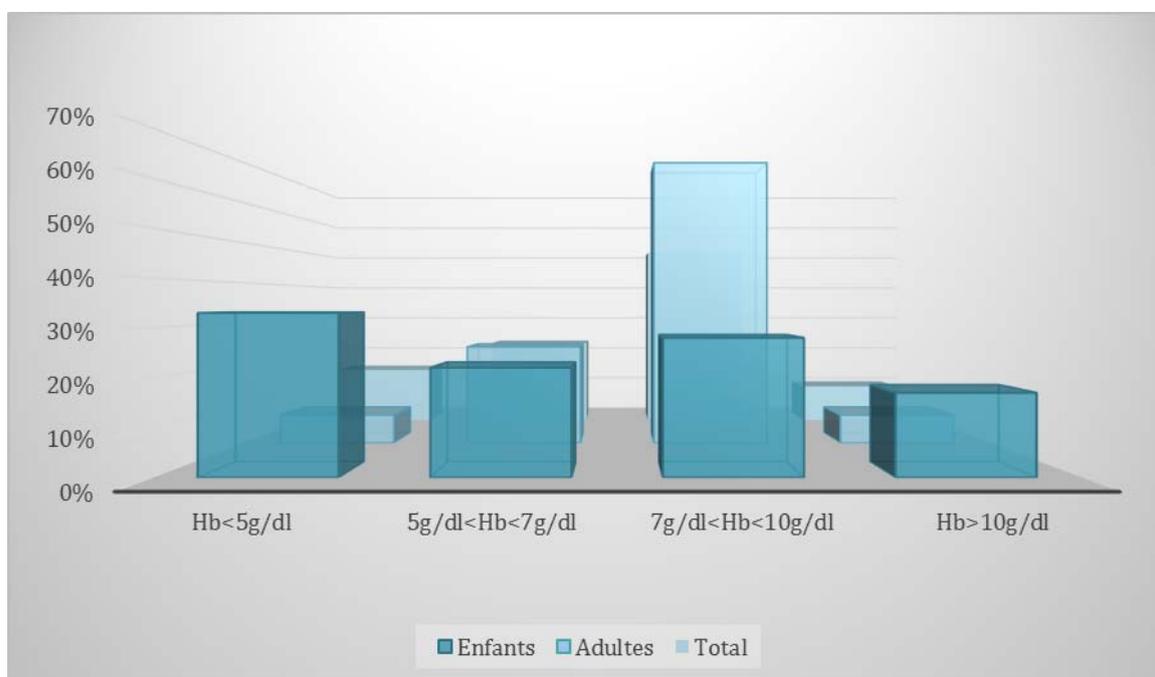
### III. Etude hématologiques

#### 1. Hémogramme

##### 1.1 Numération formule sanguine

###### a. Hémoglobine (Graphique 9)

- L'hémoglobine variait entre 2,8 g/dl et 12,9 g/dl avec une médiane de 6.6 g/dl et une moyenne de 7,9 g/dl.
- Six enfants et 3 adultes avaient une Hb < 5 g/dl, soit 15 % des cas au total.
- Quatre enfants et 10 adultes avaient une Hb entre 5 et 7 g/dl, soit 23% des cas.
- Cinq enfants et 26 adultes avaient une Hb entre 7 et 10 g/dl, soit 50 % des cas.
- Trois enfants et 3 adultes avaient une Hb > 10 g/dl, soit un total de 10% des cas.



**Graphique 9 : L'hémoglobine en fonction de l'âge**

**b. VGM, TCMH, et réticulocytes**

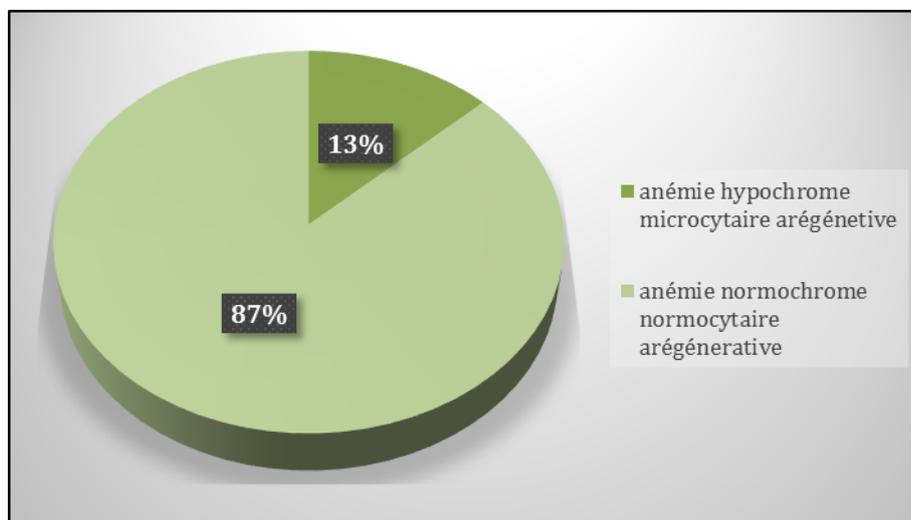
Les valeurs du VGM variaient entre 57 et 119 fl.

La TCMH variait entre 14 et 37 pg.

Et les réticulocytes étaient compris entre 5 100 et 32 000/mm<sup>3</sup>

Nous avons noté :

- 1 enfant et 7 adultes avaient une anémie hypochrome microcytaire arégénérative (soit 13 % des cas).
- Dix-sept enfants et 35 adultes avaient une anémie normochrome normocytaire arégénérative (soit 87 % des cas). (Graphique 10)

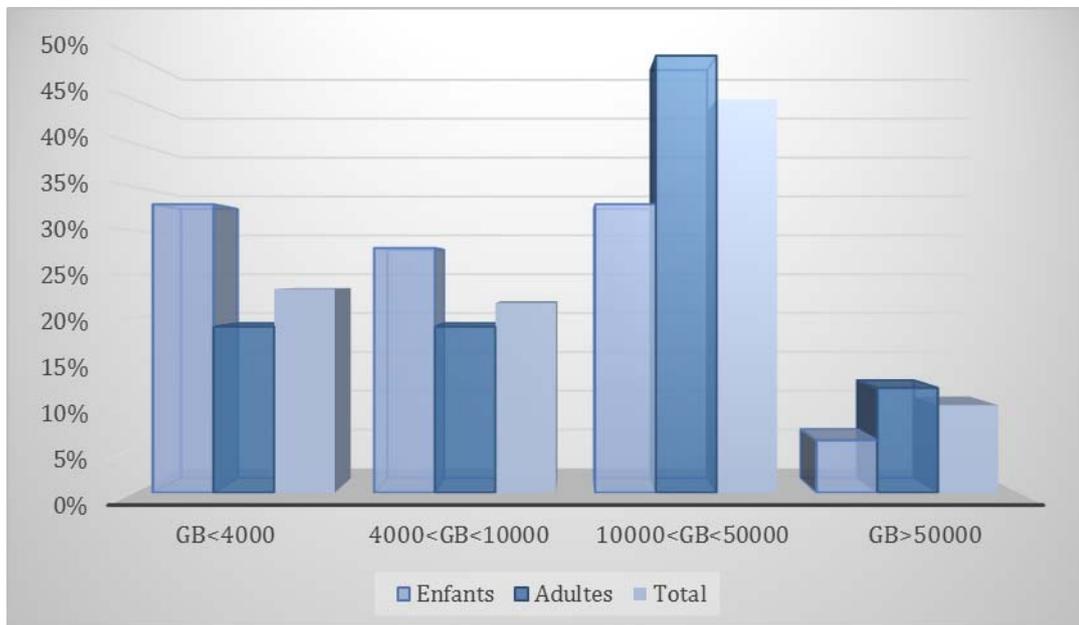


**Graphique 10 : Type d'anémie**

**c. Globules blancs (Graphique 11)**

- Les GB variaient entre 870 et 260 000 éléments/mm<sup>3</sup>.
- Six enfants et 8 adultes avaient une leucopénie (soit 23,3 % des cas).
- Cinq enfant et 8 adulte seulement avaient des GB compris entre 4000 < GB < 10 000 éléments/mm<sup>3</sup> (soit 21,7 % des cas).
- Six enfants et 21 adultes avaient une hyperleucocytose avec des GB compris entre 10 000 et 50 000 éléments/mm<sup>3</sup> (soit 45 % des cas).

- Un enfant et 5 adultes avaient une hyperleucocytose majeure avec des GB > 50 000 éléments/ mm<sup>3</sup> soit 5 % des cas.

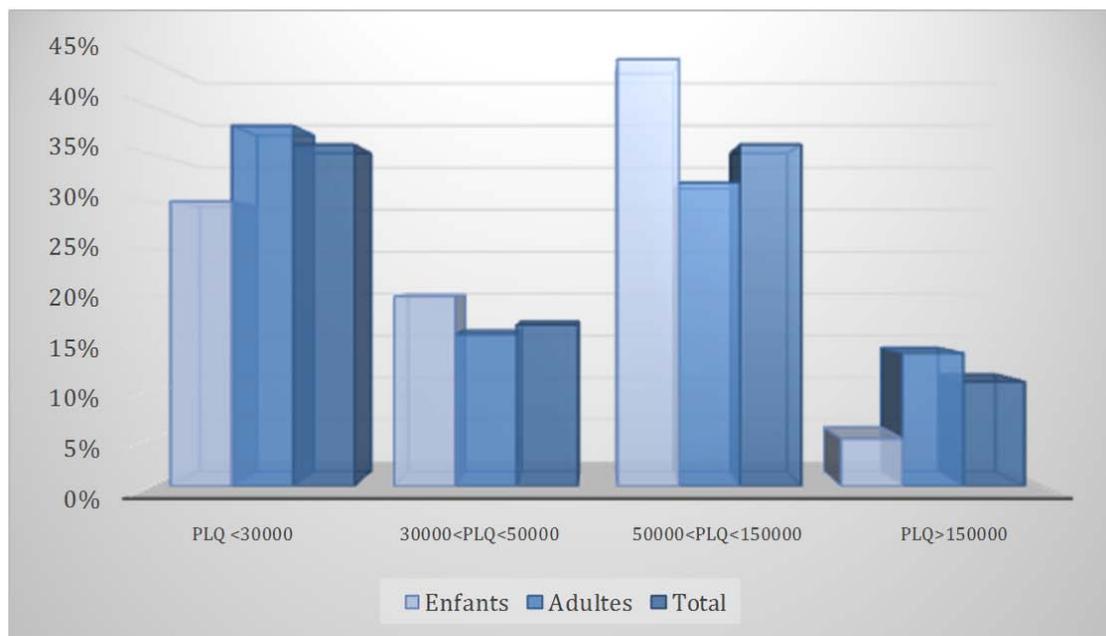


**Graphique 11 : Globules blancs en fonction de l'âge**

**d. Plaquettes (Graphique 12)**

Les plaquettes variaient entre 6 000 à 271 000 éléments/mm<sup>3</sup>.

- Cinq enfants et 15 adultes avaient une thrombopénie majeure avec des plaquettes < 30 000 éléments/mm<sup>3</sup> (33 % des cas).
- Quatre enfants et 7 adultes avaient des plaquettes comprises entre 30 000 et 50 000/mm<sup>3</sup> (soit 18 % des cas).
- Huit enfants et 14 adultes avaient des plaquettes comprises entre 50 000 et 150 000 éléments/ mm<sup>3</sup> (soit 36,7 % des cas).
- Un enfant et 6 adultes avaient des plaquettes > 150 000 éléments/ mm<sup>3</sup> (soit 11,7 % des cas).



**Graphique 12 : Plaquettes en fonction de l'âge**

### 1.2 Frottis sanguin

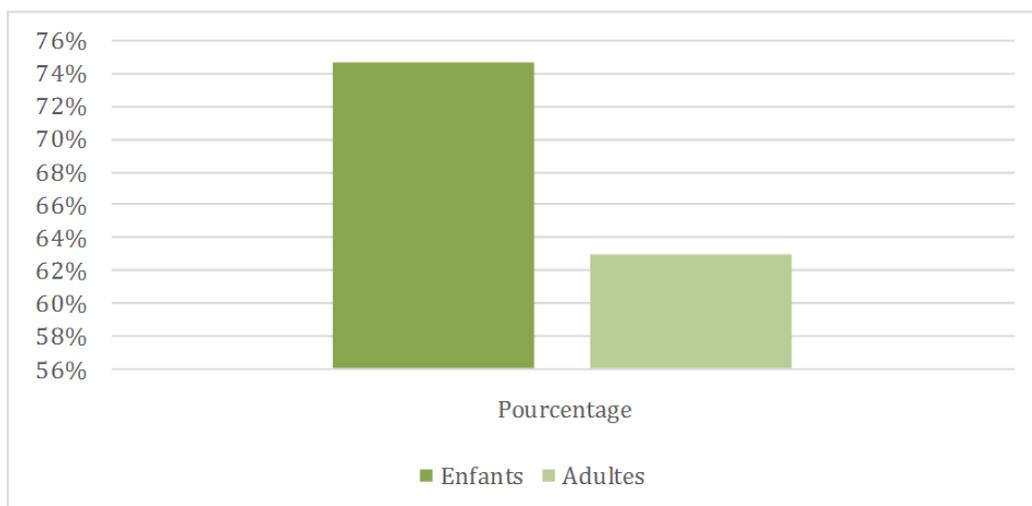
L'examen du frottis sanguin avait permis d'établir la formule leucocytaire sanguine.

Le taux de blastes circulants variait entre 7 % et 98 % avec une moyenne de 46 %.

## 2. Myélogramme

### Taux de blastes médullaires

- Chez les enfants les taux de blastes variaient entre 30 % et 96 % avec une moyenne de 75 %.
- Chez les adultes les taux de blastes variaient entre 25 % et 90 % avec une moyenne de 63 %.
- Le taux de blaste pour les LAL était de 82 % contre 61 % pour les LAM. (Graphique13)



**Graphique 13 : Taux de blastose médullaire en fonction de l'âge**

#### **✚ Cytochimie de la MPO**

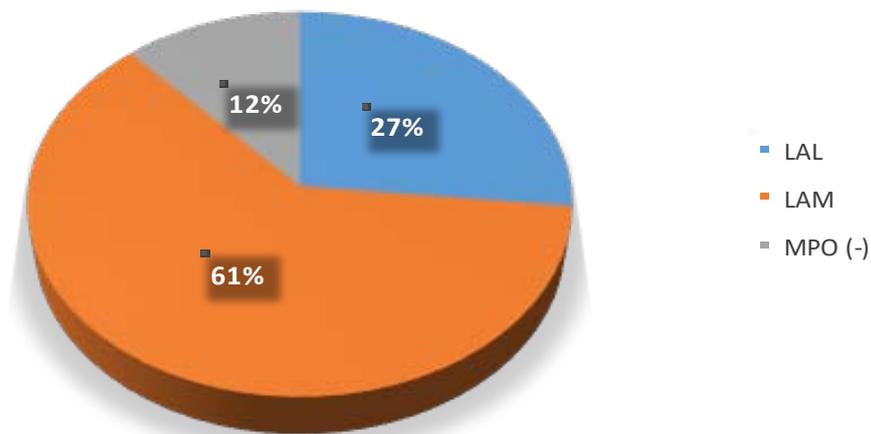
Elle était réalisée sur tous les frottis médullaires de notre série.

La réaction était positive dans 32 cas, soit 53 % des cas, alors que dans 47 % la MPO était négative soit un total de 28 cas dont 16 cas étaient des leucémies aiguës lymphoblastiques.

### **3. Classification**

L'examen morphologique des frottis médullaires et la réaction à la MPO nous ont permis de classer les LA de notre série en LAM dans 61,6 % des cas (37 cas) et LAL dans 26,6 % des cas (16 cas). Dans 11,6 % des cas (7 cas), il était impossible de classer les blastes des frottis examinés. La leucémie aiguë était considérée dans ces cas comme une LA à MPO négative avec demande d'un immunophénotypage.

□

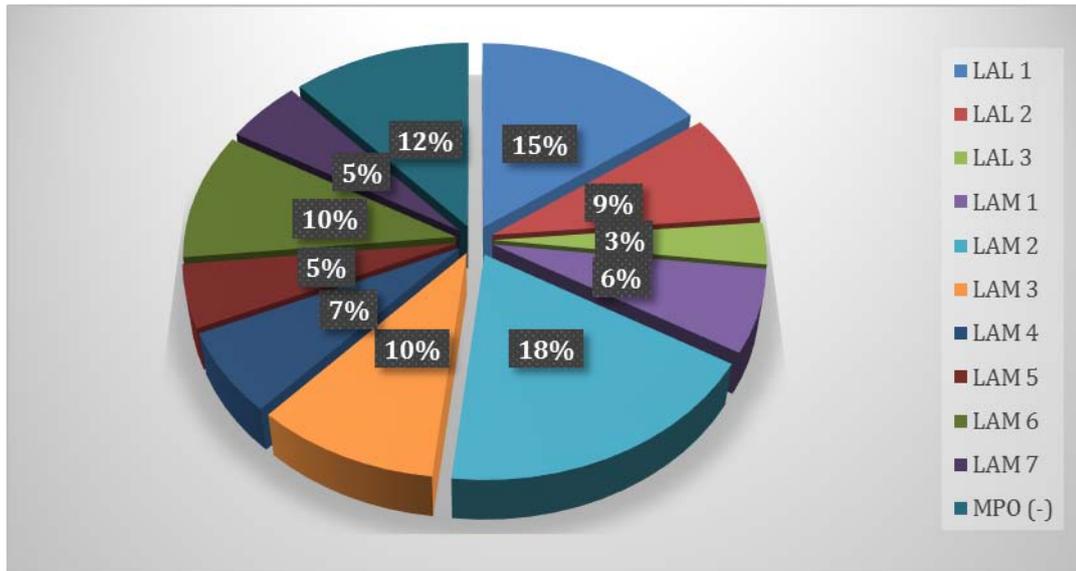


**Graphique 14 : Répartition des cas en fonction du type de LA**

La LAM était le type de LA le plus fréquent, elle représentait 61% des cas. (Tableau II)

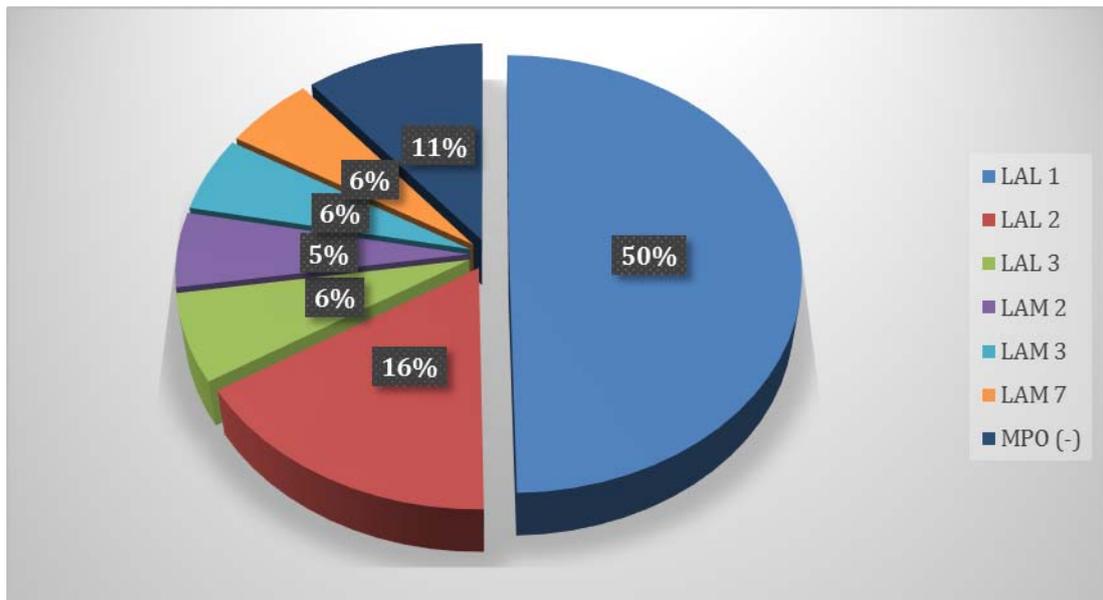
**Tableau II : Répartition de effectifs selon les classes de LA.**

Types	Enfants		Adultes		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
LAL 1	9	50 %	-	-	9	15 %
LAL 2	3	16,6 %	2	4,8 %	5	8,6 %
LAL 3	1	5,6 %	1	2,4 %	2	3,3 %
LAM 1	-	-	4	9,6 %	4	6,6 %
LAM 2	1	5,6 %	10	23,8 %	11	18,3 %
LAM 3	1	5,6 %	5	12 %	6	10 %
LAM 4	1	5,6 %	5	12 %	6	10 %
LAM 5	-	-	3	7 %	3	5 %
LAM 6	-	-	6	14 %	6	10 %
LAM 7	-	-	1	2,4 %	1	1,6 %
MPO (-)	2	11 %	5	12 %	7	11,6 %



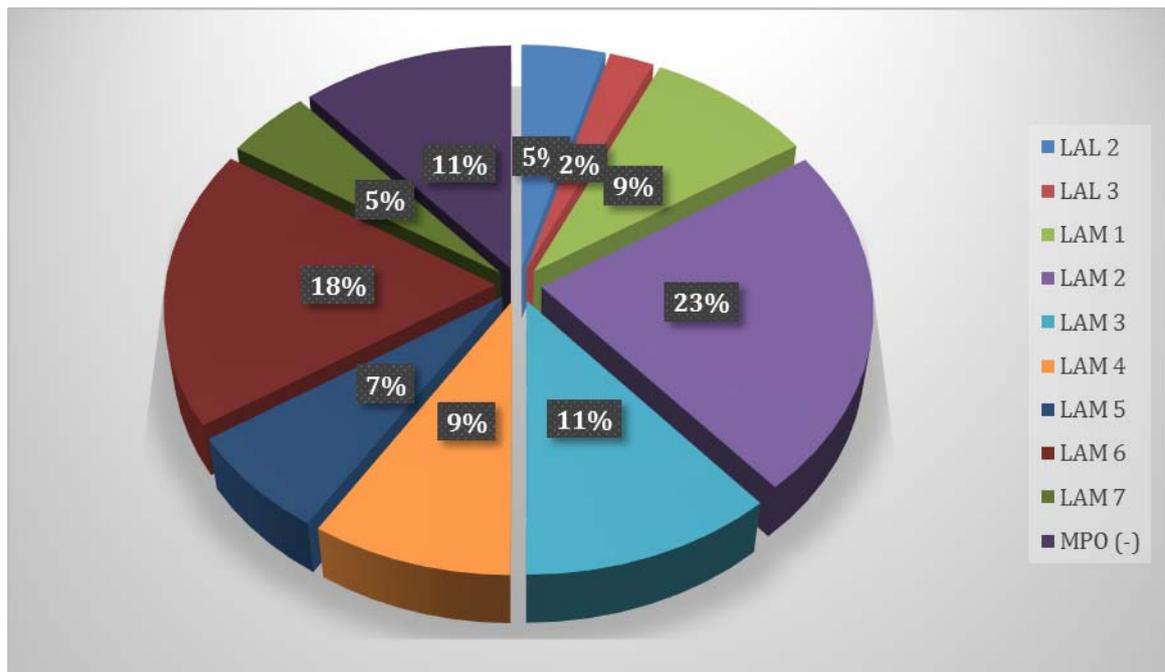
**Graphique 15 : Classes de LA tout âge confondu**

Chez l'enfant la LAL1 était le sous type le plus fréquent (50 %). (Graphique 16)



**Graphique 16 : Classes des LA chez l'enfant**

Les LAM2 était le sous type le plus fréquent chez l'adulte représentant 23 % de l'ensemble des cas de LAM. (Graphique 17)



**Graphique 17 : Classes de LA chez l'adulte**

#### **4. Immunophénotypage**

Uniquement 3 patients soit 5 % de nos patients avaient bénéficié d'un immunophénotypage.

Les résultats sont les suivant

-LAL2 : LAL B, CD19, CD22 CD79 ;

-LAM1 : MPO,CD117,CD33,CD13 ;

-LAM4 : CD13, CD3, CD14, MPO.



## *DISCUSSION*



## I. RAPPELS

### 1. Hématopoïèse physiologique (30)(31)

L'hématopoïèse est un processus physiologique hiérarchisé qui permet la production continue et régulée des éléments figurés du sang (hématies, polynucléaires, monocytes, lymphocytes et plaquettes) à travers différentes étapes de différenciation et d'expansion.

La pérennité du système hématopoïétique est assurée par un pool rare et minoritaire de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dites multipotentes, ou cellules souches primitives situées dans la moelle osseuse (MO).

Ainsi les CSH régulent et maintiennent à un taux relativement constant le nombre de cellules sanguines malgré des variations de consommation liées à des conditions pathologiques (hémorragies, infections.). (Figure 8)

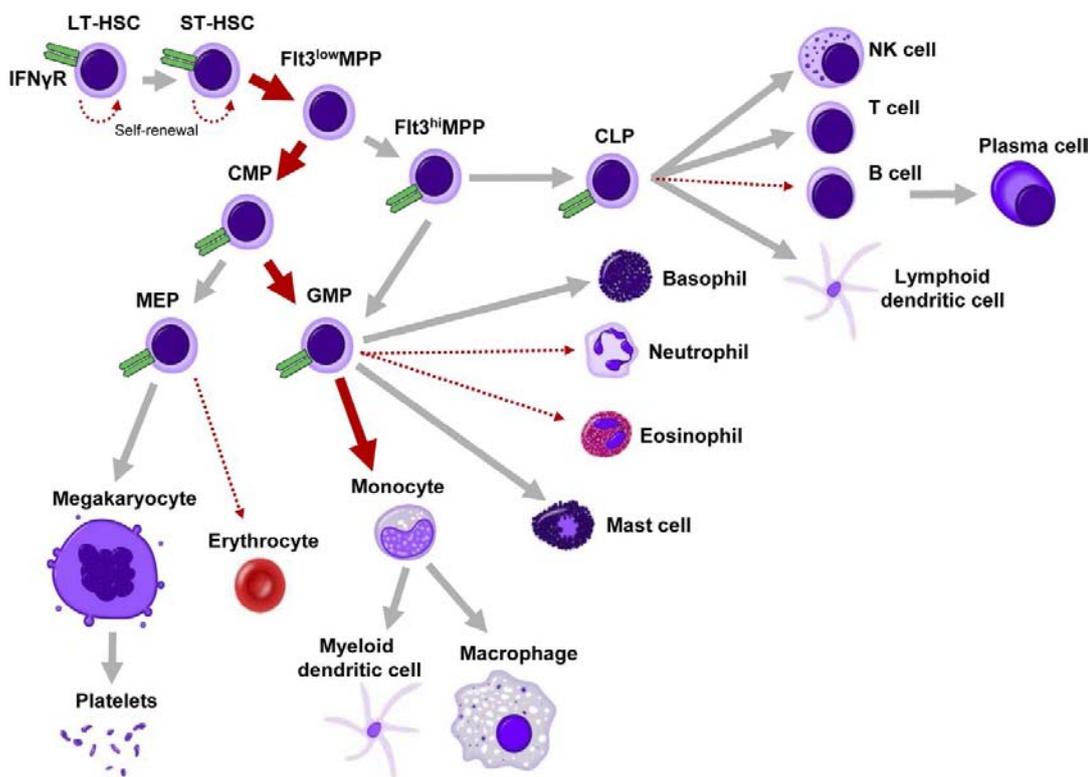


Figure 8 : Représentation de l'hématopoïèse physiologique et des différents lignages-(30)

Les CSH peuvent être divisées en LT-SHC, CSH dotées d'un potentiel d'auto-renouvellement à long terme et capables de reconstituer l'hématopoïèse pendant toute une vie, et en ST-HSC, CSH dotées d'un potentiel d'auto renouvellement à court terme et capables de reconstruire l'hématopoïèse pendant une période limitée.

Les ST-HSC se différencient en MPP (progéniteurs multipotents), incapables de s'auto-renouveler, mais possédant la capacité à se différencier en progéniteurs restreints à une descendance et qui donnent finalement naissance aux cellules mûres différenciées via des processus de maturation irréversibles.

Les progéniteurs lymphoïdes communs (CLP) donnent naissance aux lymphocytes T, B ainsi qu'aux cellules Natural Killer (NK). Les progéniteurs myéloïdes communs (CMP) donnent naissance aux progéniteurs des Granulocytes-Macrophages (GMP), lesquels se différencient en monocytes/ macrophages et en granulocytes, ainsi qu'aux progéniteurs des mégacaryocytes et des érythrocytes (MEP) qui produisent les mégacaryocytes/ plaquettes et les érythrocytes.

Par ailleurs, à la fois les CMPs et les CLPs sont capables de donner naissance aux cellules dendritiques. A noter que toutes les populations souches et progénitrices peuvent être isolées grâce à l'utilisation de marqueurs de surface spécifiques (31).

## **2. Leucémogénèse**

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

Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse, depuis la cellule souche pluripotente jusqu'aux précurseurs déjà bien engagés dans une lignée

précise. Quel que soit le stade où survient la leucémisation il y'aura une prolifération de cellules monomorphes (33).

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang (d'où la présence des blastes circulants dans certaines leucémies) ou à d'autres organes non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central...) ce qui est responsable du syndrome tumoral.

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

Une notion a été longtemps admise c'est qu'un événement majeur (le plus souvent une translocation chromosomique) pouvait à lui seul expliquer ce blocage de différenciation cellulaire.

La classification « OMS » a confirmé cette notion en intégrant parmi ces critères de typage des leucémies aiguës les principales translocations qui sont propres à certaines d'entre elles, par exemple t(8 ; 21) et leucémie M2, t(15 ; 17) et leucémie M3, etc (34).

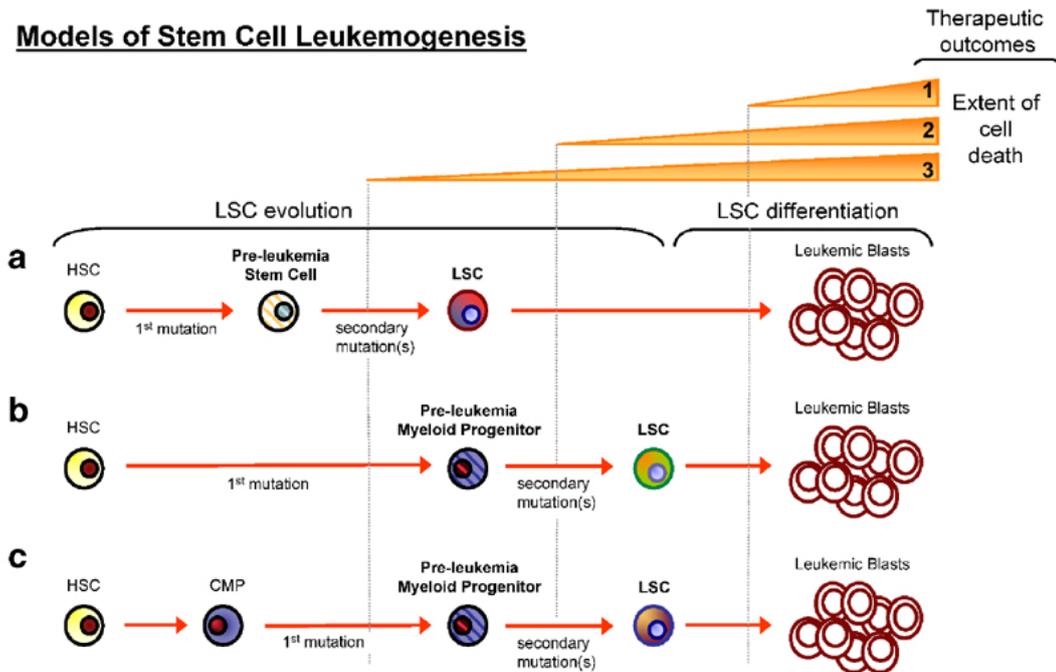
Par la suite et grâce aux technologies de plus en plus fines de l'étude du génome, il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies présentes dans le génome de cellules leucémiques et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogénèse (35) (36).

### **2.1. Au cours de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)**

Une région fréquemment amputée du bras court du chromosome 9 a été remarqué, elle abrite le gène PAX5, un régulateur transcriptionnel de la différenciation lymphoïde B. Une autre étude a montré l'impact décisif de l'activation permanente de la calcineurine (37), une phosphatase « calcium dépendante », dans l'apparition des LAL-T (35).

## 2.2. Au cours de la Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Etant donné les nombreuses similarités qui existent entre les CSH et les cellules souches leucémiques (CSL), 3 scénarios sont avancés dans la littérature pour expliquer le processus de leucémogénèse (38)(39): (Figure 9)



**Figure 9 : Modèles de leucémogénèse (38)**

- ✚ La CSH normale est la cible de l'événement oncogénique, conduisant ainsi à une cellule pré leucémique qui évolue définitivement en CSL suite à l'acquisition de mutations secondaires.
- ✚ La CSH normale est la cible de l'événement oncogénique, ce qui conduit à la différenciation vers un état progéniteur myéloïde pré leucémique qui évolue définitivement en CSL suite à l'acquisition de mutations secondaires.
- ✚ Le progéniteur myéloïde commun CMP plus mature subit l'événement mutationnel initial, c'est-à-dire l'auto-renouvellement, puis la survenue d'anomalies secondaires conduisant à la naissance d'une CSL (38).

### 3. Aspects cliniques des leucémies aiguës (3)(40)(41)

La leucémie aiguë se caractérise 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 (3), il peut être asymptomatique et passer inaperçu.

#### **3.1 Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse**

Ils sont le résultat de l'envahissement par des cellules blastiques et/ou l'arrêt de différenciation de 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.

##### **a. Syndrome anémique**

L'anémie peut s'exprimer par : (40)

- ✚ Une pâleur généralisée, cutanéomuqueuse d'importance variable ;
- ✚ Une asthénie importante ;
- ✚ Dyspnée d'effort puis de repos ;
- ✚ Des vertiges et/ou palpitations ;
- ✚ Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation ;
- ✚ Décompensation ou aggravation d'une pathologie pré existante : Angor, Insuffisance cardiaque.

#### **b. Syndrome infectieux**

Présent dans 50 % des cas, 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, otites), la peau, la région périnéale et le poumon (41). Ces infections sont très fréquentes si la neutropénie est inférieure à 500 éléments/mm<sup>3</sup>. Parfois la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, on parle alors de fièvre leucémique qui disparaît après le début du traitement par chimiothérapie.

#### **c. Syndrome hémorragique**

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut-être dû aussi à un trouble de la coagulation (Coagulation Intravasculaire Disséminée [CIVD]) dans le cas de LAM3 (LA promyélocytaire), 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. Le tableau hémorragique est présent chez environ

50 % des patients porteurs d'une LAL. IL peut être fatal lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central.

### **3.2 Signes en rapport avec le syndrome tumoral**

Le syndrome tumoral est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50% des cas), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique.

#### **a. Hypertrophie des organes hématopoïétiques**

- **L'adénopathie**

Les adénopathies superficielles (cervicales, inguinales, axillaires) sont d'avantage observées dans les LAL (80 % des cas).

Les adénopathies profondes (médiastinales, abdominales responsables de douleur et individualisables à l'échographie) sont très évocatrices de LAL de type T et peuvent occasionner un syndrome compressif.

Les LAL 3 s'accompagnent fréquemment d'une masse ganglionnaire abdominale de croissance rapide. Ces adénopathies sont symétriques, fermes, mobiles, indolores et de taille modérée.

- **La splénomégalie**

C'est un facteur commun au cours des LAL (75 % des cas), et au cours des LAM (50 %) dans les formes monocytaires, elle est franchement palpable, de consistance ferme, parfois très volumineuse atteignant ou dépassant l'ombilic.

- **L'hépatomégalie**

Une hépatomégalie associée peut être fréquente dans 50 % des LAL et un peu moins souvent dans les types M4 et M5 (43).

**b. Syndrome de leucostase**

Il est surtout l'apanage des LAM. Dans les formes hyperleucocytaires des LAM (en pratique pour des chiffres excédant  $100.10^3/mm^3$ ) (44). On peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant principalement dans :

- ✚ La circulation cérébrale (céphalée, torpeur pouvant aller jusqu'au coma, ataxie, troubles visuels) ;
- ✚ Le poumon (hypoxémie, dyspnée, anomalies radiologiques : Opacités, diffuses bilatérales) (45) ;
- ✚ Le foie (Trouble de l'hémostase secondaire à un déficit en facteur de coagulation).

La rareté du phénomène de leucostase des LAL même à des taux de lymphoblastes circulants très élevés, s'explique par la plus petite taille, la plus grande déformabilité de ces cellules et l'absence de phénomène d'adhésion entre elles, contrairement à ce qui est observé dans les LAM.

Le syndrome de leucostase concerne environ 10 % des patients, aggravé par les transfusions sanguines, et il est très rapidement fatal en absence de la cytoréduction rapide.

### c. Localisation extra-hématologique

- **La localisation neuro-méningée**

Elle s'observe plus spécialement dans tous les types de LAL (et à des fréquences extrêmes dans la LAL3), les LAM à composante monocyttaire (LAM4, LAM à éosinophile, LAM5) et de façon générale en cas d'hyperleucocytose.

L'expression clinique est variable :

- ✚ Signes d'hypertension intracrânienne (céphalée, nausée, vomissement) ;
- ✚ Atteintes des nerfs crâniens (paralysie faciale, névralgie sciatique), syndrome méningé, troubles des fonctions supérieures, troubles du comportement alimentaire (boulimie). Néanmoins, la majorité des patients avec atteinte du LCR demeurent asymptomatiques.

- **Les atteintes osseuses (46)**

C'est un élément relativement fréquent dans les LAL, et beaucoup plus rare dans les LAM. Elles se traduisent par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées.

Lorsqu'elles constituent la manifestation inaugurale, ces douleurs sont parfois faussement étiquetées : douleurs de croissance, rhumatisme inflammatoire.

Le mécanisme causal inclut une expansion de l'espace intramédullaire ou un envahissement direct du périoste par les cellules leucémiques.

- **Les atteintes cutanéomuqueuses**

L'infiltration leucémique de la peau est souvent un signe d'une large dissémination de la maladie, elle est fréquente au cours de la LAM surtout M4 ou M5 (47). Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL (48).

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des leucémies aiguës, il est de 40 % pour les leucémies myéloïdes et de 25 % seulement pour les leucémies lymphoïdes (49).

- **Atteintes gonadiques (44)**

Elles sont classiquement décrites au cours des LAL de l'enfant, l'atteinte du testicule est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire.

Il s'agit d'un tableau clinique d'avantage observé en situation de rechute qu'au moment du diagnostic initial.

- **Autres atteintes**

D'autres organes peuvent être concernés moins classiquement par le processus leucémique, en particulier :

- ✚ Les reins conduisant à une hypertrophie due à une infiltration blastique cortical au cours des LAL (50).
- ✚ Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural.
- ✚ Les localisations à l'œil sont en général associées avec une localisation méningée, toutes ses parties peuvent être atteintes : Nerf optique, choroïde ou rétine (51).

L'une de ces manifestations ou leur association doit conduire à la réalisation d'un hémogramme qui confirmera l'existence de cytopénie(s) associée(s) à l'existence ou non d'une blastémie.

## **4. Explorations biologiques**

### **4.1 Examens biologiques à visée diagnostic**

- **Hémogramme (29)**

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

- a. **NFS**

Elle permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang, du taux de l'hémoglobine et des réticulocytes et éventuellement le nombre de blastes circulants.

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

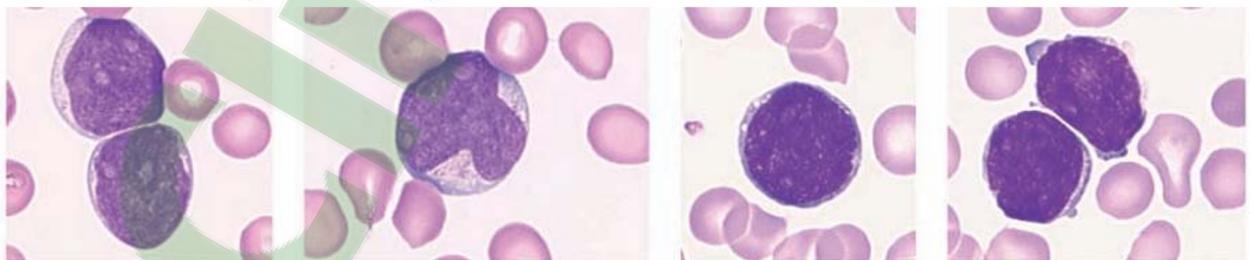
- ✚ Des anomalies quantitatives isolées ou associées :
  - Anémie normo ou macrocytaire non régénérative ;
  - Thrombopénie
  - Leucocytose variable, allant d'une leucopénie plus ou moins profonde avec neutropénie à une franche hyperleucocytose pouvant dépasser 100 G/L ;
  - voire pancytopénie plus ou moins profonde.
- ✚ Et/ou des anomalies qualitatives : il s'agit d'alarmes de suspicion d'éléments inhabituels (myélémie, cellules lymphoïdes anormales, blastes) dont la présence constitue une indication formelle à examiner le frottis de sang.

#### **b. Frottis sanguin (29)**

L'examen du frottis sanguin est au centre du diagnostic. Il a pour but :

##### **- De détecter des blastes**

Ce sont des cellules de taille variable, au noyau régulier ou parfois encoché, à la chromatine déliée à fine, parfois nucléolée, au cytoplasme d'abondance variable pouvant être à peine visible, de basophilie variable, pouvant renfermer des granulations. Avec rapport nucléocytoplasmique souvent élevé, et un cytoplasme à peine visible dans certains cas. (Figure 10)



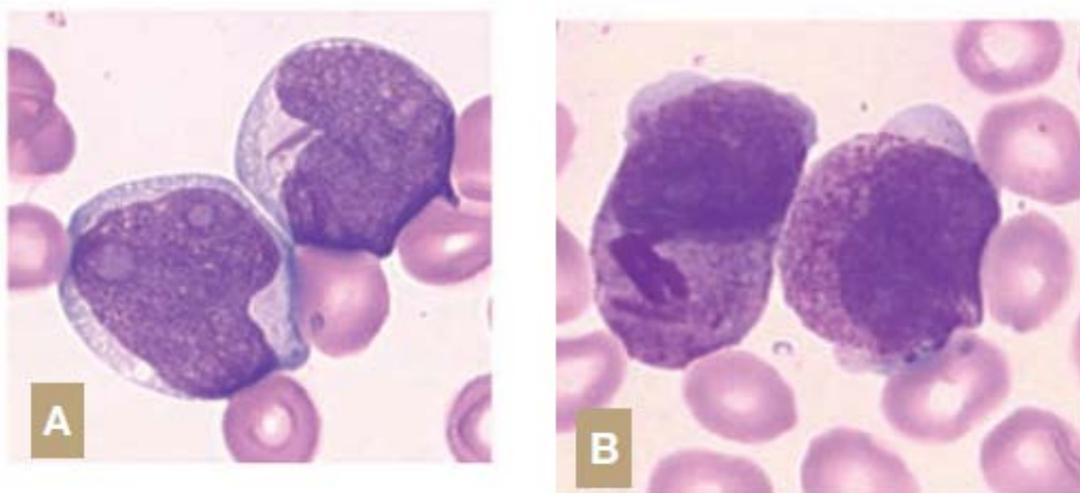
**Figure 10 : Différents aspects de blastes circulants (29)**

- **De porter un diagnostic de leucémie aiguë**

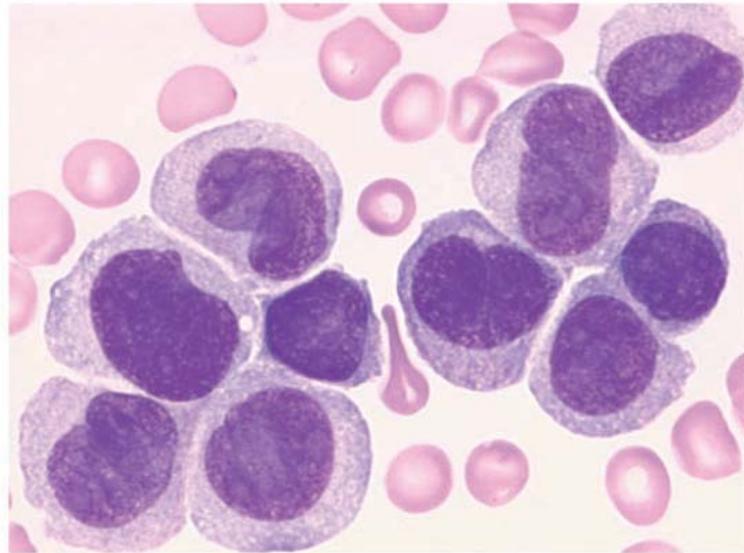
Deux éléments entrent en compte pour le diagnostic de LA : le pourcentage des blastes et leur aspect cytotologique. Le plus souvent le diagnostic de LA est évident car on retrouve un pourcentage élevé de blastes dans le sang. Un décompte sur 200 éléments est préconisé. Selon l'OMS, un pourcentage  $\geq$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

- **De préciser la nature des blastes**

Il est nécessaire de rechercher des signes de différenciation cytotologique : la présence de granulations fait suspecter une origine myéloblastique, celle de corps d'Auer (figure 11.A) est plus informative encore puisqu'elle signe à la fois le caractère malin des blastes et leur nature myéloïde. Quant à la présence de corps d'Auer en fagots (figure 11.B), 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 avec un petit nombre de blastes circulants. Certains blastes peuvent avoir un noyau présentant des replis, avec un cytoplasme abondant et modérément basophile, et faire évoquer ainsi une différenciation monocytaire (figure 12).



**Figure 11 : Leucémie aiguë myéloïde (29)**



**Figure 12 : Leucémie aiguë monoblastique (29)**

**- Détecter des signes de dysmyélopoïèse associés**

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

**- Suspecter une myélofibrose**

La présence d'une myélémie ou d'une érythro-myélémie, de dacryocytes (hématies en larme ou en poire) et parfois de schizocytes fait suspecter une fibrose médullaire.

**• Le Myélogramme (29)**

Le myélogramme est nécessaire pour :

- Confirmer le diagnostic de LA, lorsque l'examen du frottis de sang ne permet pas de le porter définitivement (pancytopenie sans ou avec de très rares cellules anormales circulantes sans signes de différenciation cytotogique), et rechercher une éventuelle dysmyélopoïèse associée ;

- Effectuer les examens cytochimiques lorsqu'ils n'ont pas été effectués sur le sang, il s'agit de la réaction des myéloperoxydases pour préciser l'origine myéloïde des blastes et de celle des estérases non spécifiques pour identifier certains cas de LA avec différenciation monocytaire (M4 et M5) [41]. Dans les LAL, les cellules leucémiques sont négatives pour la réaction aux MPO (La positivité de la réaction MPO ne peut excéder 3% des blastes). La LAM est évoquée quand au moins 3 % de blastes sont MPO positives ;
- Sous-classer une leucémie aiguë myéloïde ;
- Et effectuer des explorations complémentaires tels l'immunophénotypage et les études cytogénétique et moléculaire.

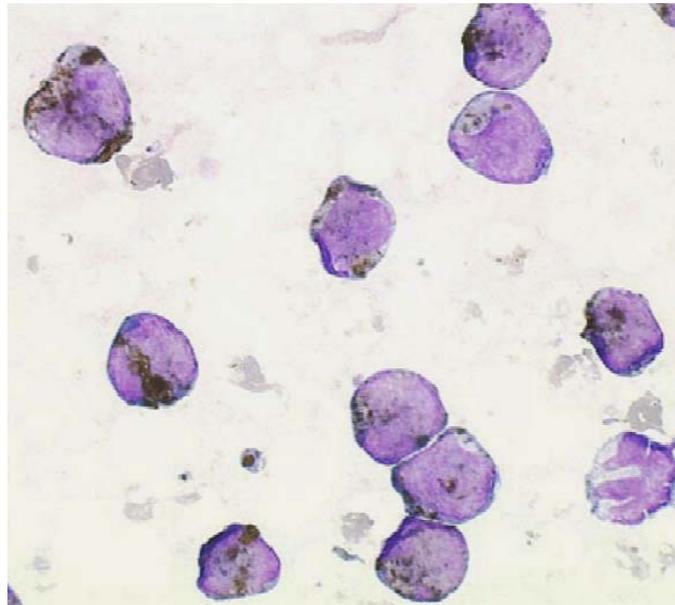
Il existe une blastose médullaire par définition supérieure à 30 % selon la classification de FAB (limite ramenée à 20 % dans la classification récente de l'OMS).

Les lignées normales résiduelles sont soit pratiquement absentes (en cas de blastose médullaire proche de 100 %), soit nettement diminuées.

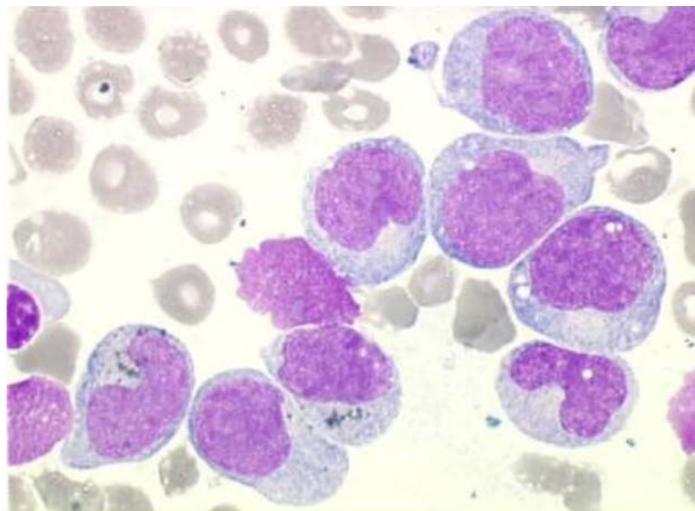
Les LAL se développent à partir de précurseurs B ou plus rarement T lymphocytaires. Les blastes sont de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant habituellement non granuleux.

Les LAM se développent à partir de précurseurs myéloïdes, le plus souvent granulocytaires (LAM1, LAM2, LAM3), plus rarement monocytaires (LAM4, LAM5) et très rarement érythroblastiques (LAM6) ou mégacaryocytaires (LAM7). Les blastes sont habituellement granuleux, et présentent fréquemment une inclusion spécifique, le bâtonnet d'Auer (52).

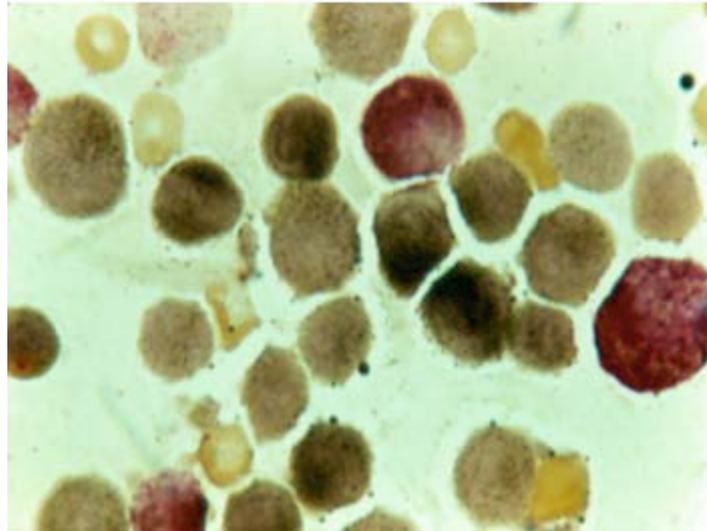
Certaines LA ont des caractères morphologiques et/ou immunologiques à la fois de LAL et LAM (LA biphénotypiques) (53).



**Figure 13** : Réaction nettement positive au cours d'une LAM.  
Grains brun-noir et de façon plutôt focale dans les cellules.(54)



**Figure 14** : Faible positivité de la cytochimie de la MPO sous forme de quelques grains épars dans quelques blastes au cours d'une leucémie aiguë monoblastique.(54)



**Figure 15 :** Cytochimie des estérases. Précipité brun-rouge (lignée monocytaire).(54)

- **Biopsie ostéomédullaire** (52)

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

- **Immunophénotypage** (13)(55)(56)

La cytométrie en flux (CMF) est la technique de choix pour la réalisation de l'immunophénotypage des LA.

Lors d'une analyse par CMF, le repérage des cellules blastiques au sein d'un échantillon s'effectue selon un consensus visant à « fenêtrer » les cellules exprimant faiblement le marqueur panleucocytaire CD45. La CMF permet de distinguer les leucémies aiguës myéloïdes, qui correspondent aux lignées granuleuse, myélomonocytaire, mégacaryocytaire ou érythroïde, des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL-B ou T) (13). Elle permet également de déterminer le stade de maturation et de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes associés (le CD13, le CD33 et parfois le CD34 qui est un marqueur de progéniteurs).

La stratégie d'immunophénotypage impose et identifie :

### ✚ La lignée en cause

Les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intracytoplasmique de CD79a pour la lignée B, CD3 pour la lignée T, myéloperoxydase pour la lignée myéloïde (mais certaines LAM sont MPO négatives : LAM0) et là l'immunophénotypage trouve tout son intérêt pour faire la part des choses.

Il faut au moins un score de deux points dans une lignée pour affirmer l'appartenance des blastes à cette lignée (les scores doivent être inférieurs à 2 dans les autres lignées sinon il s'agit d'un biphénotypisme cellulaire).

**Tableau III : Score d'identification de la lignée en cause (56)**

Score	Myeloid	B lymphoid	T lymphoid
2	cyMPO	CD22, CD79a, cyIgM	cyCD3, TCR
1	CD13, CD33, CD117, CD65	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10
0.5	CD14, CD15, CD64	CD24, TdT	TdT, CD7, CD1a

### ✚ Stade de maturation

Les marqueurs les plus importants à rechercher sont ceux qui doivent être négatifs, si leur négativité n'est pas démontrée, la leucémie est inclassable.

### ✚ La leucémie aiguë biphénotypique

La définition des leucémies aiguës biphénotypiques est strictement immunologique. Elle est basée sur la classification European Group for the Immunologic Classification of Leukaemias (EGIL) fondée sur la présence d'un certain nombre d'antigènes ayant différents niveaux de pondération. L'assignation à une lignée nécessite un score strictement supérieur à 2 pour 2 lignées. La classification peut également s'appuyer sur les critères de l'OMS(13).

L'analyse morphologique, cytochimique et immunologique des blastes présents dans la moelle et le sang permet presque toujours le diagnostic de LA, et de son type précis. D'autres examens permettent avant tout de préciser les chances de guérison à moyen et long terme (facteurs pronostiques). Il s'agit principalement de l'analyse cytogénétique et de l'étude en biologie moléculaire.

- **Cytogénétique (57)(58)**

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 (présente dans 30 % des cas chez l'enfant). 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 il n'est que de 3 % environ dans les séries pédiatriques alors que 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.

Chez l'enfant trisomique 21, les LAM sont les plus fréquentes.

- **Biologie Moléculaire des LA (14)**

Les techniques de biologie moléculaire sont aujourd'hui devenues incontournables dans la prise en charge des leucémies aiguës. Leur sensibilité élevée et les possibilités de standardisation en ont fait des outils de choix dans l'évaluation diagnostique et pronostique des malades, si bien qu'elles ont aujourd'hui leur place dans la plupart des protocoles en vigueur.

Trente à quarante pour cent des leucémies aiguës présentent une translocation équilibrée (figures) induisant classiquement la fusion de deux gènes avec production d'un ARN chimérique, dont la mise en évidence constitue un argument diagnostique objectif et permet de définir certaines entités de LA au pronostic bien établi, avec une prise en charge thérapeutique la plus adaptée possible.

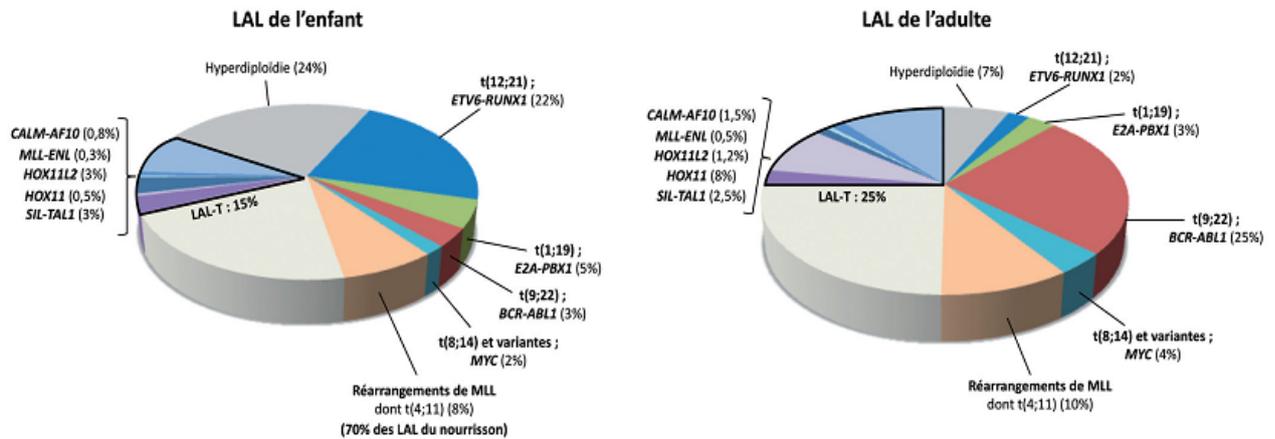


Figure 16 : Anomalies moléculaires des LAL (14)

Il est clairement démontré que la présence de certaines anomalies génétiques (réarrangements chromosomiques, mutations) est étroitement associée au pronostic de la maladie. Ainsi, une fusion BCR-ABL1, un réarrangement de MLL ou encore les délétions du gène IKZF1 constituent des facteurs de mauvais pronostic dans les LAL. À l'inverse, la mise en évidence d'une fusion PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1 ou CBF-MYH11 dans les LAM, s'associe à un pronostic globalement favorable.

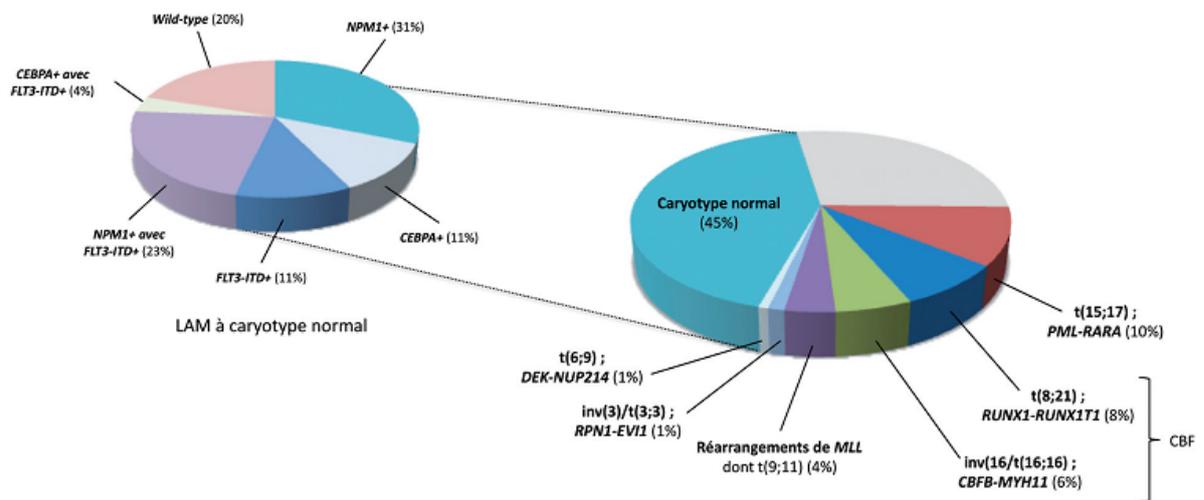


Figure 17 : Anomalies moléculaires des LAM de l'adulte (14)

#### **4.2 Bilan d'extension (52)**

Ce bilan doit comporter une radiographie du thorax à la recherche de masse médiastinale, présente en particulier dans la LAL de type T. Elle recherchera également une atteinte pulmonaire de nature infectieuse pouvant compliquer la maladie.

L'échographie abdominale recherchera une atteinte hépatique ou splénique particulièrement fréquentes.

L'étude du LCR doit être systématique à la recherche de cellules blastiques.

#### **4.3 Le bilan de retentissement (29)(52)**

- **Bilan d'hémostase**

Doit être fait de façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours de certains types de leucémies : les LAL, les LAM4 et les LAM5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3.

Il comporte : Le taux de prothrombine, le dosage des facteurs II, V, VII et X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et des produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

La CIVD se caractérise par une baisse de fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de coagulation et la présence de complexes solubles.

- **Bilan métabolique**

La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire, responsable de complications métaboliques telles que l'hyper uricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyper phosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse (59).

L'ensemble de ces phénomènes est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie.

Une perturbation du bilan hépatique (cytolyse et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques.

- **Bilan microbiologique**

Il s'agit du bilan infectieux d'un patient neutropénique ou qui doit être considéré comme tel (polynucléaires neutrophiles parfois non fonctionnels). En cas de fièvre, le malade doit subir les prélèvements selon les symptomatologies cliniques (ECBU, prélèvement de la gorge et de tout foyer infectieux, coproculture si diarrhée), et de façon systématique, des hémocultures répétées.

## **5. Classifications**

Les leucémies aiguës sont classées en fonction de leur lignée d'origine et du niveau de blocage de maturation des blastes en se basant sur leur morphologie, leur marqueur de surface (l'immunophénotypage), l'immunocytochimie en particulier la réaction des myéloperoxydases (MPO) et sur les anomalies chromosomiques (cytogénétique ou biologie moléculaire).

Cette classification est fondamentale car elle guide le traitement et le pronostic.

### **5.1 Classification de l'OMS**

#### **a. Classification de l'OMS 2001 (60) (61)**

La classification des leucémies aiguës (LA) proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001, intègre des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications (FAB) et du (EGIL).

Cependant cette classification de l'OMS ne peut être appliquée que lorsque toutes les investigations sont terminées. La version de 2008 est d'avantage actualisée conformément aux données récentes notamment génétiques et immunophénotypiques.

#### **b. Classification de l'OMS 2008 (43) (62)**

##### **Leucémies aiguës myéloïdes (Tableau IV)**

###### **✚ LAM avec anomalies génétiques récurrentes**

- LAM avec translocations/inversions équilibrées : certaines de ces entités ont des aspects cytologiques évocateurs : LA promyélocytaire typique ou variante associée à

une translocation t(15 ;17), LA myéloblastique avec maturation à une translocation t(8;21) (figure 9), LA myélomonocytaire avec éosinophilie à une inv(16)

- LAM avec mutation génique : un aspect cytologique particulier (blastes cup-like) a été rapporté associé à la mutation NPM1.

#### ✚ LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

Les caractères de la dysmyélopoïèse sont comparables à ceux observés dans les syndromes myélodysplasiques mais elle doit toucher plus de 50 % des éléments d'au moins 2 lignées pour que la LAM soit classée dans cette catégorie.

#### ✚ Néoplasies secondaires à un traitement cytotoxique

Par chimiothérapie ou radiothérapie (LA myéloïde, syndrome myélodysplasique, syndrome myéloprolifératif/syndrome myélodysplasique). C'est le contexte clinique et thérapeutique qui permettra la classification dans cette catégorie.

#### ✚ LAM autres n'entrant pas dans les catégories précédentes

Ce groupe est maintenant utilisé par défaut en l'absence de critères permettant de classer dans les catégories précédentes. Il est parfois utilisé dans un premier temps en se basant sur la cytologie et l'immunophénotypage dans l'attente des résultats cytogénétiques et moléculaires. Il reprend les grandes catégories décrites par le FAB Cooperative group. On peut noter également l'importance de l'immunophénotypage pour la caractérisation d'une forme rare de leucémie aiguë, la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes. La cytologie est parfois évocatrice mais la présence des marqueurs CD4, CD56, CD123 ainsi que TCL1 sera indispensable pour confirmer le diagnostic.

#### ✚ Sarcome myéloïde

#### ✚ Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down

#### ✚ Néoplasie à cellules blastiques dendritiques plasmacytoïdes

**Tableau IV : Classification OMS 2008 Leucémies aiguës myéloïdes et proliférations immatures apparentées (41)**

<i>Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities</i> AML with t(8;21) AML with inv(16) AML with t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>
<i>Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes</i>
<i>Therapy-related myeloid neoplasms (t-AML)</i>
<i>Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified</i> AML with minimal differentiation AML without differentiation AML with maturation Acute myelomonocytic leukaemia Acute monoblastic/monocytic leukaemia Acute erythroid leukaemia Acute megakaryoblastic leukaemia Acute basophilic leukaemia Acute panmyelosis with myelofibrosis
<i>Myeloid sarcoma</i>
<i>Myeloid proliferations related to Down syndrome</i> Transient abnormal myelopoiesis Myeloid leukaemia

**Leucémies aiguës lymphoblastiques (Tableau V)**

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont classées par l'OMS selon leur nature T ou B (définie par l'immunophénotypage) et en tenant compte, pour les LAL B, d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes (tableau V). Parmi ces anomalies, une des plus informatives est la présence d'un transcrit BCR-ABL, plus fréquemment observé chez l'adulte que chez l'enfant, qui relève d'une thérapeutique ciblée.

**Tableau V : Classification OMS 2008 Néoplasies à précurseurs lymphoïdes (29)**

- **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 hyperdiploïdie
  - avec hypodiploïdie (LAL hypodiploïde)
  - t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
  - t(1;19)(q23;p13.3); *E2A-PBX1*
- **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique T**

**Leucémies aiguës, dites de phénotype ambigu (Tableau VI)**

L'OMS 2008 a défini également une catégorie particulière de leucémies aiguës, dites de phénotype ambigu (tableau VI), en redéfinissant notamment les LA de phénotype mixte, lymphoïde et myéloïde. L'élément important par rapport à la précédente classification EGIL des LA biphénotypiques est la présence de la MPO (mise en évidence par technique cytochimique ou immunologique) comme critère unique d'appartenance à la lignée myéloïde. Les marqueurs CD3 et CD19 restent les plus importants pour caractériser l'appartenance à lignée T et B, respectivement, même si d'autres marqueurs sont nécessaires pour définir l'appartenance à la lignée B.

**Tableau VI : Classification OMS 2008 Leucémies aiguës de lignée ambiguë (29)**

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

**Tableau VII : Leucémie aiguë de phénotype mixte (29)**

<p>Critères pour assigner une population blastique à plus d'une lignée</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Lignée myéloïde :</b><ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Myéloperoxydase</b> (cytochimie, cytométrie en flux, immunohistochimie)</li><li>- ou <b>différenciation monocyttaire</b> (au moins deux des critères suivants : estérases non-spécifiques, CD11c, CD14, CD64, lysozyme).</li></ul></li><li>• <b>Lignée lymphoïde T :</b><ul style="list-style-type: none"><li>- <b>CD3 cytoplasmique</b></li><li>- ou <b>CD3 de surface</b> (rare dans les LA de phénotype mixte).</li></ul></li><li>• <b>Lignée lymphoïde B :</b><ul style="list-style-type: none"><li>- <b>CD19 fort avec au moins une</b> des molécules suivantes exprimée fortement : CD79a, CD22cy, CD10.</li><li>- ou <b>CD19 faible avec au moins deux</b> des molécules suivantes exprimées fortement : CD79a, CD22cy, CD10.</li></ul></li></ul>
--

**c. Edition 2016 de la classification OMS (63)(64)**

L'édition 2016 de la classification des hémopathies malignes est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, et son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la génétique qui sont apparues depuis 2008, en voici les grandes lignes :

 **Leucémie aiguë myéloïde**

- LAM avec anomalies génétiques récurrentes :

Une mise à jour du nom des gènes et de leur localisation avec une définition plus précise des points de cassure est proposée. Par exemple « LAM avec t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL » devient « LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ». « LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3); RPN1-EVI1 » devient « LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3); GATA2-MECOM ».

- Entité provisoire LAM avec mutation RUNX1 :

La mutation RUNX1, qui s'associe à un pronostic défavorable, s'observe généralement en présence d'un caryotype normal, ou d'un caryotype non complexe. Elle s'associe significativement à la présence d'une trisomie 13 ou d'une monosomie 7/del(7q) (LAM secondaires).

- Entité provisoire LAM avec BCR-ABL1 :

Il est parfois difficile, sans anamnèse ou renseignements cliniques, de séparer crise blastique de LMC et LAM de novo avec BCR-ABL1. La délétion de gènes de récepteurs d'antigènes (IGH, TCR), de IKZF1 et/ou de CDKN2A peut permettre le diagnostic différentiel entre la LAM de novo et la phase blastique de LMC.

- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies :

La del(9q) ne fait plus partie des anomalies cytogénétiques liées à une myélodysplasie à cause de son manque de signification pronostique et de son association avec les mutations NPM1 ou CEBPA biallélique, qui sont classées maintenant dans des entités distinctes.

 **Leucémie aiguë lymphoïde / lymphome lymphoblastique B (LAL-B)**

- LAL-B avec hypodiploïdie (faible hypodiploïdie de 32 à 39 chromosomes) :

Cette entité se caractérise par la perte récurrente des chromosomes 3, 4, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 17 et 20 et une fréquence remarquablement élevée de mutations (somatique ou germinale) du gène TP53.

- Nouvelle entité provisoire : LAL-B, BCR-ABL1-like :

Les LAL BCR-ABL-like ne présentent pas de gène de fusion BCR-ABL1 et donc pas de t(9;22)(q34.1;q11.2). Le gène CRLF2 localisé en Xp22.3/Yp11.3 est dérégulé dans environ 50 % des patients, ces anomalies s'observent également dans 50% des LAL liées à un syndrome de Down.

- Nouvelle entité provisoire : LAL-B avec iAMP21 :

L'amplification intrachromosomique du chromosome 21 (iAMP21) est détectée par FISH avec une sonde spécifique pour le gène RUNX1, qui révèle au moins 5 copies du gène (ou  $\geq 3$  copies additionnelles sur un même chromosome 21).

## 5.2 Classification « E G I L » (65)

La classification de l'European Group for the Immunological Characterisations of Leukemias est une classification basée sur les critères d'immunophénotypage par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires. Elle reconnaît quatre sous-groupes au sein des LAL B et quatre sous-groupes au sein des LAL T.

**Tableau VIII: Classification « E G I L » LAL-B**

(62)

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs	Marqueurs myéloïdes
BI	LAL pro-B	CD19+	TdT+ CD10- cIgM- IgS-	CD15+/- CD65+/- BI My+
BII	LAL pré-pré-B ou B commune	CD79a+/-	TdT+ CD10+ cIgM- IgS-	CD13 et/ou CD33 BII My+
BIII	LAL pré-B	cyt/m CD22+/- (au moins deux des trois marqueurs)	TdT+ CD10+ cIgM+ IgS-	CD13 et/ou CD33 BIII My+
BIV	LAL B mûre	DR+	TdT- CD10+/- cIgM+ IgS+	CD13 et/ou CD33 BIV My+

TdT : désoxyribonucléotidyltransférase terminale ; cIgM : immunoglobuline M intracytoplasmique ; IgS : immunoglobuline de surface (membranaire) ; cyt/m CD22 : CD22 intracytoplasmique ou membranaire.

**Tableau IX: Classification « E G I L » LAL- T**

(62)

EGIL	Équivalent « physiologique »	Marqueurs communs	Autres marqueurs
TI	Pro-T	cCD3+	Aucun
TII	Pré-T	CD7+	CD2+ CD5+/- CD3- CD1-
TIII	T corticale	TdT+ DR	CD2+ CD5+ CD4+/- CD8+/- CD1+ CD3-
TIV	T mûre		T Iva : CD2+ CD5+ CD3+ TCRa/b+ CD4+ ou CD8+ TIVb : CD5+ CD3+ TCRc/d+ CD2- CD4- CD8-

Si les blastes des différents sous-groupes de l'EGIL coexpriment un ou plusieurs marqueurs myéloïdes, la classification prévoit des sous-groupes supplémentaires : TI + My, TII + My, TIII + My, TIV + My. cCD3: CD3 intracytoplasmique.

### 5.3 Classification FAB (French-American-British) (10)(66)

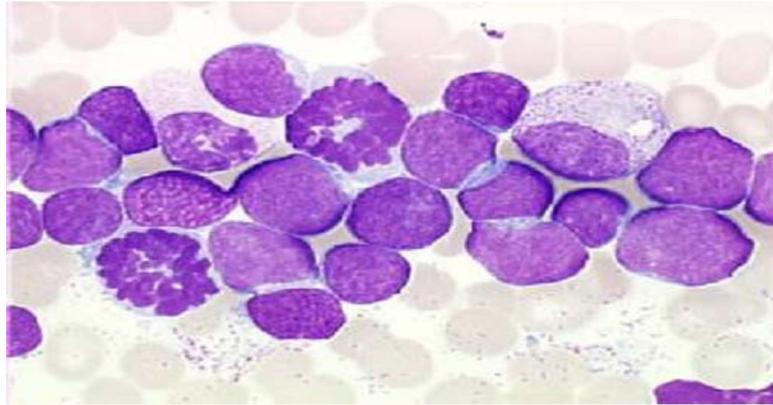
C'est une classification cytologique publiée en 1976, elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois de la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastique ou myéloblastique), avec son niveau de maturation.

Nous distinguons 3 sous types de LAL (L1, L2, L3) et 7 sous types de LAM (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7).

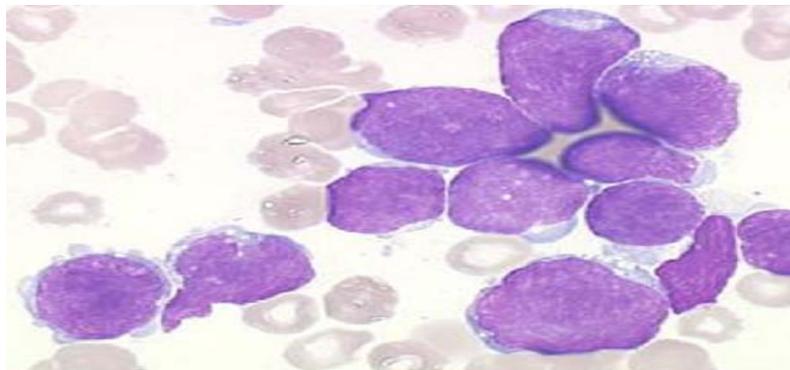
**Tableau X : Cytologie LAL, classification « FAB »**

	<b>LAL 1</b>	<b>LAL 2</b>	<b>LAL 3 (Burkitt)</b>
<b>La taille de la cellule</b>	Petite, dispersée et fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
<b>Chromatine</b>	Homogène et fine	Variable, fine et parfois réticulée	Variable, fine et parfois perlée
<b>Noyau</b>	Régulier, normal	Irrégulier, encoché	Régulier, rond ou ovale
<b>Nucléole</b>	0 ou 1 Petit	1 ou plus, volumineux et bien visible	1 ou plus, volumineux et bien visible
<b>Rapport N/C</b>	Elevé (>80%)	Moins élevé (<80%)	Moyen
<b>Basophile</b>	Faible	Variable, parfois intense	Très intense
<b>Vacuole</b>	Présence variable	Présence variable	Présente et volumineuse

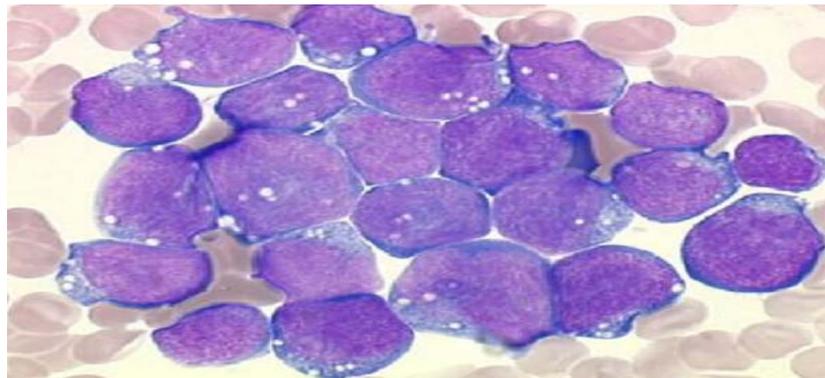
La catégorie L3, LAL à cellules de type Burkitt, est désormais considérée comme une phase leucémique du lymphome de Burkitt.



**Figure 18** : LAL1-FAB : petits lymphoblastes (petite taille, rapport N/C très élevé, chromatine fine, pas de nucléole visible)



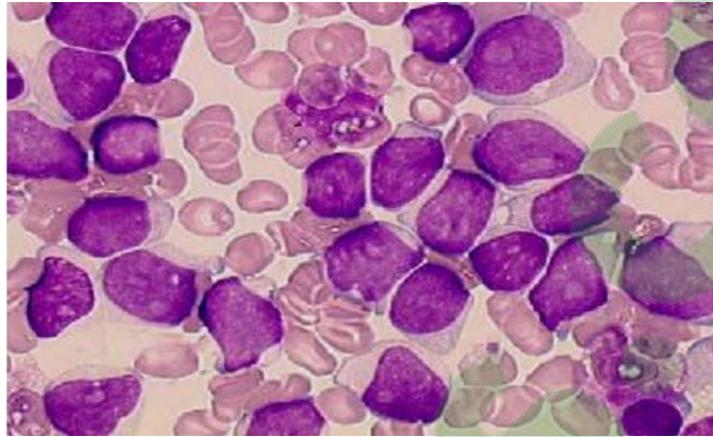
**Figure 19** : LAL2-FAB : taille variable, noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles



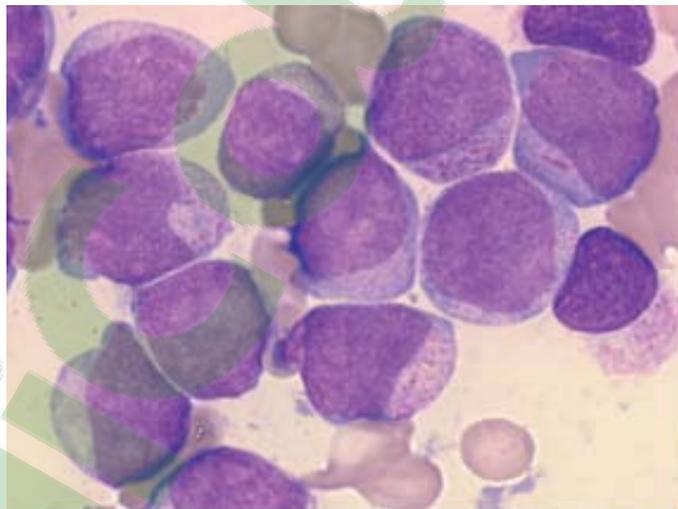
**Figure 20** : LAL3-FAB (Burkitt) : grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles

**Tableau XI : Cytologie LAM, classification « FAB »**

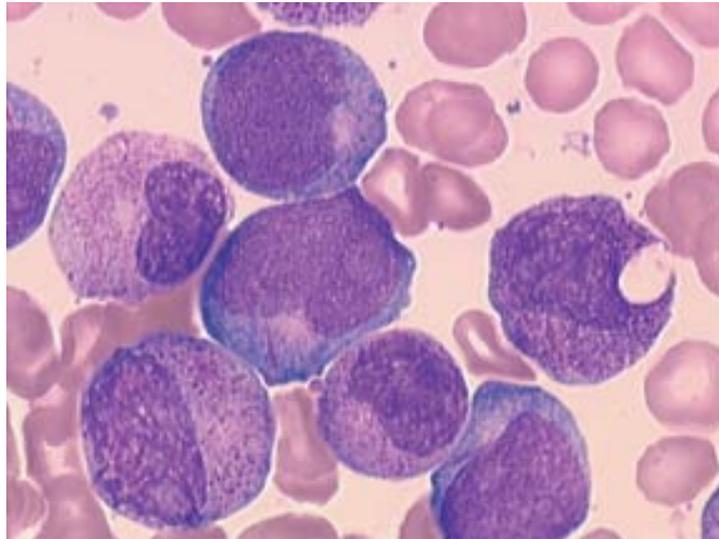
	Définition
<b>LAM 0</b>	-Indifférenciée avec des blastes de grande taille sans granulations -Inclassable par morphologie et cytochimie -MPO intracytoplasmique -L'étude immunologique est en faveur de l'origine myéloïde
<b>LAM 1</b>	-Myéloblastiques indifférenciées (15% des cas) -Les blastes représentent au moins 90% des cellules érythroïdes -Il n'y a pas de maturation et peu de granulations -Corps d'Auer +/-
<b>LAM 2</b>	-Myéloblastiques avec maturation myéloïde partielle des éléments (20% des cas) -Les blastes représentent 30 à 89% des cellules non érythroïdes, avec persistance d'une maturation jusqu'au promyélocyte -Les cellules sont généralement nucléolées avec des granulations azurophiles et des bâtonnets d'Auer
<b>LAM 3</b>	-Promyélocytaire (8% des cas) où les granulations peroxydases sont positives, extrêmement nombreuses pouvant couvrir les noyaux des leucoblastes -Les corps d'Auer peuvent parfois se grouper en amas ou fagots -Il existe un sous type variant (M3v) correspondant à une forme granulocytaire -L'abondance des granulations riches en activateurs de coagulation est responsable de la coagulopathie observée de manière pratiquement constante dans cette forme -La forme promyélocytaire touche surtout les sujets jeunes -Il existe souvent une pancytopenie périphérique
<b>LAM 4</b>	-Myélomonoblastiques (25% des cas), avec coexistence de myéloblastes et monoblastes reconnus par leur noyau contenant de nombreux nucléoles et la présence à leur niveau d'estérases inhibées par le chlorure de sodium -Il existe parfois des éosinophiles anormaux (>5%) ou des basophiles anormaux
<b>LAM 5</b>	-Monoblastiques (25% des cas), avec présence uniquement de monoblastes -Il existe deux types : .LAM5a: Peu différenciée (monoblastes>80% des cellules monocytaires) .LAM5b: Différenciée (monoblastes<80% des cellules monocytaires) -La leucoblastose périphérique peut être importante -Il existe souvent des localisations extra-médullaires en particulier gingivales et cutanées
<b>LAM 6</b>	-Erythroblastiques (8% des cas) -Blastes >30% des éléments non érythroblastiques -Erythroblastiques >50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse
<b>LAM 7</b>	-Mégacaryoblastiques (1% des cas), reconnue par la présence d'excroissances cellulaires en périphérie du cytoplasme des cellules leucémiques évoquant une plaquetopoïèse anormales -Surtout la microscopie électronique montre les peroxydases plaquetaires et permet d'en faire un diagnostic de certitude



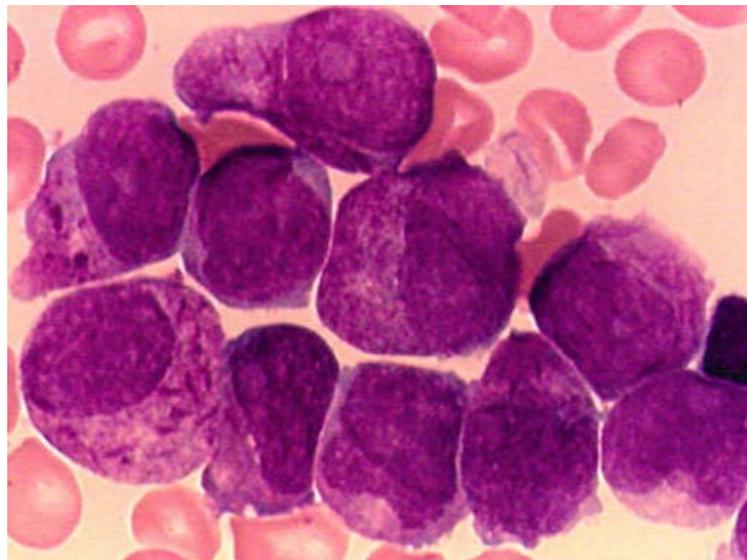
**Figure 21** : LAM de type indifférencié (FAB-LAM 0). Les blastes peuvent être de taille et d'aspect variable (ici large cytoplasme grisâtre, chromatine fine et nucléole bien visible) mais ne montrent pas de signe de différenciation (absence de granulations et de corps d'Auer). L'activité MPO est absente et le diagnostic repose sur l'immunophénotypage.(54)



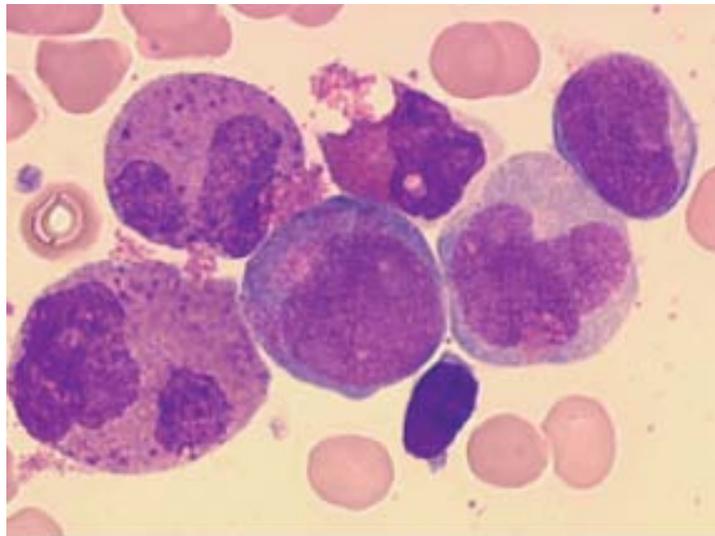
**Figure 22** : Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM1-FAB) blastes de taille petite à moyenne avec des granulations cytoplasmiques, un blaste à corps d'Auer.(62)



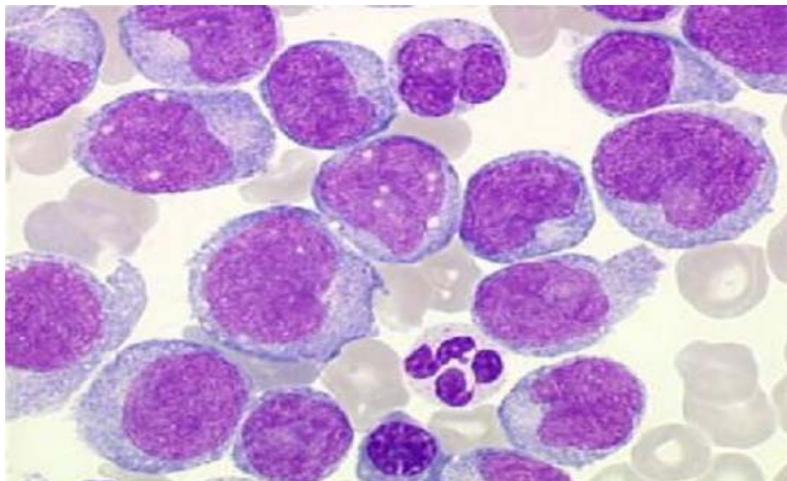
**Figure 23 :** LAM2-FAB. Présence de blastes (MO) contenant un corps d'Auer volumineux évoquant l'existence d'une anomalie cytogénétique particulière : la t (8 ;21)(62)



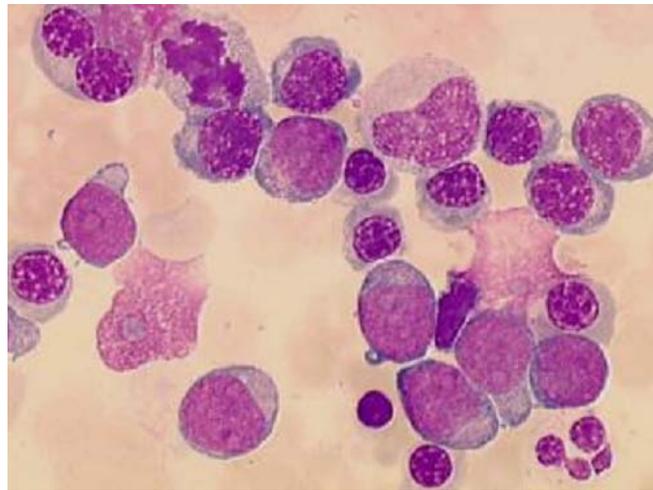
**Figure 24 :** LAM3-FAB. Blastes contenant de très nombreux corps d'Auer (« fagots de corps d'Auer »),(62)



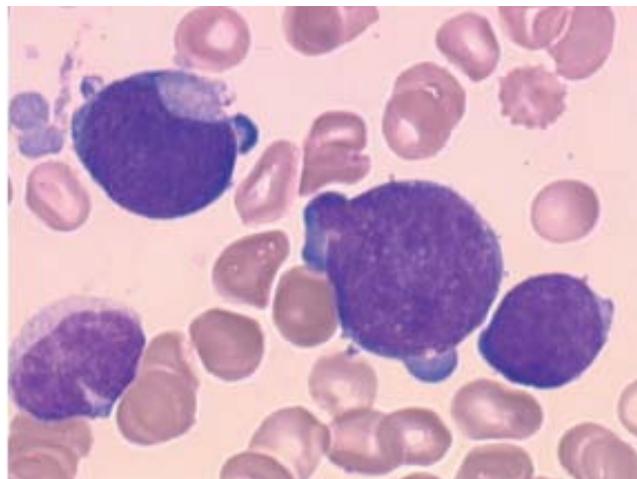
**Figure 25** : Leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec inv(16). LAM monocyttaire M4 Eo. Frottis médullaire : blastes myéloïdes, précurseurs monocytaires et éosinophiles anormaux.(62)



**Figure 26** : LAM5 (monoblastique), forme peu différenciée. Plus de 80% de grands blastes avec large cytoplasme, parfois quelques petits grains épars, chromatine fine avec parfois des replis chromatiniens.(54)



**Figure 27 :** Erythroleucémie (LAM6-FAB) (forme classique) Les myéloblastes représentant au moins 20 % des éléments granulo-monocytaires et associés à une érythroblastose représentant plus de 50 % du total des cellules médullaires.(54)



**Figure 28 :** Leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7), blastes à différenciation mégacaryocytaire(62)

Les limites de cette classification FAB résident d'une part dans l'impossibilité de classer par la morphologie 25 % environ des leucémies aiguës, d'autre part dans l'absence de toute corrélation entre l'aspect cytologique et l'appartenance à une lignée B ou T, à l'exclusion notable de la LAL 3 qui est toujours B.

On conçoit l'apport qu'a pu constituer la détermination de l'immunophénotypage des cellules leucémiques grâce à la disponibilité d'anticorps monoclonaux.

## **II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS**

### **1. Aspects épidémiologiques**

#### **1.1 Répartition selon l'âge**

La littérature médicale rapporte que les LA de l'enfant, bien que rares en soit, représentent la première cause de cancer pédiatrique (30 %) et surviennent surtout avant 9 ans. En Europe et aux Etats-Unis, les LAL représentent 75 à 80 % de leucémies et environ 20 % des cancers de l'enfant de moins de 15 ans (67). Elles surviennent dans 75 % des cas environ chez des patients de moins de 18 ans, avec un pic de fréquence entre 2 et 5 ans (43). En effet, les LAL touchent de préférence les âges extrêmes, avec une distribution bimodale de l'incidence et de la mortalité (< 15 ans et > 80 ans) (68).

Chez l'adulte, elles sont au contraire quatre fois plus rares que les LAM (environ 5 % des leucémies) (5).

Dans notre série, la répartition en fonction de l'âge faisait ressortir une atteinte de toutes les tranches d'âges, avec une moyenne d'âge de 33,2 ans et des extrêmes allant de 9 mois à 83 ans.

Dans une étude publiée en 2009 par le registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie en France sur une période de 8 ans (1997-2004), l'âge moyen pour les LAL était de 25 ans contre 63 ans pour les LAM (69).

En 2011, une étude rétrospective menée au laboratoire d'hématologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca sur une période de 4 ans (2004–2007), a rapporté une moyenne d'âge de 38 ans pour les LAM et de 21 ans pour les LAL (70).

Au CHU M<sup>ed</sup> VI de Marrakech, une étude portant sur 378 cas de LA a rapporté une moyenne d'âge de 35,3 ans pour les LAM et de 13,8 ans pour les LAL (71).

Au Brésil, l'étude de Rego et al dans l'état de Piauí, entre 1989 et 2000, rapporte une moyenne de 9 ans pour les LAL contre 34 ans pour les LAM (72).

**Tableau XII : Comparaison selon l'âge moyen dans notre série et les autres séries de la littérature**

Séries	CHU Casablanca	CHU Marrakech	Basse-Normandie	Brésil	Notre série
Age moyen LAL	21 ans	13,8 ans	25 ans	9 ans	16 ans
Age moyen LAM	38 ans	35,3 ans	63 ans	34 ans	39 ans

Nos résultats rejoignent ceux du CHU de Casablanca, du CHU de Marrakech et de la série brésilienne, mais sont inférieurs aux moyennes en Basse-Normandie, en Europe (73) et également aux États-Unis (74). Ceci peut être expliqué par le jeune âge de la population dans notre contexte.

Dans notre série, 25 % des cas de LA s'observent à un âge de moins de 10 ans, dont 90 % des cas étaient de type lymphoblastique.

Cependant, notre série comportait seulement 3 cas confirmés de LAL chez l'adulte, il s'agissait d'une patiente âgée de 18 ans et deux autres patients âgés de plus de 70 ans et nous pensons que cette fréquence pourrait être sous-estimée et que la pathologie serait sous diagnostiquée à cette tranche d'âge par rapport aux pays industrialisés où on note un vieillissement de la population et une meilleure prise en charge des sujets âgés. En revanche, nos résultats corroboraient avec ce qui est rapporté dans les différentes séries concernant la fréquence des LAM chez l'adulte.

Nous savons que l'âge est un facteur pronostique important. Il est associé à une mauvaise évolution quand il est inférieur à un an ou supérieur à 10 ans (62) (75) (76).

Dans notre série, 28 % des enfants avaient un âge de mauvais pronostic (11 % âgés de moins de 1 an et 17 % âgés de plus de 10 ans).

Les enfants les plus touchés ont un âge entre 1 an et 10 ans (72 % des enfants) avec un pic de fréquence à l'âge de 5 ans. Ceci est identique à la littérature qui a précisé que la L.A. (surtout LAL) touche plus souvent les enfants de moins de 10 ans (68) (77).

Les LAM sont plutôt des pathologies du sujet âgé avec un âge moyen de 63 ans et une très nette augmentation de l'incidence à partir de 60 ans [4]. L'âge > 60 ans est de mauvais pronostic. Dans notre série 29 % des adultes étaient âgés de plus de 60 ans [49].

### **1.2 Répartition selon le sexe :**

Le sexe est un facteur pronostique, il est associé à une mauvaise évolution surtout chez l'enfant (76).

Dans notre série, il y a une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F tout âge confondu à 1,5.

Nous avons réalisé une comparaison du sexe ratio avec une étude réalisée entre 1998 et 2002 à l'hôpital Farhat-Hached de Sousse en Tunisie et qui portait sur 193 cas (78), ainsi qu'à deux autres études menées à l'hôpital Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo à Madagascar entre Janvier 2013 et Décembre 2014 (79), et au Centre Hospitalier de Valence (CHV) dans le département de la Drôme en France entre 2005 et 2010 (80). (Tableau XIII)

**Tableau XIII : Comparaison du sexe ratio dans notre série et d'autres séries de littérature.**

Séries SR	Tunisie	Madagascar	CH de Valence (France)	Brésil	Inde	Notre série
Sex-ratio	1,27	1,38	1,26	1,48	2,1	1,5

La répartition des cas en fonction de leur sexe était comparable à celles des différentes séries, et confirme la prédominance masculine retrouvée également dans la littérature (5)(68).

En effet, en Europe (73), les taux d'incidence de la leucémie aigüe, dans une moindre mesure pour les LAL, sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio de 1.2.

Aux États-Unis cette différence entre les sexes est beaucoup plus prononcée chez les Blancs (70 % de plus de leucémies chez les hommes et 60 % de plus chez les femmes) que chez les Noirs (respectivement 30 % et 15 %) (73)(68).

Au Maroc, parmi 814 cas de LA diagnostiqués, 64 % de cas de LAM avaient un sex-ratio H/F de 1,2 et 30 % de LAL avec un sex-ratio M/F de 1,05. La prédominance masculine est retrouvée également dans la série du CHU de Marrakech et en Basse-Normandie ainsi que dans les autres séries de la littérature que nous avons consultées. (Tableau XIV)

**Tableau : Comparaison du sexe ratio des LAL et des LAM dans notre série et d'autres séries de la littérature.**

Séries Sexe ratio	CHU de Casablanca	CHU de Marrakech	Basse-Normandie (France)	Brésil	Inde	Notre série
LAM	1,05	1,39	1,12	1,3	2,6	1,6
LAL	1,2	1,38	1,5	1,58	1,7	1,3

Le sexe ratio des enfants de notre série était de 1,57 contre 1,32 rapporté dans une étude réalisée au laboratoire d'Hématologie du CHU IBN SINA de Rabat incluant 104 enfants entre Juin 2012 et Mai 2014 et publiée en 2016 (81). Une autre étude menée à l'unité d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Abderrahim Harouchi au CHU Ibn Rochd de Casablanca a rapporté un sexe ratio de 1,3 (82).

## 2. Circonstances de découverte

### 2.1. Epidémiologiques

Les travaux expérimentaux réalisés chez l'animal, ainsi que les accidents survenus chez l'homme exposé à des radiations ionisantes (radiothérapie, médecins radiologues, survivants des explosions atomiques) ont clairement démontré l'effet leucémogène de ces radiations (83).

Dans notre série une patiente avait bénéficié d'une chirurgie associée à une radiothérapie pour un carcinome papillaire de la thyroïde.

Dans l'industrie pétrolière, les études ont montré une association positive pour les LA myéloïdes parmi les personnes exposées aux produits pétroliers par rapport aux personnes non exposées (68). Parmi les cas de notre série un patient était chauffeur routier, un autre était employé en station-service.

Les leucémies myéloïdes chroniques se transforment en l'absence de traitement en leucémies aiguës myéloïdes ou plus rarement lymphoïdes après un délai de 3 à 5 ans (84)(85). Un patient de notre série était suivi pour une leucémie myéloïde chronique.

## 2.2. Cliniques

### a. **Syndrome d'insuffisance médullaire**

#### Syndrome anémique

C'est un syndrome subjectif plus ou moins apprécié selon les cas, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable en fonction de la précocité de la consultation et de l'importance de l'hémorragie qui peut s'y associer (41) (86). Cette pâleur est retrouvée au diagnostic dans 84 % des LAL de l'enfant (87).

Dans notre série 90 % des cas présentaient un syndrome anémique au diagnostic, dans la série de Sintha et al 71 % des patients présentaient un syndrome anémique.

#### Syndrome hémorragique

Le syndrome hémorragique peut être fait d'hémorragies cutanées muqueuses ou viscérales révélant parfois la LAM (41).

Il était présent chez 48 % des cas de notre série et a toujours été associé à l'un ou aux deux autres signes du syndrome d'insuffisance médullaire.

Dans une étude menée au centre tunisien entre 1998 et 2008 et portant sur 281 patients, 15 % des patients présentaient un syndrome hémorragique (88), alors qu'il était présent dans 21% des cas dans une étude menée par Sintha et al en Inde (89).

### ✚ Syndrome infectieux

La fièvre révèle un syndrome infectieux décrit comme étant la présentation clinique la plus fréquente au diagnostic (3). Elle peut être d'intensité variable.

Dans notre série le syndrome infectieux était présent chez 45 % des cas. Dans la série de Rego et al au Brésil (72), 58 % des patients présentaient un syndrome infectieux au diagnostic, alors que Sintha et al en Inde rapporte une fréquence plus élevée de l'ordre de 80 %.

La fièvre nécessite, avant tout traitement, la pratique d'examen biologiques et bactériologiques afin de dépister son origine, le germe responsable, et d'instaurer les antibiotiques efficaces. En l'absence de foyer infectieux précis, la fièvre est rapportée à la maladie elle-même (86).

L'association des trois syndromes à la fois était constatée dans 35 % des cas. Dans la littérature Cette association est plus fréquente dans les LAL que dans les LAM surtout chez l'enfant, en effet, 23 % des cas de LAL présentent la triade du syndrome d'insuffisance médullaire au diagnostic (76).

#### **b. Syndrome tumoral**

Il est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50 % des cas) (40), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique (41).

Ce syndrome était présent majoritairement dans notre série sous forme d'adénopathies périphériques (42 % des cas), beaucoup plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte (72 % des enfants de notre étude présentaient des adénopathies périphériques contre 28 % des adultes seulement).

La splénomégalie était au deuxième rang du syndrome tumoral (23 % des cas), aussi fréquente chez l'adulte que chez l'enfant. Elle a été rencontrée dans 37 % des cas de LAL (6 cas).

En général, l'augmentation du volume du foie est parallèle à celui de la rate, l'hépatomégalie est rencontrée dans 50 % des cas (40).

Dans notre série, elle était retrouvée uniquement dans 21 % des cas ce qui est au-dessous des données de la littérature. Nous pensons que cette comparaison n'est pas significative et ceci est dû au faible effectif de notre étude.

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des LA, rencontrée dans 40 % des cas dans les leucémies myéloïdes (surtout dans les variétés monoblastiques) et de 20 % seulement dans les leucémies lymphoïdes (90). Dans notre série elle était présente chez 3 patients dont 2 étaient porteurs d'une LAM4.

L'atteinte osseuse peut se manifester par des douleurs osseuses spontanées (46). De siège extrêmement variable, ces douleurs sont typiquement migratrices para articulaire, parfois localisée (91). Dans notre série elle était présente dans 2 cas de LAL. Il s'agissait d'un enfant de 6 ans et un adulte 75 ans.

L'atteinte neuro-méningée est le plus souvent asymptomatique et fréquente dans les formes myéloïdes (surtout M4 et M5) et dans les formes hyperleucocytaires (92). Dans les LAL elle est retrouvée dans 6 % des cas environ au diagnostic(oxford). Dans notre série un enfant présentait des signes neurologiques soit 1,7 % des cas. Il s'agissait d'un cas de LAL chez un enfant de 5 ans de sexe masculin.

Nous avons réalisé une comparaison des fréquences des adénopathies périphériques et de l'hépatosplénomégalie dans notre série, avec les autres séries de la littérature. (Graphique 18,19)

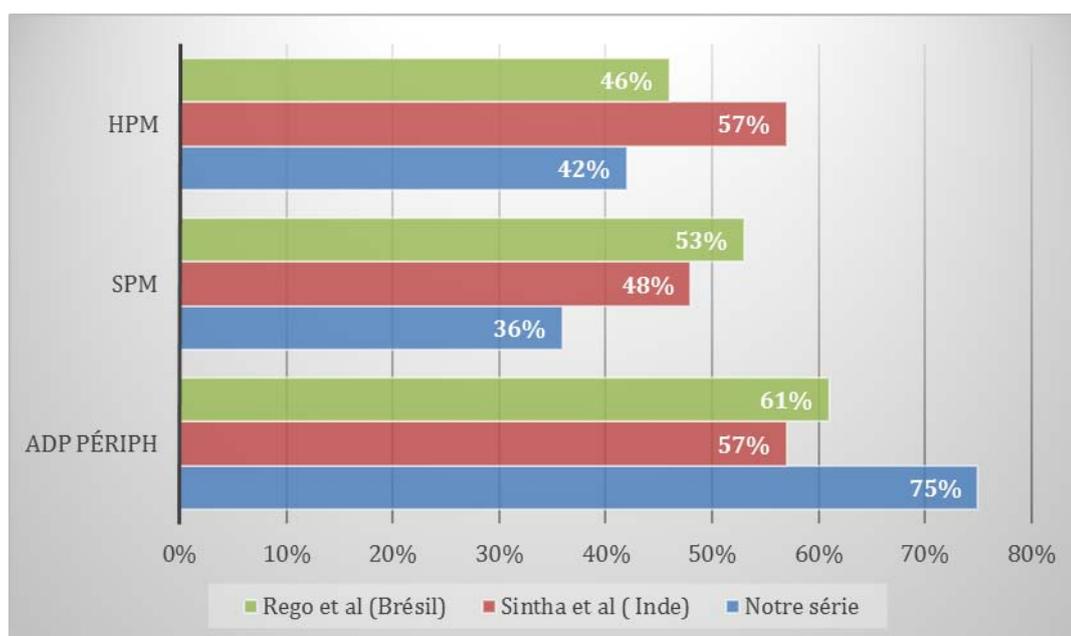


**Graphique 18** : Comparaison du syndrome tumoral des cas de LAM avec les autres séries

Les adénopathies périphériques étaient la présentation la plus fréquente du syndrome tumoral dans notre série (24 % des cas de LAM), cette fréquence est supérieure aux données de la littérature ou elle se situe autour de 17 % (40).

Nos données étaient comparables à celles rapportées par les différentes séries concernant la fréquence des splénomégalies et rejoignent les données de la littérature qui rapporte une fréquence de 24 % [30].

Dans la littérature la fréquence de l'hépatomégalie dans les LAM avoisine les 20 % [30], nos résultats étaient comparables aux autres séries à l'exception de la série de Sintha et al qui rapporte une fréquence élevée de l'ordre de 36 %, mais restent inférieures aux données de la littérature. Nous pensons que cette comparaison n'est pas significative et ceci est dû au faible effectif de notre étude.



**Graphique 19 : Comparaison du syndrome tumoral des cas de LAL avec les autres séries**

A part la fréquence des adénopathies périphériques parmi les cas de LAL de notre série qui était plus élevée, nos résultats étaient inférieurs aux données rapportées par les autres séries de la littérature. Le faible effectif de notre série de LAL soit 16 cas ne nous permet pas d'en tirer une conclusion.

### **2.3 Biologiques**

Dans notre série, un patient âgé de 34 suivi pour une tuberculose pleurale en cours de traitement a présenté une polynucléiose neutrophile avec alarme de blastes sur un bilan de contrôle.

La découverte de la LA était également fortuite sur une alarme de blaste chez un patient de 22 ans suivi pour une anémie réfractaire (non étiquetée) depuis l'âge de 10 ans. 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 (93), ont un taux de transformation en leucémie aiguë de 30 % (94).

## **3. Etude hématologique**

### **3.1 Hémogramme**

#### **a. Numération formule sanguine**

Dans notre série, la majorité de nos malades étaient anémiques (90 % des cas) et tous avaient une hémoglobine inférieure ou égale à 10 g/dl, dont 15 % avaient une anémie très profonde (inférieure à 5g/dl).

Tous nos patients avaient une anémie arégénérative. Elle était normochrome normocytaire dans 87 % des cas.

La leucocytose constitue un facteur pronostique majeur. Le pronostic est plus favorable quand la leucocytose est inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup> (41)(43). Dans notre série, les LA se présentaient fréquemment sous une forme hyper leucocytaire (53 % des cas) alors qu'une leucopénie n'était retrouvée que dans 23 % des cas.

Les globules blancs étaient supérieurs à 100 000/mm<sup>3</sup> dans 7 %, cette fréquence est comparable à celles rapportées dans la série de Sintha et al en Inde (8,3 %) (89), et dans la série tunisienne (14 %) (78).

Les leucémies aiguës peuvent être compliquées par une CIVD aboutissant à une aggravation de la thrombopénie. En effet, les cellules blastiques sont riches en substances

thromboplastiniques qui activent la voie extrinsèque de la coagulation, ce qui explique la fréquence des CIVD dans les leucémies avec une activité pro coagulante plus importante des myéloblastes notamment au cours des leucémies aiguës promyélocytaires (95).

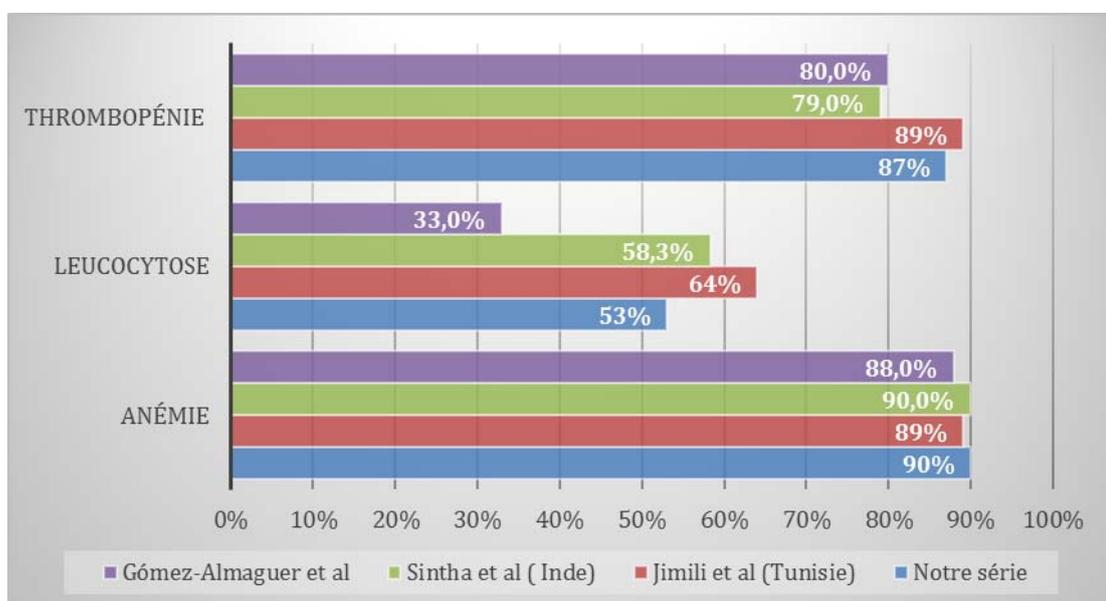
Nous avons noté une thrombopénie sévère avec un risque d'hémorragie cérébrale dans 33 % des cas. Cette fréquence est comparable à celle rapportée par Jmili et al en Tunisie (35 %) (78), alors que dans la série de Sintha et al seulement 11,7 % des patients présentaient une thrombopénie sévère (89).

#### b. Frottis sanguin

L'élément le plus important pour établir le diagnostic de LA sur l'hémogramme est la présence de cellules blastiques circulantes. L'absence des cellules blastiques ne signifie pas absence de LA, mais plutôt absence d'envahissement sanguin par les blastes (96).

Dans notre série le taux de blastes circulants variait entre 7 % et 98 % avec une moyenne de 46 %. Il était supérieur à 20 000/mm<sup>3</sup> dans la majorité des cas.

Nous avons réalisé une comparaison de nos résultats avec les différentes séries de la littérature. (Graphique 20)



**Graphique 20 : comparaison des résultats des examens biologiques**

Les résultats biologiques de notre série étaient comparables avec ceux des différentes séries concernant la fréquence de l'anémie et de la thrombopénie, alors que la fréquence de l'hyperleucocytose était plus élevée dans la série tunisienne par rapport à la nôtre (64 %) et moins fréquente dans une étude menée au Mexique par Gomez-Almaguer et al au Mexique entre 2009 et 2014 (97).

### **3.2 Myélogramme**

#### **+ Taux de blastes médullaires**

Dans notre série la moyenne de blastes médullaires était plus élevée chez les enfants (88 %) que chez les adultes (63 %). Habituellement le taux de blastes médullaires est supérieur à 90 % dans les LAL (87), dans notre série la moyenne des blastes pour les LAL était à 82 %.

#### **+ Cytochimie de la MPO**

La réaction cytochimique la plus rapide et la plus informative est celle des myéloperoxydases. Sa positivité ( $\geq 3$  % des blastes présentant une réactivité) permet d'éliminer ou de confirmer l'origine myéloïde des blastes (29). Cette coloration est donc particulièrement utile et nous a permis de distinguer une leucémie myéloblastique sans maturation ou avec maturation minimale d'une leucémie aiguë lymphoblastique. Cependant dans 7 cas de notre série, la MPO était négative avec difficulté de classement de la LA en l'absence de caractéristiques morphologiques propres à une variété ou une autre, d'où l'intérêt de recourir aux autres explorations (Immunophénotypage et cytogénétique) pour déterminer la lignée d'appartenance.

### **3.3 Immunophénotypage des blastes**

L'immunophénotypage par cytométrie en flux fait appel à des anticorps (CD : Cluster de Différenciation) identifiant des antigènes de membrane.

Trois grands groupes immuno-phénotypiques sont identifiés dans les LAL : Le phénotype pré B constituant 70 à 80 %, le phénotype T (15%) et le phénotype B mature correspondant aux leucémies de type Burkitt (2 à 5 %). Le phénotype T semble plus fréquent dans les pays en voie de développement (55).

Habituellement les blastes dans la LAM expriment les CD11, CD13, CD15, CD33 et CD34.

La distinction entre LAL et LAM est habituellement facile par l'analyse du profil immunophénotypique.

Dans notre série uniquement 3 patients avaient bénéficié d'un immunophénotypage, cependant, la classification des cas de LA était réalisée dans 89,4 % des cas en se basant uniquement sur les critères morphologiques et cytochimiques.

### **3.4 classification**

L'intérêt longtemps porté à la classification FAB est tenu de sa relative simplicité basée sur une description morphologique simplifiée (10), après coloration des frottis de sang et de moelle par le MGG complétée par des examens cytochimiques accessible à tous les laboratoires et tenant compte des anomalies cytologiques du sang et de la moelle. Cette approche reste toujours la base du diagnostic des LA en application clinique malgré ses limites.

En effet, elle est toujours utilisée en routine pour le diagnostic initial lorsque les données sur le sous-type biologique spécifique ne sont pas disponibles, notamment dans les cas des LAM 3 promyélocyaires. La LAM 3 possède la particularité de présenter un tableau clinique typique, avec un syndrome hémorragique cutanéomuqueux franc parfois dramatique (hémorragie intracrânienne) liée à une CIVD et une activation aberrante de la fibrinolyse. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique imposant un diagnostic en urgence (dans les heures suivant l'admission) afin de débiter un traitement spécifique et d'éviter un risque de décès rapide (98).

Dans notre série, la classification des LA basée sur les critères morphologiques et cytochimiques a posé des difficultés dans certains cas, d'où la nécessité de caractériser la population blastique par d'autres marqueurs immunologiques et cytogénétiques pour confirmer ou même modifier le diagnostic et aussi mieux cibler les indications thérapeutiques initiées.

C'est la confrontation de l'examen des frottis sanguins et médullaires et l'étude des molécules membranaires de surface qui permettra un diagnostic dans les cas difficiles. La cytométrie en flux est la technique de choix pour la réalisation de l'immunophénotypage des

leucémies aiguës. Le but de l'immunophénotypage est de repérer les cellules anormales, de déterminer leur lignée d'origine, d'analyser leur degré d'hétérogénéité et d'en déterminer les caractéristiques phénotypiques.

En effet, en présence de blastes sans signes morphologiques de différenciation myéloïde, l'immunophénotypage est le seul moyen permettant d'affirmer leur caractère myéloïde. De même, la biologie moléculaire a fait aujourd'hui son entrée dans l'évaluation des LA, notamment pour la mise en évidence des translocations cryptiques et l'analyse des échecs du caryotype et surtout son intérêt majeur pour l'évaluation de la maladie résiduelle (60). Toutefois, il faut noter que ces nouvelles techniques sont coûteuses, ce qui les réserve à des laboratoires spécialisés.

Dans notre série, l'examen morphologique des frottis de sang et de moelle et la réaction à la myéloperoxydase ont permis de classer les LA en :

- 61,6 % de LAM ;
- 26,6 % de LAL ;
- 11,6 % des cas difficiles à classer selon les critères du groupe FAB.

Les résultats obtenus sont concordants avec ceux publiés dans les différentes séries de la littérature. (Tableau XV)

**Tableau XV: Comparaison des fréquences des LAM et LAL.**

	CHU de Casablanca %	Tunisie %	Madagascar %	CH de Valence (France) %	Notre série %
LAM	64	51	56	82,7	62
LAL	30	40	41	15	27

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) représentent 1 % des cancers et 80 % des leucémies aiguës de l'adulte dont l'incidence est en constante augmentation. Chez l'enfant, elle ne représente que 10 à 15 % des LA et sont rares avant l'âge de 15 ans (41). Dans notre série la LAM est le type le plus fréquent représentant 62 % des leucémies aiguës. En Basse Normandie

(69), nous retrouvons des résultats similaires, 72 % des LA sont des LAM. Au centre hospitalier de Valence leur fréquence est encore plus élevée atteignant 82 % (80).

Sur le plan cytologique, les sous types M1 et M2 sont les plus fréquents représentant environ 30 % et 20 % respectivement. Les LAM6 bien qu'elles soient relativement rares (3 à 5 %) représentent jusqu'à 20 % des LA secondaires (40).

Les caractères cytologiques des LAM ne renseignent pas sur le pronostic. Des études ont montré que le taux de rémission complète a été plus élevé dans les catégories M1, M2 et M3 que dans les formes M4, M5 et M6, mais ces constatations n'ont pas été partagées par d'autres auteurs (99). Actuellement, la cytogénétique et la biologie moléculaire, avec leurs apports considérables, ont modifié les classifications pronostiques (62).

Nous avons réalisé une comparaison des fréquences des différents sous types de LAM dans notre série avec d'autres série de la littérature. (Tableau XI)

**Tableau XVI : Comparaison des fréquences des différents sous types de LAM.**

	Europe %	Mexique %	Madagascar %	Tunisie %	CHU Casablanca %	Inde %	CH de Valence	Notre série %
LAM 0	3	4.2	2	-	8	-	3.9	-
LAM 1	15-20	3.2	25	12	31	9.1	12.4	11
LAM 2	25-30	20	36	17	28	59	20.9	30
LAM 3	5-10	35.5	8	15	6	2.3	8.5	21
LAM 4	20	17.4	13	16	6	18.2	14.7	16
LAM 5	2-9	10.8	8	15	5	11.3	17.5	8
LAM 6	3-5	0.8	6	7	5	-	6.2	11
LAM 7	3-12	0.4	2	1	1	-	-	3

Dans la série de Sintha et al en Inde (89) la LAM2 est le sous type le plus fréquent (59 %) suivi par les LAM4.

Au Centre Hospitalier de Valence (80) les M2 représentent également la majorité (21 %) des cas de LAM, suivies des M5 et M4. La série de Gómez-Almaguer et al (97) quant à elle, rapporte une fréquence moins élevée des M2 par rapport aux M3 (20 % et 35,5 % respectivement).

Au CHU de Casablanca (70), l'étude cytologique a montré une fréquence des LAM1 et LAM2 (31 et 28 % respectivement) qui est supérieure à celle notée en Tunisie (78) (12 et 17 % respectivement) et en Europe (100) (15 à 20 et 25 à 30 % respectivement).

Les résultats de notre étude étaient comparables à ceux des autres séries concernant la fréquence des LAM2, LAM4 (sauf pour la série du CHU de Casablanca) et les LAM7. Cependant il y'avait des différences significatives entre les différentes séries d'une part, et la nôtre d'autre part, concernant les autres sous types que nous expliquons par les faibles effectifs de notre étude. En effet , notre série ne comportait aucun cas de LAM0 et présentait un taux élevé de LAM3, vu le faible effectif des LAM étudiés soit 37 cas on ne peut en tirer de conclusion.

Chez l'enfant, les LAL représentent 75 à 80 % des leucémies (101) et 25 % des cancers au total (102). Elles surviennent dans 75 % des cas avant l'âge de 6 ans (43).

Le sous type L1 est la forme la plus fréquente chez l'enfant (103). Les deux variétés L1 et L2 des LAL ne sont pas réellement distinctes par une catégorie particulière de cellules blastiques, mais plutôt par des proportions différentes d'éléments cellulaires qu'elles peuvent avoir en commun (10). La valeur pronostique des formes L2 par rapport aux formes L1 n'a jamais pu être mise en évidence (104). La sous classification FAB L1/L2 n'a plus aucun intérêt depuis qu'existent des sous-classifications immunologiques et moléculaires.

Six pour cent des cas de LAL de notre série étaient de type L3. Cette forme, distinguée par un critère cytoplasmique très particulier des cellules de Burkitt, doit être considérée à part des LAL classiques. Le type L3 est peu fréquent de par le monde, tant chez l'adulte (9,7 %) que chez l'enfant (2 à 4 %) (93). Actuellement, ces formes sont classées selon l'OMS 2008 parmi les tumeurs à cellules B matures (101).

Nous avons réalisé une comparaison des différents sous types de LAL avec ceux de la littérature. (Tableau XVII)

**Tableau XVII : Comparaison des fréquences des différents sous types de LAL**

Séries Sous type	Europe %	Madagascar %	Inde %	Tunisie %	CHU Casablanca %	Notre série %
LAL 1	80	11	39.5	56,4	9	56,2
LAL 2	17	79	60.5	32,1	75	31,3
LAL 3	3	11	-	5,1	6,5	12,5

Sur le plan cytologique, les LAL1 étaient les plus fréquentes dans notre série (56 %), ce sous type cytologique est le plus fréquent chez l'enfant (103). Dans notre série 9 cas de LAL parmi 16 étaient des enfants porteurs d'une LAL1.

La fréquence des LAL1 par rapport aux autres sous types est également retrouvée en Europe (100) et en Tunisie (78) (80 % et 56,4 % respectivement), alors que les LAL2 sont plus fréquente dans la série du CHU de Casablanca (75 %) (70), à Madagascar (79) (79 %) et dans la série de Sintha et al en Inde (89).

#### **4. Limites et perspectives**

Dans notre étude, les difficultés consistaient en la présence de blastes sans signes morphologiques de différenciation permettant de les classer. En effet, l'intérêt des nouvelles techniques utilisées dans les leucémies aiguës notamment la cytogénétique, l'immuno-phénotypage et la biologie moléculaire est bien établi et entrent actuellement dans les critères de classement diagnostique et pronostique des LA et notamment dans l'évaluation de la maladie résiduelle (105). Toutefois, il faut noter que même dans les pays plus avancés, ces nouvelles techniques sont réservées à des laboratoires spécialisés (106).

Durant la dernière décennie, plusieurs projets de recherche concernant les leucémies aiguës ont été lancés. Ces projets sont destinés à étudier les altérations cytogénétiques et moléculaires à l'origine de différents types de leucémies aiguës. Un des aspects analysés est le blocage de la différenciation cellulaire à partir des cellules souches hématopoïétiques, qui est l'aboutissement du processus de leucémogénèse et la cause majeure de la manifestation de la maladie.

L'utilisation de marqueurs moléculaires spécifiques, pour les mutations NMP1 par exemple, ainsi que l'immunophénotypage à haute résolution, est en pleine expansion. Ces techniques ont un apport considérable dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le suivi de la masse tumorale sous traitement (maladie résiduelle) notamment au cours des LAM, et contribuent également dans les approches thérapeutiques (107)(108). Par ailleurs, les marqueurs moléculaires spécifiques détectés au diagnostic, ont montré leur capacité de prédire le degré de réponse à la maladie que ce soit avec les thérapies classiques ou les thérapies moléculaires ciblées (109) (110).



## *CONCLUSION*



La leucémie aiguë est un ensemble hétérogène de maladies dont les caractéristiques initiales et l'évolution, sont très différentes d'un groupe à l'autre.

Les examens cliniques minutieux permettent de suspecter le plus souvent le diagnostic de la leucémie aiguë, qui sera par la suite confirmé ou infirmé par des examens complémentaires plus spécifiques.

Les examens biologiques occupent actuellement une place fondamentale dans l'établissement du diagnostic et permettent d'adapter le traitement à la gravité prévisible de la maladie.

Les techniques immunologiques, cytogénétiques et moléculaires doivent compléter celles existant pour une meilleure prise en charge des LA dans notre contexte.

Ce travail a permis de noter un certain nombre de points importants :

- ✚ La nécessité de développer les unités de cytométrie en flux et les moyens d'études de cytogénétique et de biologie moléculaire pour une prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique optimale.
- ✚ La nécessité de créer et de mettre au point un registre national des cancers. Cet outil permettrait de connaître avec précision la part qui revient à chaque pathologie, son évolution et ses variations au cours du temps, et aiderait à l'élaboration des protocoles de diagnostic et de prise en charge.
- ✚ La sensibilisation des professionnels de santé (médecins généralistes et spécialistes) ainsi qu'une sensibilisation à plus large échelle de la population générale (publicité, émission de sensibilisation, création d'association de patients...) peut réduire les délais de prise en charge et améliorer indirectement le pronostic de ces pathologies et le quotidien des patients.



# *ANNEXES*



## Annexe 1

### Fiche d'exploitation

#### IDENTITE :

- Nom
- Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Service :

#### Antécédents :

##### -Personnels

- |  |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|
| • Syndrome de myélodysplasie :           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Leucémie myéloïde chronique :          | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Chimiothérapie :                       | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Trisomie 21 :                          | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Infection au VIH :                     | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Infection à EBV :                      | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Exposition aux radiations ionisantes : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Exposition aux toxiques :              | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Pesticides :                           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Benzène :                              | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Caoutchouc :                           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |

##### Autre

##### -Familiaux :

- |   |                              |                              |
|---|------------------------------|------------------------------|
| • Leucémie aigüe :                                      | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Exposition des parents<br>aux radiations ionisantes : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| aux toxiques :  | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |

#### Circonstances de découverte :

- Motif de consultation.....
- Etat général à l'admission:  Conservé  Altéré
- Date du 1er symptôme.....
- Date du diagnostic.....

#### **1. Syndrome d'insuffisance médullaire :**

- |                     |                              |                              |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| • Sd anémique :     | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Sd hémorragique : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |
| • Sd infectieux :   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> non |

**2. Syndrome tumoral :**

- Adénopathies :  Oui  non
- Splénomégalie :  Oui  non
- Hépatomégalie :  Oui  non
- Hypertrophie rénale :  Oui  non
- Hypertrophie gingivale :  Oui  non
- Hypertrophie testiculaire :  Oui  non
- Atteinte méningée :  Oui  non
- Nodules cutanés :  Oui  non
- Epanchement pleural :  Oui  non

**Biologie :**

**NFS :**

Anémie :  Oui  non

- Hémoglobine = VGM=
- TCMH= CCMH=
- Réticulocytes=

Thrombopénie :  Oui  non

- Plaquettes =

Neutropénie :  Oui  non

Hyperleucocytose :  Oui  non

Pancytopenie :  Oui  non

- Globules blancs =

Blastémie :  Oui  non

- Taux de blastes circulants = ..... %

**Myélogramme :**

Siège de la ponction :

.....

Richesse  Oui  non

Phénotype immunologique :

.....

Immuno-histochimie :

- MPO  positive  négative

LAL

LAM

Bi phénotypique

Cytogénétique :

- Trisomie 21 :  Oui  non
- Hyper diploïdie :  Oui  non
- Hypo diploïdie :  Oui  non
- T (8 .21) :  Oui  non
- T (15.17) :  Oui  non
- T (12;21) :  Oui  non
- T (1;19) :  Oui  non
- T (9;22) :  Oui  non
- T (5;14) :  Oui  non
- Aucune :  Oui  non
- Non fait :  Oui  non
- Autre

## Annexe 2

### Fiche de Myélogramme du Laboratoire d'hématologie HMA

22/08/14

ROYAUME DU MAROC  
FORCES ARMEES ROYALES  
HOPITAL MILITAIRE AVICENNE  
Laboratoire d'hématologie

#### Compte rendu du MYELOGRAMME

Identité du patient :

Service d'origine :

Indication et Renseignements cliniques : Richesse médullaire

Lignée mégacaryocytaire

REPARTITION CELLULAIRE	POURCENTAGE (%)	VALEURS NORMALES (%)
<b>LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE</b>		<b>10-30</b>
Proérythroblastes		
Erythroblastes basophiles		
Erythroblastes polychromatophiles		
Erythroblastes acidophiles		
<b>LIGNEE GRANULOCYTAIRE</b>		<b>50-70</b>
Myéloblastes +blastes		
Promyélocytes		
Myélocytes		
Métamyélocytes		
Granulocytes neutrophiles		
Granulocytes éosinophile		
Granulocytes basophiles		
<b>MONOCYTES</b>		<b>1 -3</b>
<b>LIGNEE LYMPHOIDE</b>		<b>10-20</b>
Lymphocytes		
Plasmocytes		
Lymphoplasmocytes		
<b>CELLULES ANORMALES (étrangères, métastatiques...)</b>		

CONCLUSION :



## *RESUMES*



## RESUME

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui sont dues à la prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures. La principale conséquence de cette prolifération est l'installation d'un tableau d'insuffisance médullaire associant une neutropénie fébrile, un syndrome anémique et un syndrome hémorragique.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas de leucémie aiguë diagnostiqués au sein du Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Ce travail est une étude rétrospective de 60 cas de LA de tout âge diagnostiqués au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech durant une période de 6 ans, allant de Juin 2010 à Juin 2016.

Le diagnostic a été établi après une analyse des données cliniques mentionnées sur les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements au laboratoire, un examen morphologique des frottis sanguins des patients, ainsi qu'une étude du myélogramme coloré au May-Grunwald-Giemsa et l'étude cytochimique à la myéloperoxydase.

Nous avons précisé, pour chaque malade, l'âge, le sexe, ainsi que les données cliniques et biologiques.

Durant cette période, 70 % de nos patients étaient des adultes alors que 30 % étaient des enfants. L'âge était compris entre 9 mois et 83 ans, l'âge moyen était de 33,2 ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio de 1,5.

Les syndromes anémique, hémorragique et infectieux ont été notés respectivement dans 90 %, 48 %, 45 % des cas. Le syndrome tumoral a été retrouvé dans 95 % des cas.

Les examens biologiques ont objectivé une hyperleucocytose dans 50 % des cas et une leucopénie dans 24 % des cas. L'hémoglobine était inférieure à 10 g/dl dans 90 % des cas et une thrombopénie a été retrouvée dans 87 % des cas.

L'examen morphologique de la moelle osseuse et la cytochimie à la myéloperoxydase ont permis de classer les LA en leucémie aigüe myéloblastique (LAM) dans 62 % des cas, 27 % des LA étaient de type lymphoblastique (LAL) et 11 % des LA étaient difficiles à classer selon les critères du groupe franco-américano-britannique (FAB).

Les LAM2 étaient les plus fréquentes (30 % des LAM) suivies par les LAM3 (21 % des LAM), pour les formes lymphoblastiques, le sous type L1 était le plus fréquent avec 56 %.

La cytologie tient une place importante dans le diagnostic des LA mais l'étude d'autres marqueurs tels la cytogénétique, l'immunophénotypage et la biologie moléculaire est devenue indispensable pour une meilleure prise en charge.

## **ABSTRACT**

Acute leukemias (AL) are a heterogeneous group of diseases that are caused by clonal proliferation of immature hematopoietic precursors. The main consequence of this proliferation is the development of bone marrow failure involving a febrile neutropenia, anemia syndrome and hemorrhagic syndrome.

The purpose of this work is to describe the epidemiological, clinical and biological characteristics of acute leukemia cases diagnosed in the Laboratory of Hematology of the Avicenne Military Hospital of Marrakech.

This work is a retrospective study of 60 cases of AL for all ages diagnosed in Laboratory of Hematology of the Avicenne Military Hospital of Marrakech during a period of six years between June 2010 and May 2016.

The diagnosis was established after an analysis of clinical data on the data sheets sent with the samples to the laboratory, a morphological examination of blood smears of patients, and a study of bone marrow aspiration stained with MayGrunwald-Giemsa and the reaction to myeloperoxidase.

We specified, for each patient, age, sex, clinical and biological data.

During this period, 70 % of our patients were adults and 30 % were children. The age ranged from 9 months to 83 years, the average age was 33,2 years. Male sex was predominant with a sex ratio of 1,5.

The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes were noted in respectively 90 %, 48 %, 45 % of cases. Tumoral syndrome was found in 95 % of cases.

Hyperleukocytosis was present in 50 % of cases, and leukopenia in 24 % of cases. The hemoglobin level was less than 10 g/dl in 90 % of cases, and 87 % of cases were associated with thrombocytopenia.

Morphological examination of bone marrow and cytochemistry to myeloperoxidase were used to classify acute leukemias, The most common type of acute leukemia was myeloid type (AML) 62 % followed by the lymphoblastic type (ALL) 27 %, 11 % of acute leukemias were difficult to classify according to criteria of the FAB group.

In the present study AML-M2 was most common 30 % of AML cases followed M3 21 %. For lymphoblastic form, subtype L1 was predominant with 56 % of ALL.

Cytology has an important place in the diagnosis of AL, however, the study of other markers such as cytogenetics, immunophenotyping and molecular biology has become necessary.

## ملخص

اللوكيميا الحادة هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تنتج عن تكاثر تنسيلي لسلائف الخلايا الدموية، ما يسبب فشل النخاع العظمي الذي ينطوي على نقص الكريات البيضاء الحموي، فقر الدم والنزف.

الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الباثية، والسريية والبيولوجية لحالات اللوكيميا الحادة المشخصة بمختبر امراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش خلال فترة 6 سنوات من يونيو 2010 إلى ماي 2016.

هذا العمل هو دراسة استيعادية ل 60 حالة من اللوكيميا الحادة لجميع الأعمار المشخصة في المختبر. وضع التشخيص بعد تحليل المعطيات السريية الموجودة على البيانات المقدمة مع العينات المرسله إلى المختبر، دراسة مسحات الدم المورفولوجية من المرضى، وكذا دراسة النخاع العظمي الملون ب "مايجرونوالد - غيمزا" و الكيمياء الخلوية بتفاعل المييلوبيروكسيداز. اوضحنا لكل مريض، العمر والجنس والبيانات السريية والمخبرية.

في دراستنا هذه، % 70 من مرضانا بالغون و % 30 أطفال. تراوحت الأعمار ما بين تسعة شهور و83 سنة، متوسط العمر 33.2 سنة. وكان الذكور سائون بنسبة 1.5، وقد لوحظت أعراض فقر الدم، النزيف والتعفن في % 90، % 48 و % 45 من الحالات على التوالي. تم العثور على ورم في % 95 من الحالات. الاختبارات البيولوجية اعطت ارتفاع الكريات البيضاء في % 50 وقلة الكريات البيضاء في % 24 من الحالات. أما الهيموجلوبين فكانت أقل من 10 غ/دل في % 90 من الحالات. ولوحظ وجود فقر الصفائح في % 87 من الحالات.

التحليل المورفولوجي للنخاع العظمي و الدراسة السيتوكيميائية بتفاعل المييلوبيروكسيداز مكنتنا من تصنيف حالات اللوكيميا الحادة ضمن % 62 نخاعية و % 27 لمفاوية، في حين لم تتمكن من تصنيف % 11 من الحالات باعتماد معايير المجموعة الفرنسية-البريطانية-الامريكية. النوع الثاني كان هو السائد بنسبة % 30 من اللوكيميا الحادة النخاعية في حين كان النوع الاول سائدا بين حالات اللوكيميا الحادة للمفاوية بنسبة % 56 .

بالرغم من اهمية التحليل السيتولوجي في تشخيص حالات اللوكيميا الحادة، إلا ان تحليل التدفق الخلوي و التحليل السيتوجيني و البيولوجيا الجزيئية اصحت ذات اهمية قصى في التشخيص و تبني المقاربات العلاجية.



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C.**  
Modern diagnostics in acute leukemias.  
Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56(2):223–34.
2. **Valensia F.**  
Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé.  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2003. p. 13–18–NaN–5.
3. **Hiddemann W, M.Fiegl, W.Hiddemann, K.Metzeler, K.Spiekermann MS.**  
Handbook of Acute Leukemia.  
Hiddemann W, editor. Munich: Springer International Publishing; 2016.
4. **Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J.**  
Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004.  
Eur J Cancer Prev. 2010;19(3):173–81.
5. **Maynadié M, Troussard X.**  
Epidémiologie des leucémies aiguës.  
Rev Francoph des Lab. 2015;2015(471):29–33.
6. **C. Debru .**  
Histoire de la médecine et des Sciences Les leucémies aiguës □ Vue historique des classifications.  
Médecine /Sciences. 1996;(12):491–5.
7. **Freireich EJ.**  
History of Acute Leukemia. In: Neoplastic Diseases of the Blood .  
New York, NY: Springer New York; 2013. p. 171–5.
8. **Naegeli O.**  
Über rothes knochenmark und myeloblasten.  
Deutsche Med wochenschrift. 1900;(26):289–90.
9. **Swerdlow S.H, Campo E, Harris N, Jaffe L, Pileri E , S.A., Stein, Vardiman J.**  
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.  
Fourth Edition – WHO Classification of Tumours, Volume 2. 2008. p. 439.
10. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel M -T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al.**  
Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group.  
Br J Haematol. 1976;33(4):451–8.

11. **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. Vol. 114, 2009. p. 937-51.
12. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM Le, Bloomfield CD, et al.**  
The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.  
Blood. 2016;127(20):2391-406.
13. **Costopoulos M, Garff-tavernier M Le.**  
Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux.  
EMC- Hématologie. 2016;11(16):1-16.
14. **Duployez N, Preudhomme C.**  
Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës.  
Rev Francoph des Lab . 2015;2015(471):51-64.
15. **Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL.**  
Stem cells, cancer, and cancer stem cells.  
Nature. 2001;414(6859):105-11.
16. **HAS / Service développement de la certification.**  
Activités de biologie médicale et certification des établissements de santé : Guide méthodologique. 2014
17. **Troussard X, Cornet E.**  
Aspects morphologiques des cellules sanguines normales.  
EMC-Hématologie. 2015;13-000-A(13-0-NaN-15):1-13.
18. **Freynt N.**  
Frottis sanguin manuel.  
EMC Biol Médicale. 2015;90-15-0080((2015)1,90-15):1-18.
19. **Caquet R.**  
250 examens de laboratoire Prescription et interprétation.  
Elsevier-Masson; 2010. 256-258 p.
20. **Imbert M, El Khoury M.**  
Coloration de May-Grünwald-Giemsa.  
EMC - Biol médicale. 2006;1(4):1-6.

21. **Imbert M.**  
Difficultés de détection et d'interprétation de cellules anormales circulantes.  
RFL Rev Francoph des Lab. 2008;2008(406):73-8.
22. **Jones D, Miranda RN.**  
Chapter 5: The Bone Marrow in Normal and Disease States.  
Neoplastic Hematopathology. 2010. p. 99-121.
23. **Charpentier A.**  
Myélogramme normal chez l'adulte.  
EMC – Biol médicale. 2012;7(1):1-12.
24. **Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z.**  
Morphology and quantitative composition of hematopoietic cells in murine bone marrow and spleen of healthy subjects.  
Ann Hematol. 2013 May 10;92(5):587-94.
25. **Pages M.**  
Myélogramme normal chez l'enfant : indications techniques de prélèvement , valeurs usuelles , aspect cytologique.  
EMC – Biol médicale. 2013;2013;8(2):(2):1-7.
26. **Zandecki M.**  
Morphologie générale des blastes au cours des LAM et des LAL, et principales réactions cytochimiques utiles au diagnostic.  
Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. 2013.
27. **Gulati G, Song J, Florea AD, Gong J.**  
Purpose and criteria for blood smear scan, blood smear examination, and blood smear review.  
Annals of Laboratory Medicine, Vol. 33, 2013. p. 1-7.
28. **Hayhoe G.**  
Cytochemistry of the acute leukaemias.  
Histochem J. 1984;16(10):1051-9.
29. **Imbert M, Wagner-Ballon O.**  
Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS.  
Rev Francoph des Lab. 2015;2015(471):83-90.

30. **Hoggatt J, Pelus LM.**  
Hematopoiesis.  
Brenner's Encycl Genet. 2013;3:418-21.
31. **Delhommeau F, Najman A.**  
Hématopoïèse normale et sa régulation.  
EMC – Hématologie. 2016;13-0-NaN-9(2016;11(1)):1-16.
32. **Larsen C-J.**  
Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives.  
Bulletin du Cancer. 2007;94(10):855-6.
33. **Moore MAS.**  
Converging pathways in leukemogenesis and stem cell self-renewal.  
Vol. 33, Experimental Hematology. 2005. p. 719-37.
34. **Foucar K, Anastasi J.**  
Acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities.  
American Journal of Clinical Pathology. 2015. p. 6-18.
35. **Bernard O.**  
Mécanismes de leucémogénèse.  
Bull Cancer. 2010;97(11):1381-8.
36. **Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al.**  
Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia.  
Nature. 2007;446(7137):758-64.
37. **Müller MR, Rao A.**  
Linking calcineurin activity to leukemogenesis.  
Nat Med. 2007;13(6):669-71.
38. **Jordan CT, Guzman ML.**  
Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells.  
Oncogene. 2004;23(43):7178-87.
39. **Passegué E, Jamieson CHM, Ailles LE, Weissman IL.**  
Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? Proc  
Natl Acad Sci USA. 2003;100 Suppl:11842-9.

40. **Provan D, Baglin T, Dokal I, de Vos J.**  
Oxford Handbook of Clinical Haematology 4e.  
Oxford University Press; 2015
41. **Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, Pérez-Cotapos MLS, Vergara RL, Manca M, et al.**  
Hoffbrands Essential Haematology.  
Vol. XXXIII, Wiley Blackwell. 2016. 282 p.
42. **Larson RA, Anastasi J.**  
Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. In:  
Acute Leukemias.  
Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008
43. **Hoffbrand V, Moss P, Pettit J.**  
Acute Leukemias.  
Essential Haematology. 2011. p. 388.
44. **ELARQAM L, Benouchane T, KHORASSANI M, KHATTAB M, M' SEFFER ALAOUI F.**  
Leucémies aiguës très hyper-leucocytaire de l'enfant, expérience de l'unité  
d'hématologie-oncologie pédiatrique, service de pédiatrie II – Hôpital d'Enfants – Rabat.  
Médecine du Maghreb. 2004;November 2(N° 121):23-7.
45. **Trof RJ, Schaafsma R, Beishuizen B.**  
Pulmonary leucostasis syndrome presented by unilateral pulmonary infiltrates.  
Case Reports. 2014;2014(aug241):bcr2014204934-bcr2014204934.
46. **Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S.**  
Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia.  
J Pediatr Orthop. 2008;28(1):20-8.
47. **Dalle J-H, Mortier L, Roumier C, Lai J-L, Catteau B, Delaporte E, et al.**  
Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique.  
Arch Pédiatrie. 2002 Oct;9(10):1046-9.
48. **Mansouri S.**  
Manifestations cutanées des leucémies.  
EMC –Dermatologie–Cosmétologie. 2004;1(2):87-96.
49. **Brette D, Monteil J.**  
Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte.  
EMC – Oto-rhino-laryngologie. 2005;1(1):56-72.

50. **Jourde-Chiche N, Dussol B, Daniel L.**  
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique.  
La Rev Médecine Interne. 2010;31(10):685-96.
51. **Nafil H, Tazi I, Mahmal L.**  
Leucémie aiguë myéloblastique révélée par une exophtalmie bilatérale.  
J Pédiatrie Puériculture. 2011 Oct;24(5):241-3.
52. **Touzart A.**  
Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de l'adulte.  
Option/Bio . 2011 Mar;22(451):14-5.
53. **Imbed M, Jouault H.**  
Leucémie aiguë biclonale.  
Rev Française des Lab. 2002;juin 2002(1):75-7.
54. **Tuzuner NN, Bennett JM.**  
Classification of the Acute Leukemias: Cytochemical and Morphologic Considerations.  
Neoplastic Diseases of the Blood.  
Springer New York; 2013. p. 213-39.
55. **El Hentati F-Z, Iobagiu C, Lambert C.**  
Cytométrie et ses applications en immunologie clinique.  
Rev Francoph des Lab. 2009 Mar;2009(410):23-32.
56. **Mannelli F.**  
Immunophenotyping of Acute Leukemias – From Biology to Clinical Application.  
Flow Cytom – Sel Top. 2016.
57. **Mugneret F, Charrin C.**  
Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës.  
Rev Française des Lab. 2002 Jun;2002(344):31-40.
58. **Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD.**  
Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification?  
Blood. 2007 Jan 15;109(2):431-48.

59. **Dreyfus F.**  
Urgence dans les leucémies aiguës myéloïdes.  
Rev Francoph des Lab . 2013 Feb;2013(449):12-3.
60. **Brunning RD, Behm F.**  
Classification of acute leukemias.  
Seminars in Diagnostic Pathology . 2003. p. 142-53.
61. **Valensia F.**  
Classification des leucémies aiguës : nouvelles propositions de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).  
Rev Française des Lab. 2002;Vol 2002(344):19-24.
62. **Preudhomme C, Llopis L, Boissel N.**  
Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës.  
EMC- Hématologie . 2012;13(12):1-18.
63. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.**  
The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.  
Vol. 127, Blood. 2016. p. 2391-405.
64. **Parlier V, Schoumans J.**  
Révision cytogénétique des néoplasies myéloïdes et leucémie aiguë dans la classification OMS 2016.  
PIPETTE - SWISS Lab Med. 2017;N1(1):9-10.
65. **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al.**  
Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).  
Leukemia. 1995 Oct;9(10):1783-6.
66. **Estcourt LJ, Bain BJ.**  
FAB Classification of Leukemia .  
Vol. 3, Brenner's Encyclopedia of Genetics. Elsevier Inc.; 2013. 329-336 p.
67. **Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, et al.**  
Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project.  
Eur J Cancer. 2006;42(13):2019-36.

68. **Linnet MS, Dores GM, Kim CJ, Devesa SS, Morton LM.**  
Epidemiology and Hereditary Aspects of Acute Leukemia.  
Neoplastic Diseases of the Blood .  
Springer New York; 2013. p. 199–212.
69. **Troussard X, Duchenet V, Cornet E, Mouchel D, Malet M, Collignon A.**  
Hematological malignancies: Incidence in Basse-Normandie, France, for 1997–2004.  
Rev Epidemiol Sante Publique. 2009;57(3).
70. **Nafil H, Tazi I, Faez S, Benchemsi N.**  
Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca.  
J Africain du Cancer. 2012;4(2):79–83.
71. **RHAFEL A.**  
Bilan d'activité du service d'Hématologie du CHU Mohammed VI (2009–2013).  
UNIVERSITE CADI AYYAD; 2014.
72. **Rego MFN, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I.**  
Acute leukemias in Piaui: Comparison with features observed in other regions of Brazil.  
Brazilian J Med Biol Res. 2003;36(3):331–7.
73. **Forman D, Stockton D, Møller H, Quinn M, Babb P, De Angelis R, et al.**  
Cancer prevalence in the UK: Results from the EUROPREVAL study.  
Ann Oncol. 2003;14(4):648–54.
74. **Altekruse S, Kosar C, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al.**  
SEER Cancer Statistics Review 1975–2007 . Vol. Bethesda, National Cancer Institute. 2010.  
Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/) based on November 2012 SEER  
data submission, posted to the SEER web site, April 2013
75. **Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD, et al.**  
Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983–1995.  
Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK . 2000;14(12):2223–33.
76. **Longo DL, Hunger SP, Mullighan CG.**  
Acute Lymphoblastic Leukemia in Children.  
N Engl J Med . 2015;373(16):1541–52.
77. **Pui C-H, Robison LL, Look AT.**  
Acute lymphoblastic leukaemia.  
Lancet . 2008;371(9617):605–15.

78. **Jmili NB, Aziz ABA, Nagara M, Mahjoub T, Ghannem H, Mondher K.**  
Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës : à propos de 193 cas colligés au centre Tunisien.  
Rev Française des Lab . 2005 Jan;2005(369):23-8.
79. **Harioly Nirina MOM, Rakotoarivelo ZL, Ntoezara A, Rasolonjatovo AS, RakotoAlson AO.**  
Épidémiologie et diagnostic des leucémies aiguës à l'hôpital Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo Madagascar.  
J Africain du Cancer / African J Cancer . 2015 Nov 22;7(4):186-9.
80. **RAIDELET L.**  
EPIDEMIOLOGIE DES LEUCEMIES AIGUES DE PATIENTS DROMOIS ET ARDECHOIS  
DIAGNOSTIQUES AU CENTRE HOSPITALIER DE VALENCE DE 2005 A 2010.  
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER; 2011.
81. **Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, Rachid R, Benkirane S, Masrar A.**  
Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants: Expérience du laboratoire d'hématologie du centre hospitalier universitaire IBN sina.  
Pan Afr Med J. 2016;23:1-8.
82. **Lahlou Z, Lafhel I, Maani K, Hachim J, Itri A.**  
SFCE P-01 – Leucémies aiguës de l'enfant : Etude de 142 cas.  
Arch Pédiatrie. 2014 May;21(5):357.
83. **Nichol JN, Assouline S, Miller WH.**  
The etiology of acute leukemia.  
Neoplastic Diseases of the Blood . Springer New York; 2013. p. 177-98.
84. **Hehlmann R, Sauße S, Silver RT.**  
CML Blast Crisis: Implications and Management.  
Chronic Myeloid Leukemia . 2016. p. 147-60.
85. **Hehlmann R.**  
Chronic Myeloid Leukemia . 2016.
86. **Bauduer F.**  
Aspects cliniques des leucémies aiguës.  
EMC- Hématologie. 2002;13-18-Na-1:1-15.

- 87. Moppett J, Dommett R.**  
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia : Clinical Presentation and Prognostic Factors.  
Springer International Publishing; 2017, p. 29-48..
- 88. Braham-Jmili N, Sendi-Senana H, Khelif A, Saad A.**  
Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques  
et classification OMS.  
J Africain du Cancer. 2010;2(1):25-32.
- 89. Sintha M, Muthuraman M.**  
A retrospective study of clinical and laboratory parameter of acute leukaemias.  
MedPulse - Int Med J. 2016;3(May):542-6.
- 90. Wu J, Fantasia JE, Kaplan R.**  
Oral Manifestations of Acute Myelomonocytic Leukemia: A Case Report and Review of the  
Classification of Leukemias.  
J Periodontol . 2002 Jun;73(6):664-8.
- 91. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR.**  
Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: Association  
with nearly normal hematologic indexes.  
J Pediatr . 1990 Aug;117(2 PART 1):233-7.
- 92. Waesch R, Digel W, Luebbert M, Heining-Mikesch K, Waller C, Lange W, et al.**  
Hematological Neoplasia. In: Concise Manual of Hematology and Oncology .  
Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 400-526.
- 93. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Carmosino I, De Cuia R, Frustaci A, et al.**  
Analysis of prognostic factors in patients with refractory anemia with excess of blasts  
(RAEB) reclassified according to WHO proposal.  
Leuk Res. 2009;33(3):391-4.
- 94. Benlazar SMA, Zouaoui Z.**  
Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques de l'anémie réfractaire avec excès de  
blastés.  
La Rev Médecine Interne . 2009 Dec;30:S419.
- 95. Aboab J, Drouet T, Muresan I-P, Alamowitch S.**  
Hémorragie cérébrale fatale révélant une leucémie aiguë promyélocytaire avec CIVD et  
leucostase.  
Prat Neurol. 2013 Dec;4(4):262-4.

96. **Tuzuner NN, Bennett JM.**  
Classification of the Acute Leukemias: Cytochemical and Morphologic Considerations. Neoplastic Diseases of the Blood. Springer New York; 2013. p. 213–39.
97. **Gómez–Almaguer D, Marcos–Ramírez ER, Montano–Figueroa EH, Ruiz–Arguelles GJ, et al.**  
Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2017;17(1):46–51.
98. **Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al.**  
Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. Br J Haematol . 2006 Nov;135(4):450–74.
99. **Thomas X.**  
Nouvelles approches thérapeutiques des leucémies aiguës de l'adulte. Rev Fr des Lab . 2008;2002(344):55–65.
100. **Zenhäusern R, Zwicky C, Solenthaler M, Fey MF, Tobler A.**  
Leucémies aiguës de l'adulte. Forum Med Suisse. 2003;29/30:684–92.
101. **Imbach P.**  
Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Oncology . 2014.
102. **Wartenberg D, Groves FD, Adelman AS.**  
Acute Lymphoblastic Leukemia : Epidemiology and Etiology. Acute Leuk. 2008;Hematologi:pp 77–93.
103. **Longmore M, Wilkinson IB, Davidson EH, Foulkes A, Mafi AR.**  
Oxford Handbook of Clinical Medicine . 4th ed. 2010. 912 p.
104. **Schrappé M.**  
Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. . Indian journal of pediatrics, Vol. 70, 2003. 817–24 p.
105. **Vardiman JW.**  
The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. Chem Biol Interact . 2010 Mar 19;184(1–2):16–20.

106. **Ben Salah N, El Borgi W, Chelbi A, Ben Lakhal F, Gouider E, Aounallah Skhiri H, et al.**  
Diagnostic de lignée dans les leucémies aiguës: Confrontation entre cytologie et immunophénotypage.  
Pathol Biol. 2014;62(6):345-7.
107. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al.**  
Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel.  
Blood.Vol. 129, 2017. p. 424-47.
108. **Ossenkoppele G, Schuurhuis GJ.**  
MRD in AML: does it already guide therapy decision-making?  
Hematology. 2016;2016(1):356-65.
109. **Stein EM, Altman JK CR.**  
Safety and efficacy of AG-221, a potent inhibitor of mutant IDH2 that promotes differentiation of myeloid cells in patients with advanced hematologic malignancies: results of a phase 1/2 trial.  
Blood. 2014;124.
110. **Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al.**  
TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes.  
N Engl J Med . 2016;375(21):2023-36.

## قسم الطبيب

### أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخاً لكل زميل في

المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما

يُشِينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

**خصائص اللوكيميا الحادة المشخصة  
بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش  
بصدد 60 حالة واستعراض الأدبيات**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/ 06 /29  
من طرف

**السيد عبد اللطيف المعنى**

المزداد في 12 غشت 1986 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

**اللوكيميا الحادة - علم الأوبئة - علم الخلايا - الكيمياء الخلوية.**

**اللجنة**

الرئيس

**ص. شلاق**

السيدة

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

المشرف

**م. شكور**

السيد

أستاذ في أمراض الدم

**ل. أرسلان**

السيدة

أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة

الحكام

**إ. تازي**

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم

