



# Profil épidémiologique et diagnostique des leucémies aiguës à l'hôpital CHU Hassan II de Fès

MEMOIRE PRESENTE PAR:

**Docteur MINT SIDI MOUHAMED BTISSAM**

**Née 28/01/1981 à atar**

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

**OPTION : BIOLOGIE MEDICALE**

**Rapporteur : Pr IMANE TLAMÇANI**

**Sous la direction de : Pr MONCEF AMRANI HASSANI**

**Session Mai 2019**

# Remerciements

*A tous mes Maitres et Enseignants*

*Tous les mots et toutes les expressions sont insuffisants pour exprimer l'immense gratitude que je vous témoigne, pour tout le savoir que vous m'aviez transmis avec beaucoup de bienveillance, pour votre disponibilité et votre dévouement, ainsi que pour vos encouragements et votre soutien permanent grâce auquel j'ai pu avancer sur mon chemin malgré les obstacles.*

*Tout ce que j'espère c'est être à la hauteur de votre confiance.*

*Je vous suis profondément reconnaissante*

# Liste des abréviations

ALL : Acute lymphoblastic leukemia

AML : Acute myeloid leukemia

ADP : Adénopathie

ATRA : Acide tout-trans-rétinoïque

BAL : Leucémie aigue biphénotypique

CBFB : Core binding factor

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CD : Cluster de différenciation

CEM : Champ électromagnétique

CFU-GEMM : CFU pour Colony forming unit GEMM pour Granulocyte, Erythrocyte  
Monocyte, Mégacaryocyte

CFU-L : Coloni forming unit- leukemia

Chr : Chromosome

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire disséminée

CMF : Cytométrie en flux

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CSL : Cellule souche leucémique

Del : Délétion

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique

EGIL : European groups for the immunologiques caractérisations of leukemias

EPO : Erythropoïétine

ETO : Twenty Eight One

FAB : Franco-américano-britannique

Fl : Fémlolitre

FISH : Fluorescence in situ hybridization

FT : Facteur de transcription

G : Grossissement

GB : Globules blancs

Hb : Hémoglobine

HLA : Human leukocyte antigen

HTLV-1 : Human T-cell leukemia/Lymphoma virus type 1

HPM : Hépatomégalie

inv : Inversion

LA : Leucémie aigue

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

# Liste des des figures

## Liste des Graphiques

Figure 1 : Répartition des patients en fonction du sexe

Figure 2 : Répartition des enfants en fonction du sexe

Figure 3 : Répartition des adultes en fonction du sexe

Figure 4 : Répartition des cas en fonction de l'âge

Figure 5 : Répartition selon les tranches d'âges

Figure 6 : Répartition selon la provenance

Figure 7 : Syndrome d'insuffisance médullaire

Figure 8 : Différents aspects des syndromes tumoral en fonction de l'âge

Figure 9 : Type d'anémie selon l'âge

Figure 10 : Leucocytes en fonction de l'âge

Figure 11 : Plaquettes en fonction de l'âge

Figure 12 : Répartition des cas en fonction du type de LA

Figure 13: Types de LA tout âge confondu

Figure 14 : Types des LA chez l'enfant

Figure 15 : Types de LA chez l'adulte

Figure 16: Représentation de l'hématopoïèse physiologique et des différents lignages

Figure 17: Modèles de leucémogénèse

Figure 18 : Différents aspects de blastes circulants

Figure 19 : Leucémie aiguë myéloïde

Figure 20 : Leucémie aiguë monoblastique

Figure 21 : Exemple d'une réaction nettement positive (MPO) au cours d'une LAM

Figure 22 : Exemple de faible positivité de la cytochimie de la MPO

Figure 23 : Cytochimie des estérases

Figure 24 : LAL de type 1 selon FAB

Figure 25 : LAL de type 2 selon FAB chez une femme de 59 ans

Figure 26 : LAL de type 3 selon FAB (Burkitt)

Figure 27 : LAM de type indifférencié (FAB-LAM 0)

Figure 28 : Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM1-FAB)

Figure 29 : LAM2 selon FAB

Figure 30 : LAM3-FAB

Figure 31 : LAM4-FAB

Figure 32 : LAM5 (monoblastique)

Figure 33 : Leucémie aiguë myéloïde de type érythroleucémie (LAM6 selon FAB)

Figure 34 : Leucémie aiguë myéloïde de type mégacaryoblastique (LAM7 selon FAB)

## **Liste des tableaux**

Tableau I : Répartition des effectifs selon les classes de LA

Tableau II : Score d'identification de la lignée en cause

Tableau III : Classification OMS 2008 Leucémies aiguës myéloïdes et proliférations immatures apparentées

Tableau IV : Classification OMS 2008 Néoplasies à précurseurs lymphoïdes

Tableau V: Classification OMS 2008 Leucémies aiguës de lignée ambiguë

Tableau VI : Leucémie aiguë de phénotype mixte

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

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

Tableau IX : Cytologie LAL, classification « FAB »

Tableau X : Cytologie LAM, classification « FAB »

Tableau XI : Comparaison selon l'âge moyen dans notre série et les autres séries.

Tableau XII: Comparaison des résultats des examens biologiques.

Tableau XIII : Comparaison des fréquences des LAM et LAL.

Tableau XIV : Comparaison des fréquences des différents sous types de LAL

Tableau XV : Comparaison des fréquences des différents sous types de LAM

## **Sommaire**

I. Introduction .....	9
II. Matériel et méthodes .....	11
A. Matériels.....	11
1. Type et période d'étude.....	11
2. Collecte des données .....	11
3. Critères d'inclusion .....	11
4. Critères d'exclusion.....	11
5. Saisie et analyse des données .....	11
B. Méthodes .....	12
III. Résultats.....	13
1. Aspects épidémiologiques.....	13
2. Aspects cliniques.....	18
2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire .....	18
2.2. Syndrome tumoral .....	19
3. Etude hématologiques .....	21
3.1. Hémogramme .....	21
3.2. Myélogramme.....	24
3.3. Immunophénotypage .....	24
IV. Rappels théoriques.....	29
1. Hématopoïèse physiologique .....	29
2. Leucémogénèse .....	30
3. Aspects cliniques des leucémies aiguës .....	32
3.1. Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse .....	32
3.2. Syndrome tumoral .....	34
4. Explorations biologiques.....	37
4.1. Examens biologiques à visée diagnostic.....	37

4.2. Bilan d'extension .....	45
4.3. Le bilan de retentissement .....	45
5. Classifications .....	46
5.1. Classification de l'OMS .....	46
5.2. Classification « E G I L » .....	52
5.3. Classification FAB (French-American-British) .....	53
V. DISCUSSION .....	62
1. Aspects épidémiologiques .....	62
1.1. Répartition selon le sexe .....	62
1.2. Répartition selon l'âge .....	62
1.3. Niveau socioéconomique .....	64
1.4. Origine géographique .....	64
2. Cliniques .....	64
3. Etude hématologique .....	67
3.1. Hémogramme .....	67
3.2. Medullogramme .....	68
3.3. Immunophénotypage des blastes .....	68
3.4. Classification .....	69
VI. Conclusion .....	73
VII. RESUME .....	74
VIII. BIBLIOGRAPHIE .....	76

## **I. Introduction**

La leucémie aiguë (LA) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques immatures : dont le processus de maturation est bloqué au stade de « blaste » [1]. Il en résulte une 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 mature[2].

Elle représente un groupe hétérogène de maladies différant par leur présentation clinique, leur origine cellulaire et par les mécanismes moléculaires impliqués dans leur pathogénèse. 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. [3 ,4].

On distingue en fonction de la lignée atteinte et selon la classification Franco américano-britannique (FAB)[5] :

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (80 à 85% des cas de L.A de l'enfant et 15 à 20% des cas de LA de l'adulte)
- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (15 à 20% des cas de L.A de l'enfant et 80 à 85% des cas de LA de l'adulte)
- Exceptionnellement, les cellules malignes peuvent exprimer les marqueurs des deux lignées : il s'agit des LA bi-phénotypiques.

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 médecin biologiste de premier recours reste importante notamment pour ce qui concerne le diagnostic, la surveillance pendant le traitement puis le suivi après la rémission [6].

Ce travail a pour objectifs :

- La description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, cytologiques, immunophénotypiques et évolutifs des cas de leucémies aiguës colligés au Laboratoire d'Hématologie du CHU Hassan II sur une période de Trois ans et demi (3,5 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.

## **II. Matériel et méthodes :**

### **A. Matériels**

#### **1. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique des leucémies aigues, menée au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 3.5 ans, s'étalant de Janvier 2015 à Juin 2018.

#### **2. Collecte des données**

Les données des patients : épidémiologiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des fiches d'envois des prélèvements, le registre informatique de notre service et le dossier informatique du patient.

#### **3. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus les patients des deux sexes et quelque soit l'âge, atteints de leucémies aiguës confirmées au myélogramme et à l'immunophénotypage.

#### **4. Critères d'exclusion**

Les patients dont les dossiers est incomplets.

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

Nous avons rempli les fiches des patients qui sont ensuite informatisées sur le Logiciel Microsoft Excel 2016. L'exploitation statistique a été réalisée également sur le même support : IBM –SPSS version 20.

## **B. Méthodes**

### **1. Phase pré- analytique**

- Les échantillons primaires sont obtenus par :
  - Ponction veineuse sur des tubes EDTA (acide éthylène diamine tétracétique tripotassique). Pour la réalisation d'un hémogramme et des frottis sanguins.
  - Ponction de la moelle osseuse pratiquée chez l'adulte au niveau du sternum et au niveau de l'épine iliaque postérieure chez l'enfant avec étalement immédiat sur des lames.
  - Sang médullaire ou sang veineux sur tube EDTA pour l'immunophénotypage.
- Les frottis sanguins et médullaires sont colorés au May-Grünwald-Giemsa(MGG).

### **2. Phase analytique**

L'hémogramme est réalisé à l'aide des automates Sysmex® (XE2000 et XT1800). L'immunophénotypage est réalisé à l'aide d'un cytomètre en flux FC 500 (Beckman) (Figure2) qui possède un large panel d'anticorps monoclonaux appartenant aux différentes lignées hématopoïétiques: lignée lymphoïde T (anti-CD2, CD3, CD3c, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56), lignée lymphoïde B (anti-CD19, CD20, CD22, CD22c, CD79a), lignée myéloïde (anti MPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD65, CD117), lignée érythroïde (anti-glycophorine A) et les marqueurs des cellules souches( anti-HLA Dr, CD10, CD34). Le seuil de positivité est fixé à 20% pour les marqueurs membranaires et pour les marqueurs cytoplasmiques est considéré positif lorsqu'il est présent sur au moins 10% des cellules étudiées.

### III. Résultats

#### 1. Aspects épidémiologiques

Notre étude comporte 165 cas de leucémie aigues.

##### 1.1. Répartition selon le sexe (Figure 1)

- La population analysée a montré une prédominance masculine pour la totalité des cas.
- Quatre vingt douze de nos patients sont de sexe masculin et 73 de sexe féminin soit respectivement 55.8% et 44.2 % des cas. Le sex-ratio H/F est de 1,27.
- Le sex-ratio H/F des cas de LAM confondus est de 1,3 contre 1,2 pour les LAL
- Cinquante trois enfants sont de sexe masculin soit 57 % et 40 enfants sont de sexe féminin soit 43 % avec un sex-ratio H/F de 1,3.
- Alors que 39 adultes sont de sexe masculin soit 54.8 %. et 33 sont de sexe féminin soit 45.2 % avec un sex-ratio H/F de 1,14.

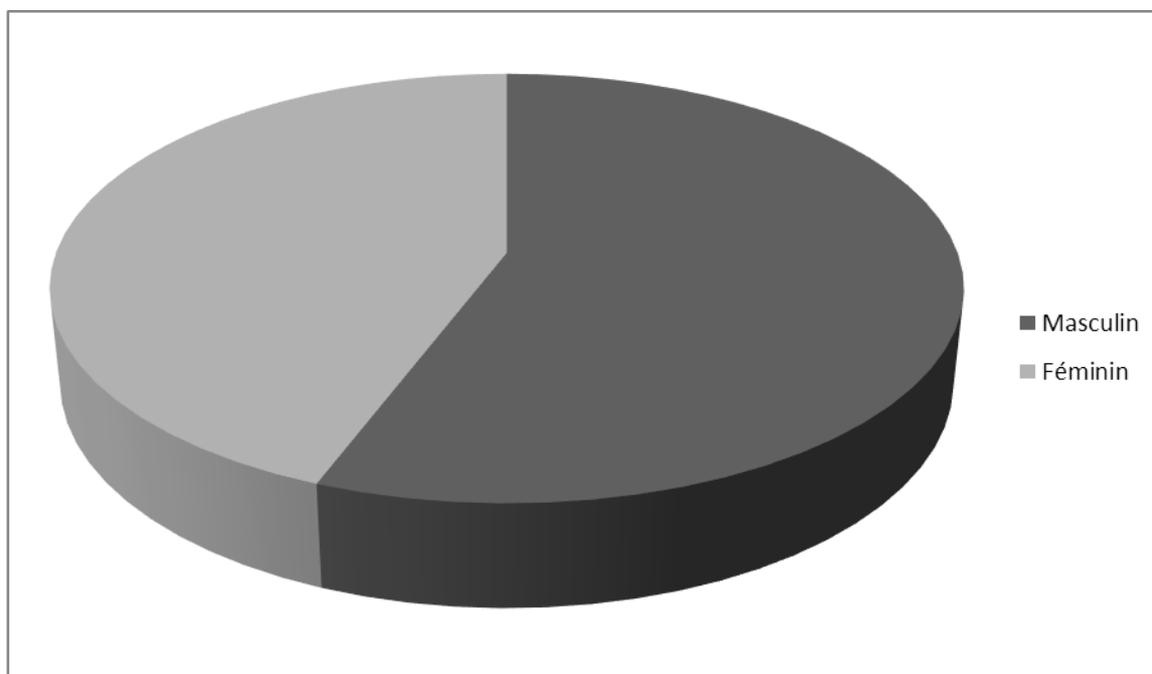
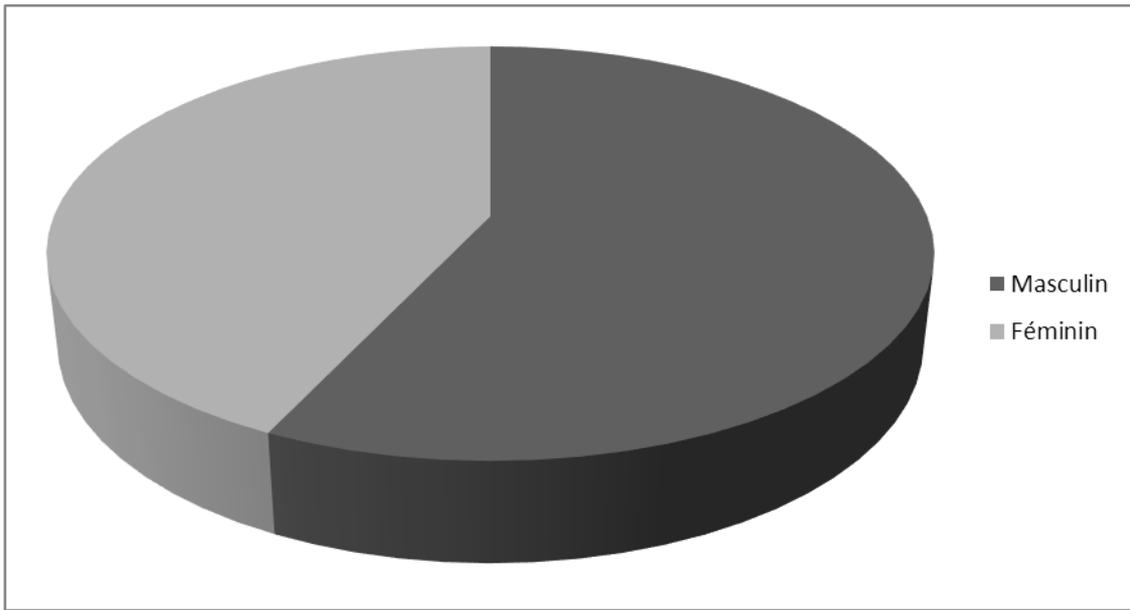


Figure 1 : Répartition selon le sexe



**Figure 2 : Répartition de sexe chez les enfants**



**Figure 3 : Répartition de sexe chez les adultes**

## 1.2. Répartition selon l'âge

Dans notre série, l'âge va de 6 mois à 84 ans avec un âge moyen de 23,4 ans (Figure3).

- Quarante vingt treize patients sont des enfants âgés entre 6 mois et 15 ans (soit 56 %), avec un âge moyen de 7,4 ans.
- Soixante douze patients sont des adultes avec des extrêmes d'âge allant de 16 ans à 84ans soit 44 %, et un âge moyen de 43,8 ans.
- L'âge moyen des LAL confondus est de 12,7ans. Les enfants représentent 78 %(70 cas) des LAL.
- L'âge moyen des LAM confondus est de 33 ans. Les adultes représentent 66 % (39 cas) des LAM.

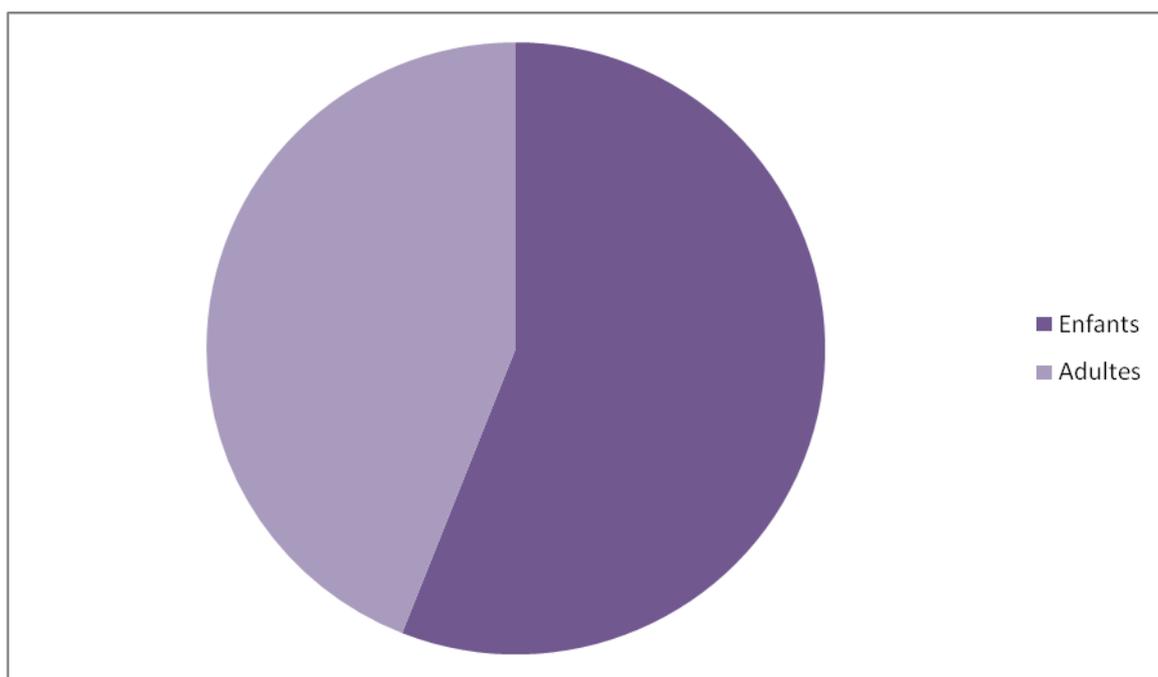
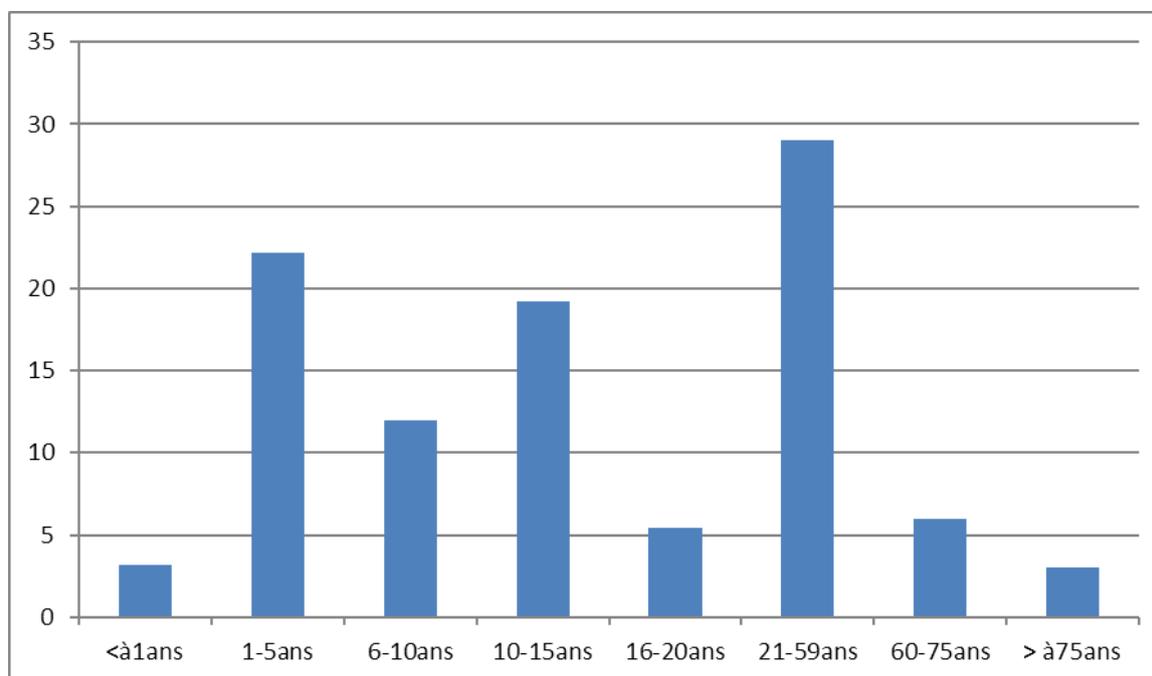


Figure 4: Répartition de notre population d'étude selon l'âge

Répartition des tranches d'âges (Figure 5)

- Trois patients ont un âge inférieur à 1 an soit 3 % des enfants et 1,82 % des cas.
- trente sept patients ont un âge compris entre 1 an et 5 ans soit 40 % des enfants et 22,2 % de l'ensemble des cas.
- vingt patients ont un âge compris entre 6 ans et 10 ans soit 21,2 % des enfants et 12% de la population d'étude.
- Trente deux patients ont un âge compris entre 10 ans et 15 ans soit 34 ,8% des enfants et 19,2% de toute la série. Neufs patients ont un âge compris entre 16 ans et 20 ans soit 12.5 % des adultes et 5.4%.
- Quarante huit patients ont un âge compris entre 21 ans et 59 ans soit 66.6% des adultes et 29%.
- Dix patients ont un âge compris entre 60 ans et 75 ans soit 13.8% des adultes et 6 %.
- Cinq patients ont un âge supérieur à 75 ans soit 6.9% des adultes et 3 %.



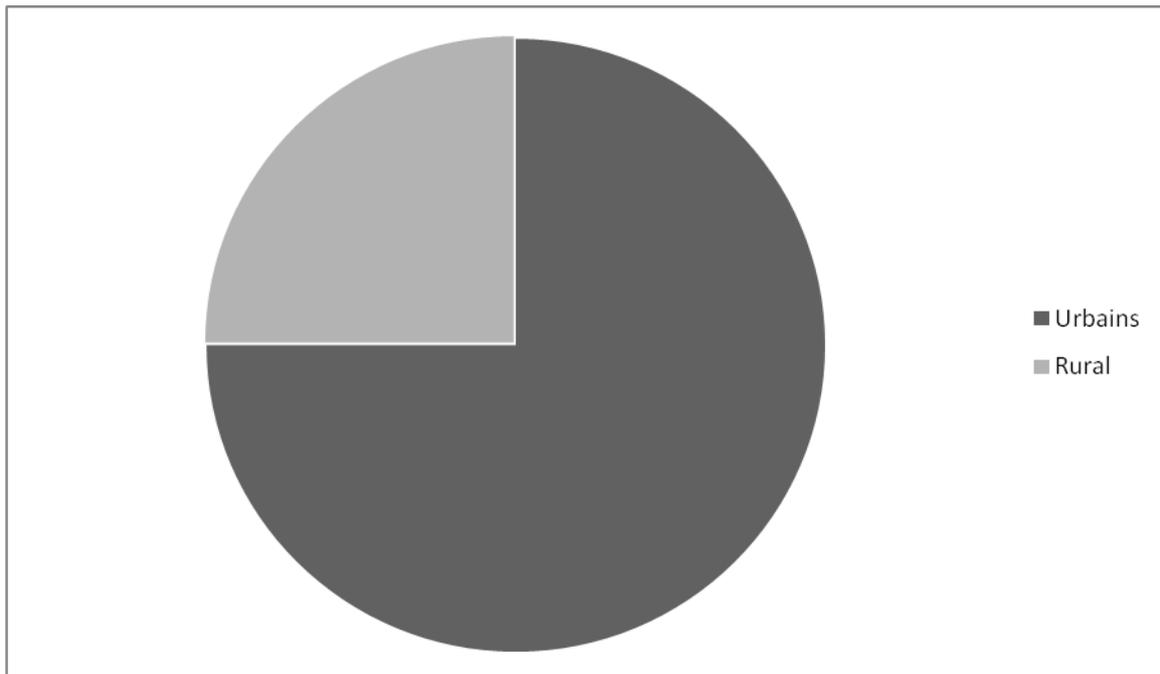
**Figure 5: Répartition selon les tranches d'âges**

### **1.3. Répartition selon le niveau socio-économique**

Dans notre population 136 cas sont de faible niveau économique (82%), 17 cas (10%) sont des mutuellistes et 11 cas (8%) n'ont pas de prise en charge.

### **1.4. Répartition selon la provenance**

Chez les 140 malades qui ont une précision de provenance 75% sont d'origine urbain et 25% d'origine rural (figure9).



**Figure 6 : Répartition selon la provenance**

## 2. Aspects cliniques

### 2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire (Figure 7)

#### a. Syndrome anémique :

Dans 95,7% (soit 158) de la population présentent un syndrome anémique.

#### b. Syndrome hémorragique

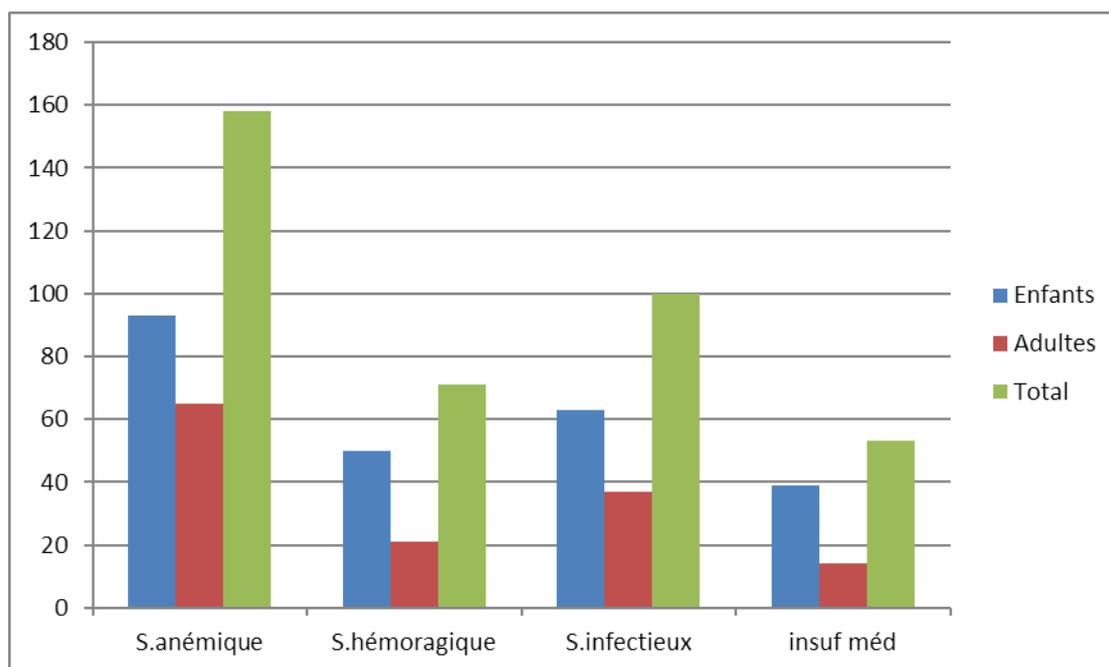
Observé chez 50 enfants et 21 adultes, soit 43 % des cas.

#### c. Syndrome infectieux :

Soixante trois enfants et 37 adultes présentent un syndrome infectieux, soit 60.6 % des cas.

#### d. Insuffisance médullaire :

Les trois signes sont présents chez 32.1 % des cas (39 enfants et 14 adultes).



**Figure 7 : Répartition de Syndrome d'insuffisance médullaire**

**2.2. Syndrome tumoral (Figure 8) :**

**a. Adénopathies périphériques**

Elles sont présentes dans 62.4 % des cas (71 enfants et 32 adultes), dont 72 cas de LAL (soit 81 % des cas de LAL) et 22 cas de LAM (soit 36.6 %).

**b. Splénomégalie**

Elle est présente dans 46% des cas (30enfants et 47adultes), soit 60 % des cas de LAL et 50 % des cas de LAM.

**c. Hépatomégalie**

Elle est présente chez 45 enfants et 9 adultes, soit dans 32 % des cas. La répartition selon le type de LA faisait ressortir 56 % parmi les cas de LAM et 48 % parmi les cas de LAL.

**d. Signes osseuses**

L'atteinte osseuse est objectivée chez 30 patients soit 18% des cas : Vingt deux enfants et 8 adultes.

**e. Signes neurologiques**

Quatorze enfants et 4 adultes soit 11% des cas présentent des signes neurologiques à types de syndrome méningé, paralysie faciale et troubles du comportement.

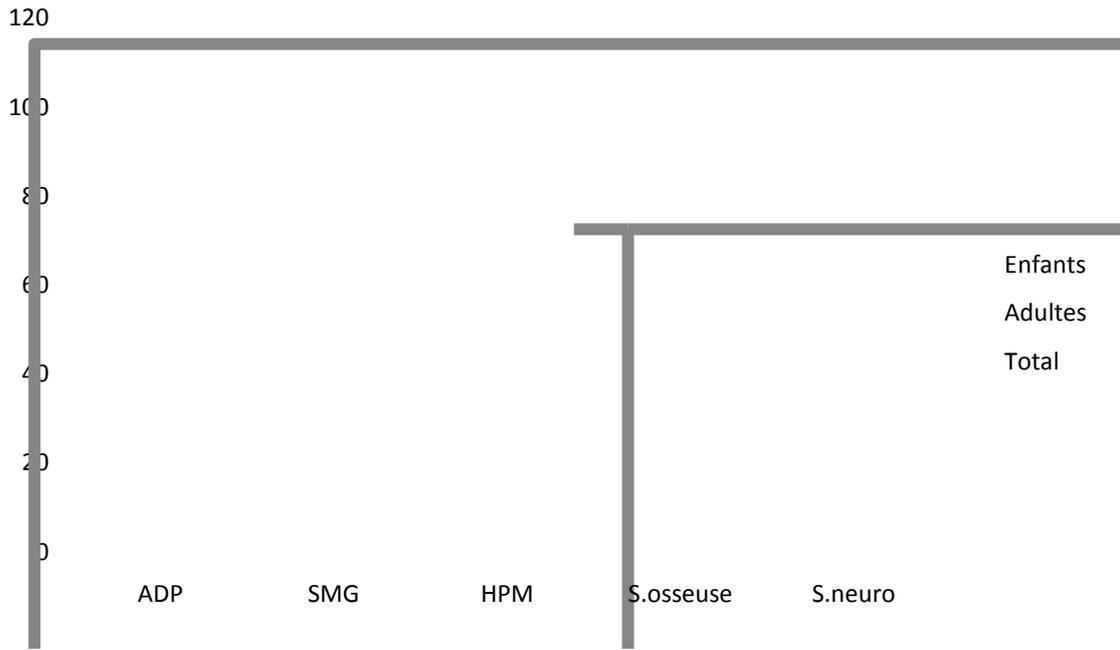


Figure 8 : Différents aspects des syndromes tumoral selon l'âge.

### **3. Etude hématologiques**

#### **3.1. Hémogramme**

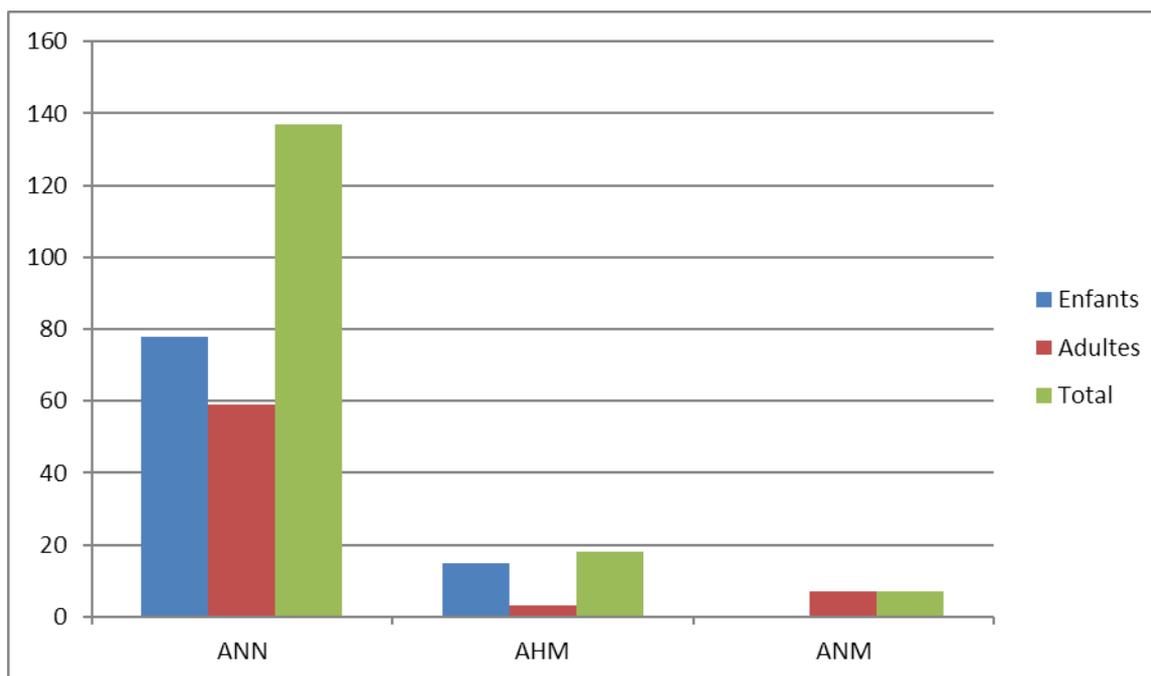
##### **3.1.1. Numération formule sanguine**

###### **a. Lignée érythrocytaire**

- ✓ Le taux d'hémoglobine varie entre 3,1 g/dl et 14,9 g/dl avec une moyenne de 7,34 g/dl.
- ✓ Les valeurs du VGM varient entre 62 et 117 fl.
- ✓ La TCMH varie entre 20 et 34 pg.
- ✓ Et les réticulocytes est compris entre 4 100 et 45 000/mm<sup>3</sup>.

Nous avons noté :

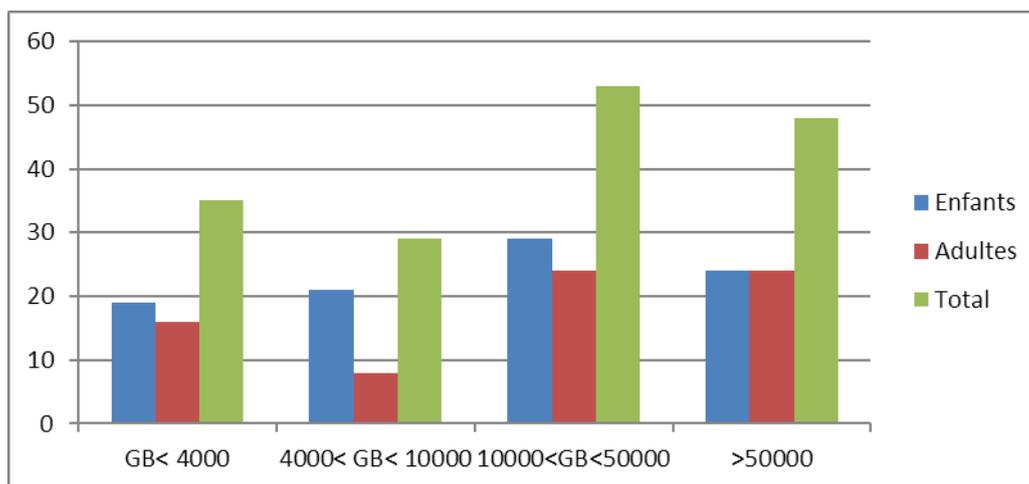
- 78 enfants et 59 adultes ont une anémie normochrome normocytaire arégénérative (soit 80 % des cas) (Figure 9).
- 15 enfants et 3 adultes ont une anémie hypochrome microcytaire arégénérative (soit 10.9 % des cas).
- 7adultes ont une anémie normochrome macrocytaire arégénérative (soit 4.2 % des cas).



**Figure 9 : Type d'anémie selon l'âge**

**b. Leucocytes**

- Les GB varient entre 800 et 475 000 éléments/mm<sup>3</sup>.
- 19 enfants et 16 adultes ont une leucopénie (soit 21,2 % des cas).
- 21 enfant et 8 adulte seulement ont des GB compris entre 4000 < GB < 10 000 éléments/mm<sup>3</sup> (soit 17,6 % des cas).
- 29 enfants et 24 adultes ont une hyperleucocytose avec des GB compris entre 10 000 et 50 000 éléments/mm<sup>3</sup> (soit 32.1 % des cas).
- 24 enfant et 24 adultes ont une hyperleucocytose majeure avec des GB > 50 000 éléments/mm<sup>3</sup> soit 29.1 % des cas (Figure 10).

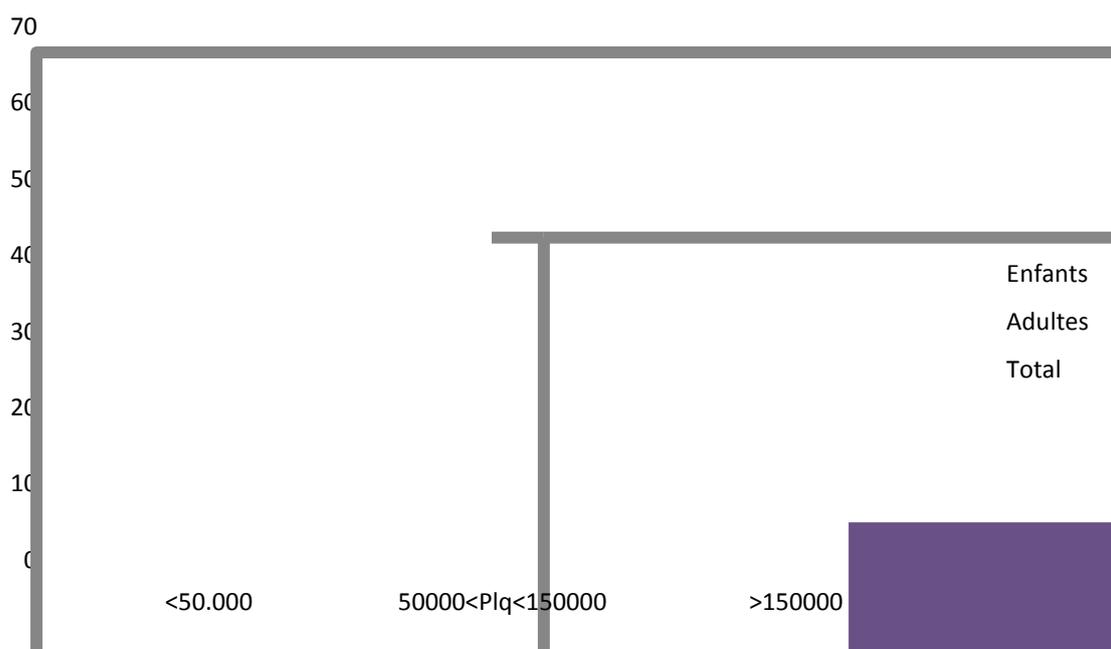


**Figure 10 : Leucocytes en fonction de l'âge**

**c. Plaquettes**

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

- 60 enfant et 34 adultes ont une thrombopénie majeure avec des plaquettes < 50 000 éléments/mm<sup>3</sup> (58 % des cas).
- 27 enfants et 23 adultes ont des plaquettes compris entre 50 000 et 150 000 éléments/ mm<sup>3</sup> (soit 34 % des cas).
- 6 enfant et 5 adultes ont des plaquettes >150 000 éléments/ mm<sup>3</sup> (soit 8 % des cas)(Figure 11).



**Figure 11 : Plaquettes en fonction de l'âge**

### **3.1.2. Frottis sanguin**

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

Le taux de blastes circulants variait entre 0 % et 97 % avec une moyenne de 46%.

### **3.2. Myélogramme**

#### ➤ Taux de blastes médullaires

- Chez les enfants les taux de blastes variaient entre 40 % et 96 % avec une moyenne de 70%.
- Chez les adultes les taux de blastes variaient entre 28 % et 90 % avec une moyenne de 62%.
- Le taux de blaste pour les LAL est de 73 % contre 54 % pour les LAM.

#### ➤ Cytochimie de la MPO

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

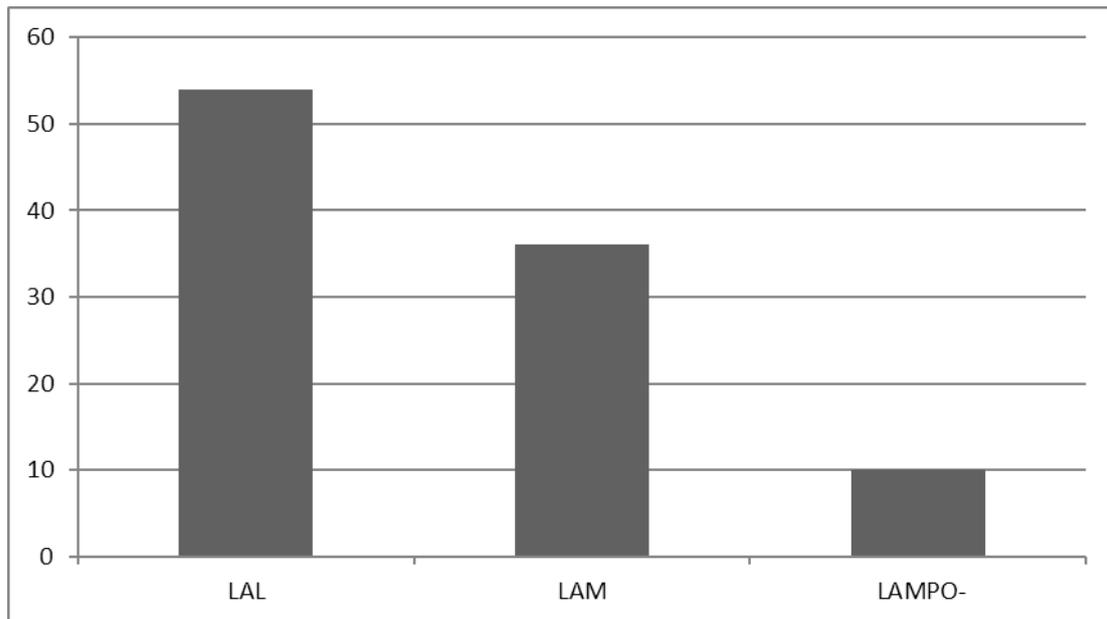
La réaction est positive dans 56 cas, soit 34 % des cas, alors que dans 66 % la MPO est négative soit un total de 109 cas.

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 56 des cas (soit 34%) et dans 109 des cas soit 66% des cas est considérés comme une LA à MPO négative avec demande d'un immunophénotypage.

### **3.3. Immunophénotypage**

L'immunophénotypage a été réalisé chez tous nos patients et a permis de classer 154 cas soit 93% des cas : 90 cas des LAL(70cas chez l'enfant et 20 cas chez l'adulte) , 60 cas(39cas chez l'adulte et 21 cas chez l'enfants) des LAM , 3 cas biphénotypiques(un enfant et 2 adultes) et -un enfant triphénotypique.

- Profil triphénotypique : CD20,CD79a, CD22, Igms, CD3, CD5, CD7, CD13, CD117, MPO
- Les 3 profils biphénotypiques :
  - CD20,CD79a ,CD22,CD33,CD117 ,MPO,CD65 ,CD15
  - CD19,CD79a ,CD20,CD117,MPO,CD65,CD14
  - CD3 ,CD5,CD7,CD13 ,CD117,MPO,CD65
  - Le LAL est le type de LA le plus fréquent, elle représentait 54% des cas (figure 12).



**Figure 12: Répartition des cas en fonction du type de LA**

**Tableau I : Répartition des effectifs selon les classes de LA.**

	Enfant	Adultes	Total
LALB	45cas soit 48%	8cas soit 11%	53cas soit 32%
LALT	15 cas soit 16%	10cas soit 13,8%	25cas soit 15%
LALBurkitt	10 cas soit10%	2cas soit 2,7%	12cas soit 7%
LAM0	2 cas soit 1,2%	-	2cas soit 1,2%
LAM1	9cas soit 9,6%	12cas soit 16,6%	21cassoit 12%
LAM2	3cas soit 1,8%	12cas soit 16,6%	15cas soit 9%
LAM3	1cas soit 0,6%	3cas soit 4%	4cas soit 2,4%
LAM4	4cas soit 4,3%	11cas soit 15%	15cas soit 9%
LAM5	1cas soit 1%	1cas soit 1,3%	2cas soit 1,2%
LAM7	1cas soit 1%	-	1cas soit 0,6%
LABI	1cas soit 1%	2cas soit 2,7%	3cas soit 1,8%
LATRI	1 cas soit 1%	-	1cas soit 0,6%
Lad	-	11cas soit15%	11cas soit 6,6%

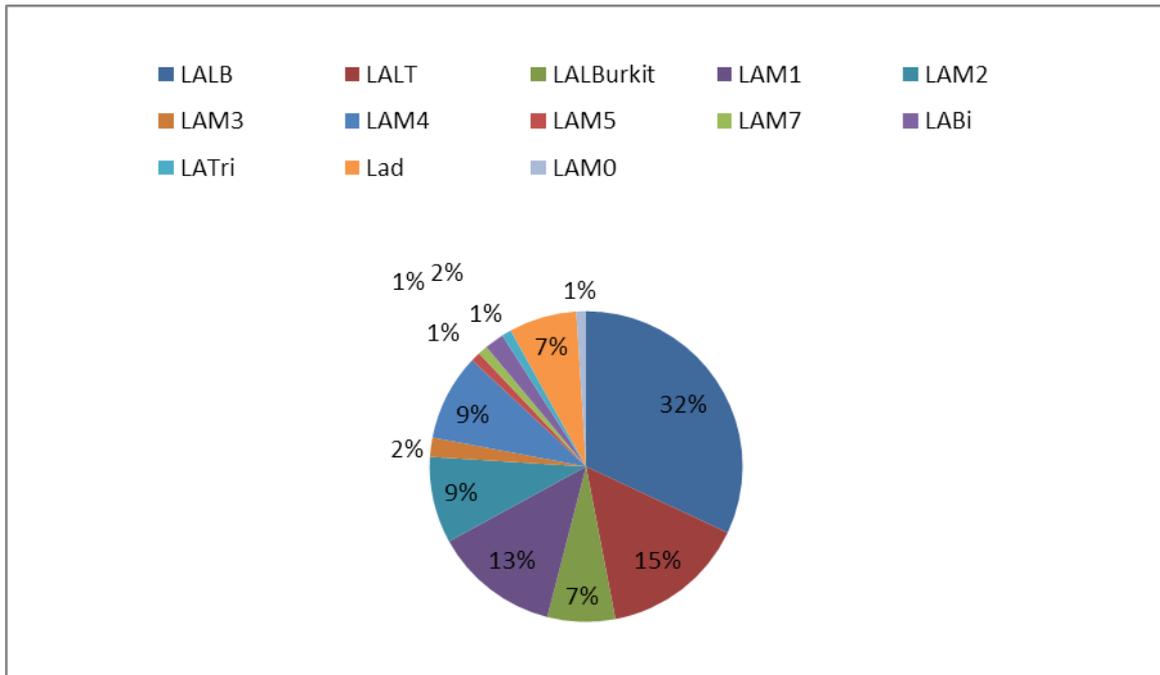


Figure 13: Types de LA tout âge confond

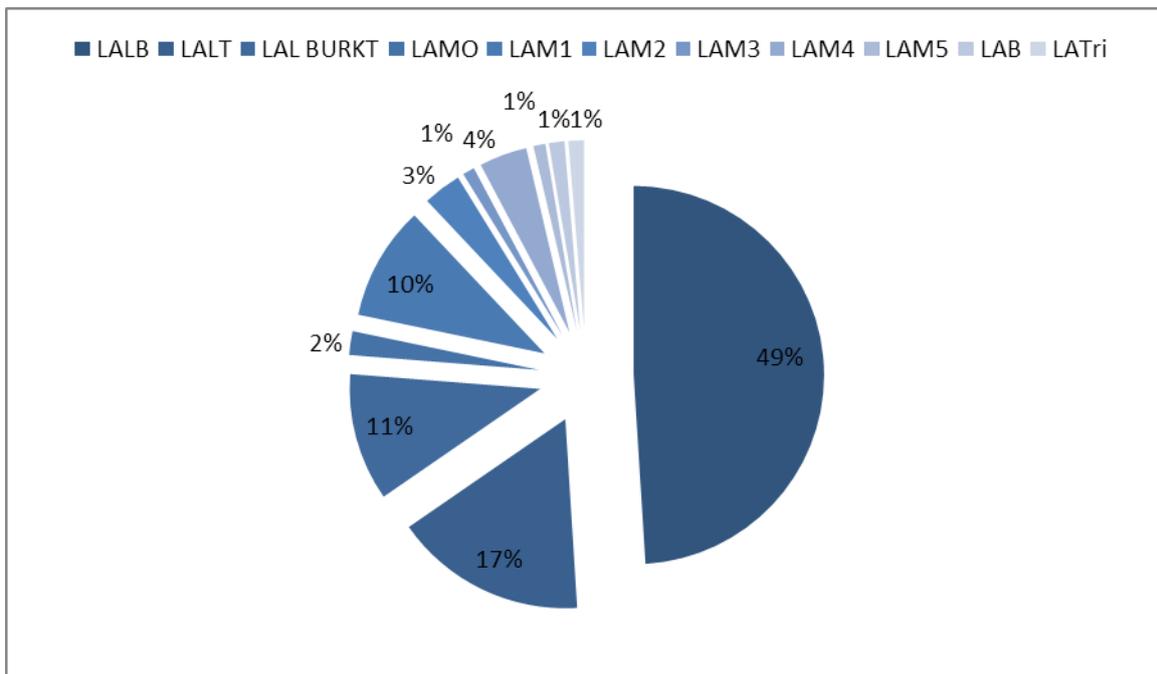


Figure 14 : Types des LA chez l'enfant

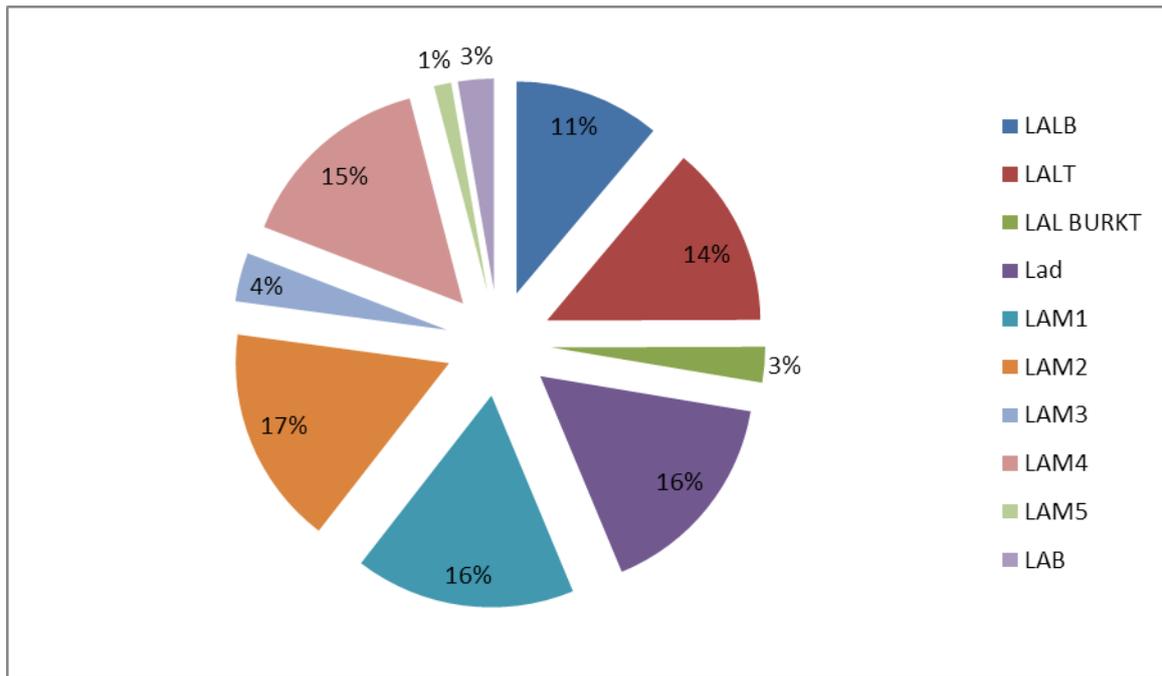


Figure 15: Types de LA chez l'adulte

## **IV. Rappels théoriques**

### **1. Hématopoïèse physiologique [7,8]**

L'hématopoïèse est un processus physiologique 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.

L'hématopoïèse est assurée par un pool rare de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dites multipotentes, 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 20).

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 (progénitures 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 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[ 9].

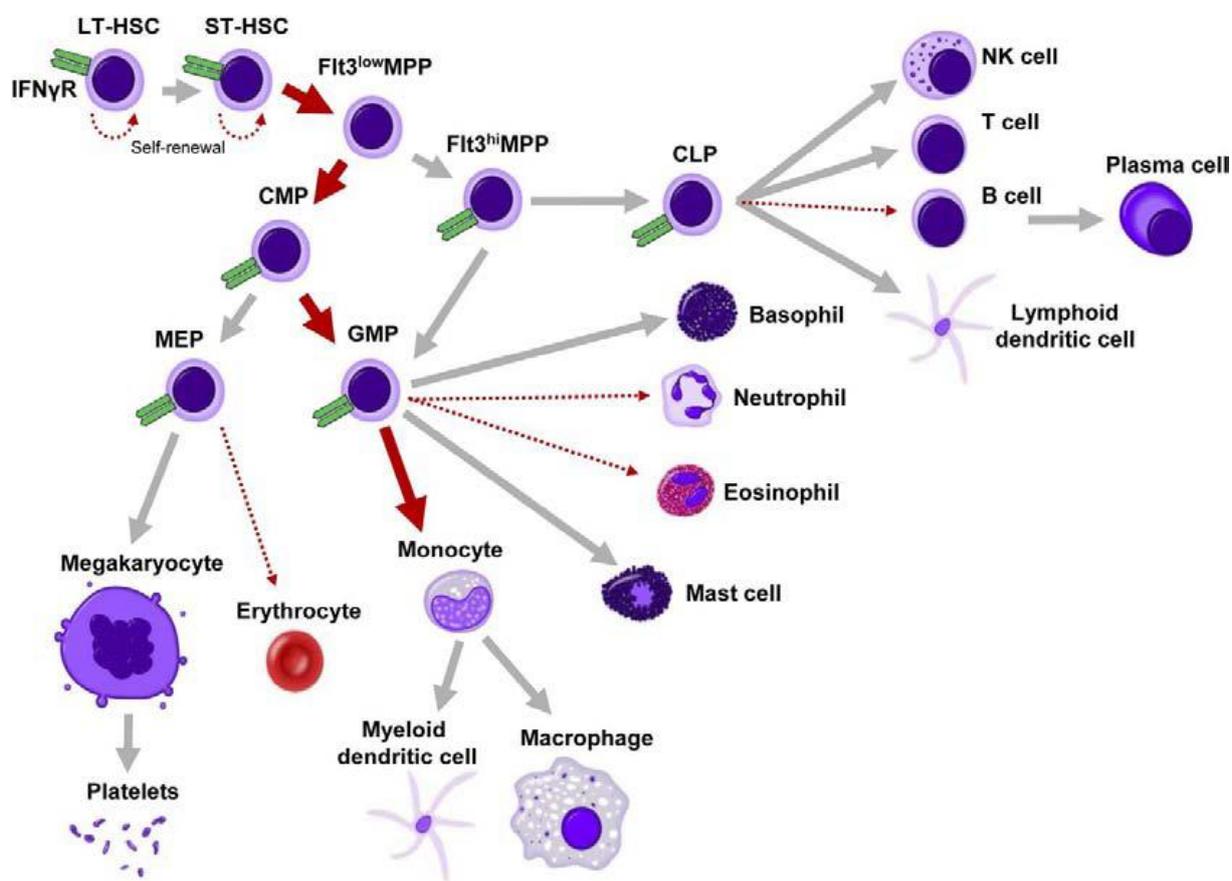


Figure 16 : Représentation de l'hématopoïèse physiologique et des différents lignages [10]

## 2. Leucémogénèse

Au cours de la leucémie aigüe, 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 aigüe [11].

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 [12].

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[13].

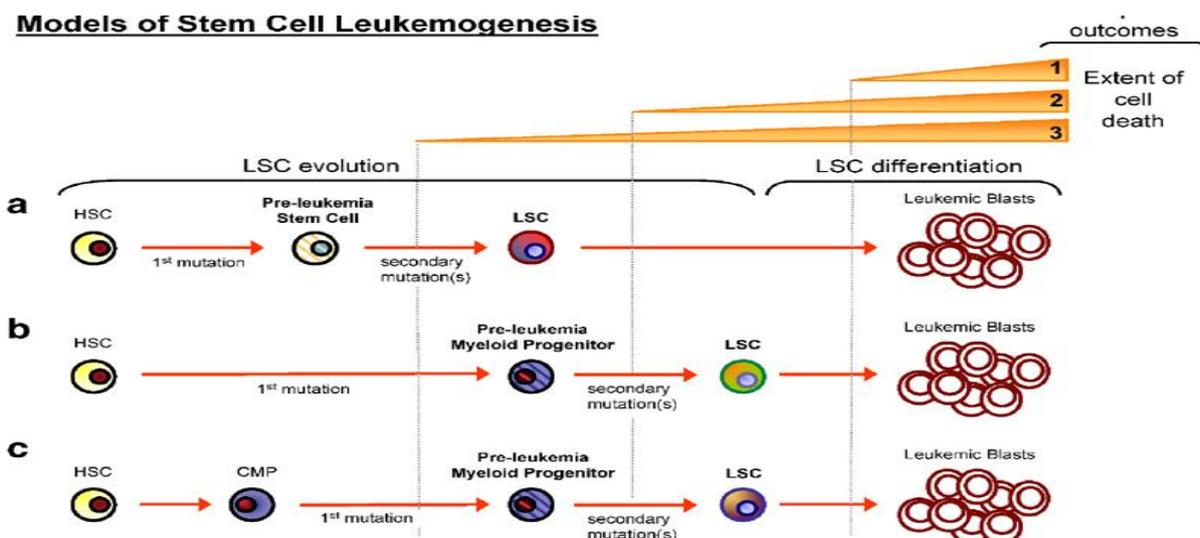
Par la suite et grâce aux technologies de plus en plus fines de l'étude du génome, il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies présentes dans le génome de cellules leucémiques et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogénèse [14,15].

**a. Leucémogénèse dans 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, une phosphatase « calcium dépendante », dans l'apparition des LAL-T [15].

**b. Leucémogénèse dans 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 (Figure21) [16].



**Figure 17: Modèles de leucémogénèse [17]**

- 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-renouveau, puis la survenue d'anomalies secondaires conduisant à la naissance d'une CSL[18].

### **3. Aspects cliniques des leucémies aigües**

La leucémie aigüe 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, il peut être asymptomatique et passer inaperçu [19,20].

#### **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 [21] :

- 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 [22].

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. 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 [23].

### **3.2. 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[24].

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

##### ▪ 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.

##### ▪ 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.

#### **b. Syndrome de leucostase**

Il est surtout l'apanage des LAM. Dans les formes hyperleucocytaires des LAM (en pratique pour des chiffres excédant 100.000/mm<sup>3</sup>) [23]. 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) [24].
- 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

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.

Le mécanisme causal inclut une expansion de l'espace intramédullaire ou un envahissement direct

du périoste par les cellules leucémiques [25].

- 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 [26]

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des leucémies aigues, il est de 40% pour les leucémies myéloïdes et de 25 % seulement pour les leucémies lymphoïdes [26].

- Atteintes gonadiques

- Elles sont classiquement décrites au cours des LAL de l'enfant, l'atteinte du testicule est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire [27].
- 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 [28].
- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural.
- Les localisations à l'oeil sont en général associées avec une localisation méningée, toutes ses parties peuvent être atteintes : Nerf optique, choroïde ou rétine [29].

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

L'hémogramme permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de 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 arégénérative ;
- 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.

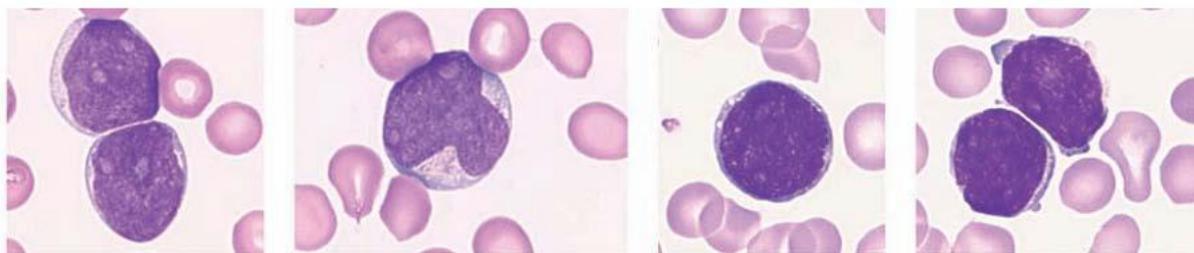
Et/ou des anomalies qualitatives : il s'agit d'alarmes de suspicion d'éléments inhabituels (myélémie, cellules lymphoïdes anormales, blastes) dont la présence constitue une indication formelle à examiner le frottis de sang [30].

#### b. Frottis sanguin

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 renfermant des granulations. Avec rapport nucléocytoplasmique souvent élevé, et un cytoplasme à peine visible dans certains cas. (Figure 18)[30].



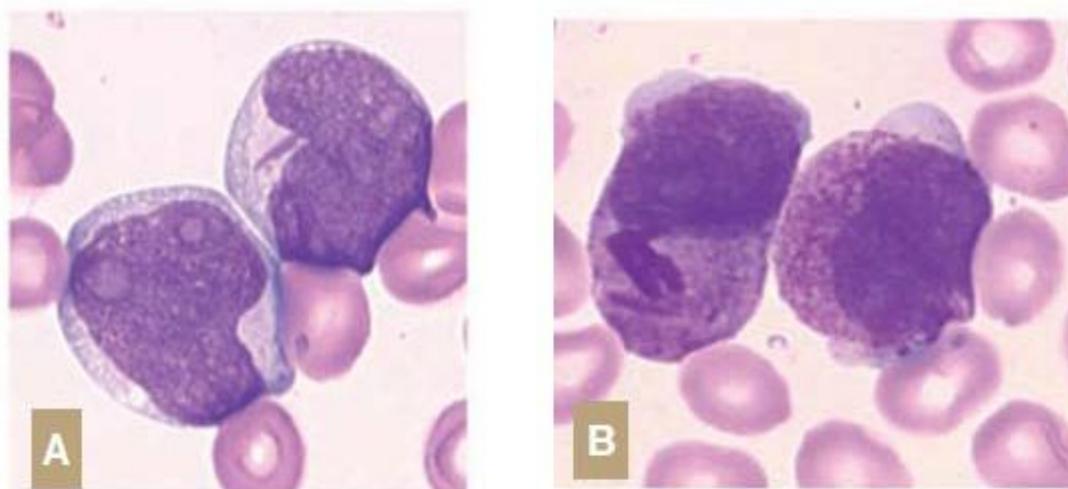
**Figure 18 : Différents aspects de blastes circulants**

- De porter un diagnostic de leucémie aigüe

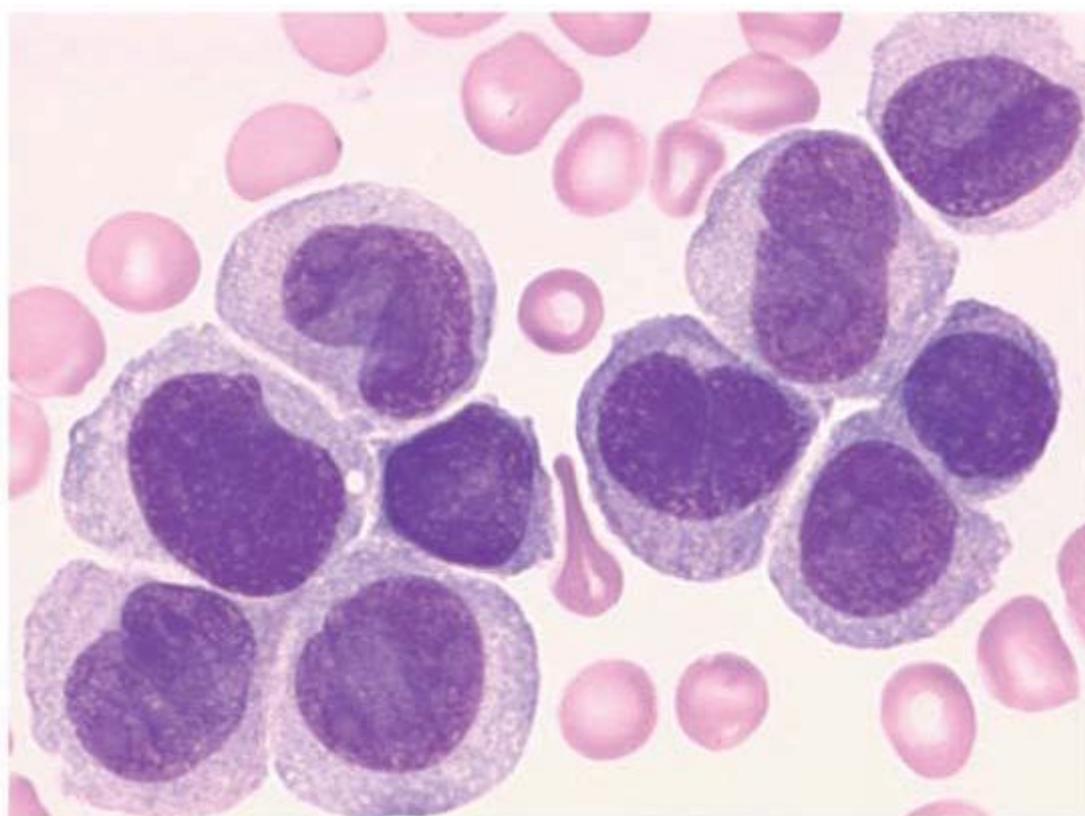
Deux éléments entrent en compte pour le diagnostic de LA : le pourcentage des blastes et leur aspect cytogique. Le plus souvent le diagnostic de LA est évident car on retrouve un pourcentage élevé de blastes dans le sang. Un décompte sur 200 éléments est préconisé. Selon l'OMS, un pourcentage  $\geq$  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 cytogique : la présence de granulations fait suspecter une origine myéloblastique, celle de corps d'Auer (figure 19.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 19.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 20) [30].



**Figure 19 : Leucémie aigüe myéloïde[30]**



**Figure 20: Leucémie aigüe monoblastique**

- Détecter des signes de dysmyélopoïèse associés

Il convient de rechercher des polynucléaires dégranulés et/ou au noyau hyposegmenté, 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

Le myélogramme est nécessaire pour :

- Confirmer le diagnostic de LA, lorsque l'examen du frottis de sang ne permet pas de le porter définitivement (pancytopénie sans ou avec de très rares cellules anormales circulantes sans signes de différenciation cytologique), 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). 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 [31].

- Sous-classer une leucémie aiguë myéloïde.
- Et effectuer des explorations complémentaires tels l'immunophénotypage et les études cytogénétique et moléculaire.

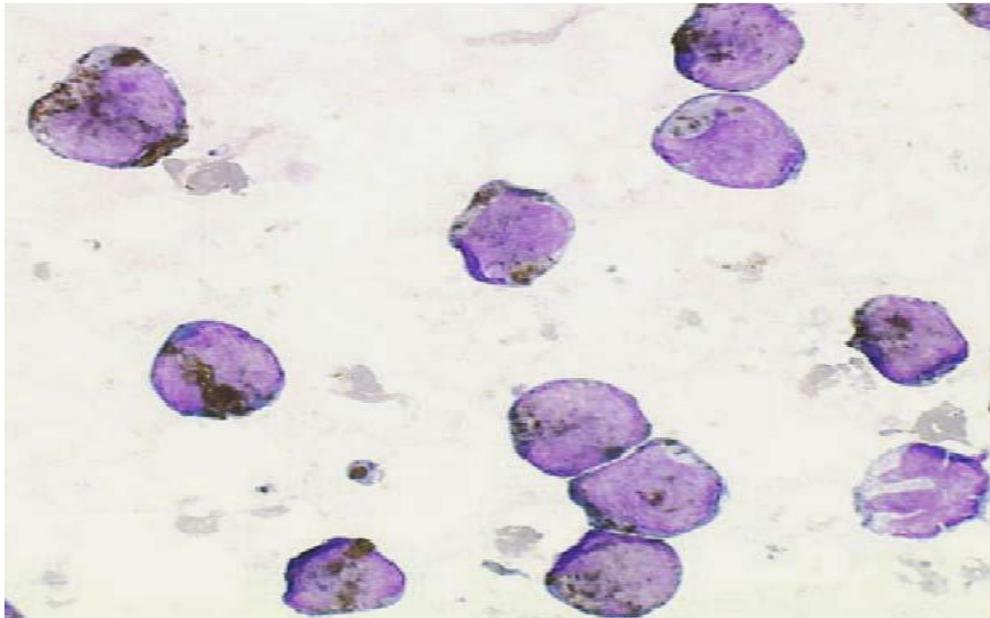
Il existe une blastose médullaire par définition supérieure à 30 % selon la classification de FAB (limite ramenée à 20 % dans la classification récente de l'OMS).

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.

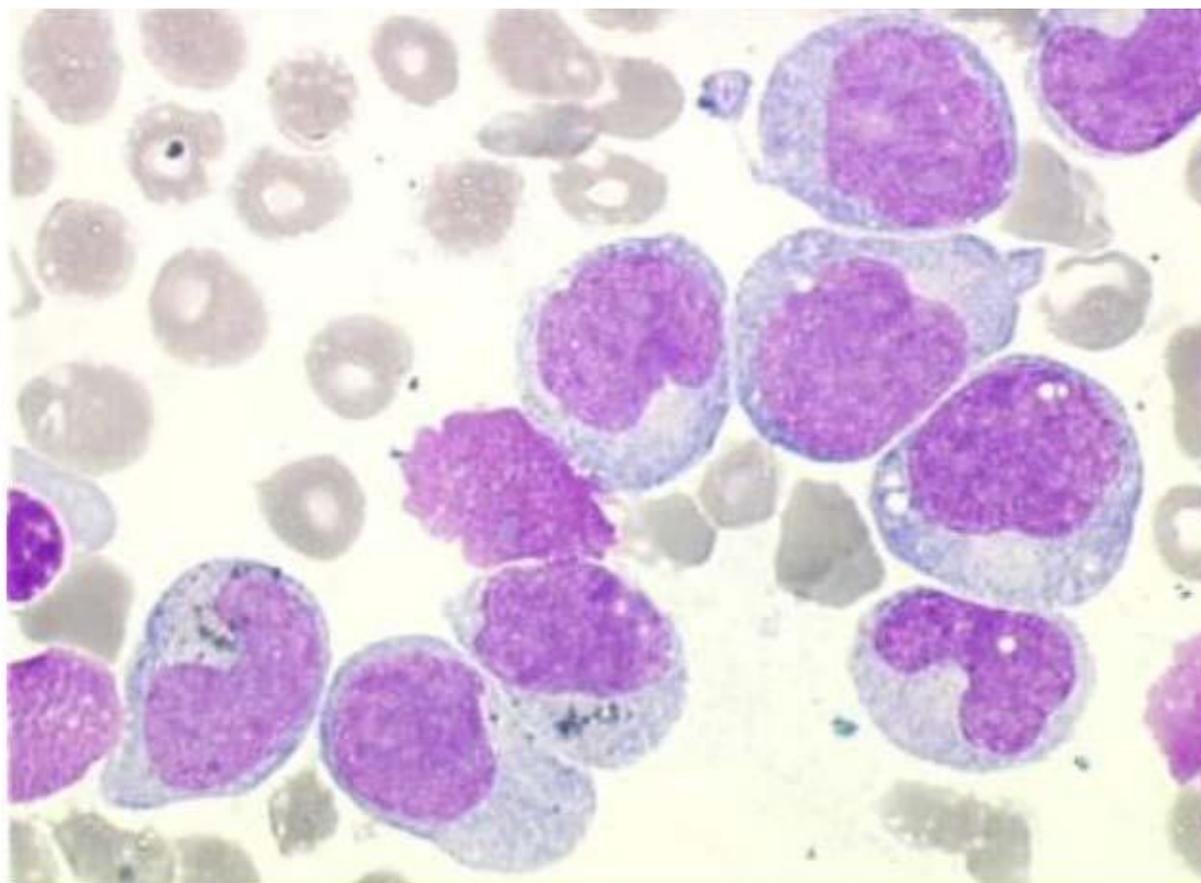
Les LAM se développent à partir de précurseurs myéloïdes, le plus souvent granulocytaires (LAM1, LAM2, LAM3), plus rarement monocytaires (LAM4, LAM5) et très rarement érythroblastiques (LAM6) ou mégacaryocytaires (LAM7). Les blastes sont habituellement granuleux, et présentent fréquemment une inclusion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

Certaines LA ont des caractères morphologiques et/ou immunologiques à la fois de LAL et LAM (LA biphénotypiques) [31.32].

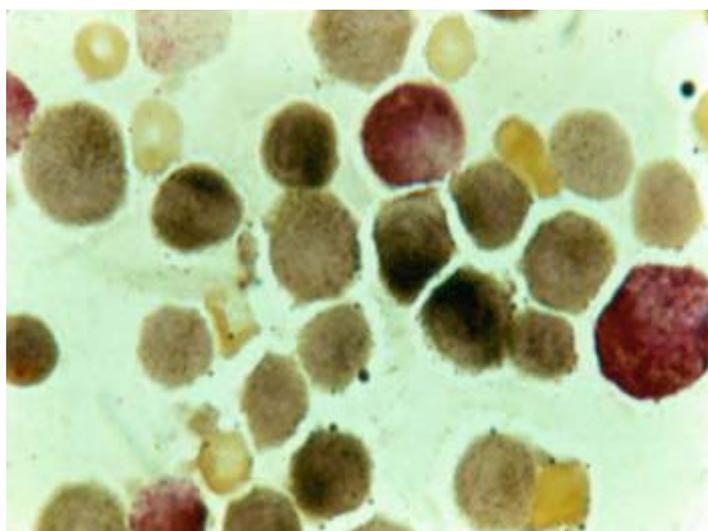


**Figure 21 : cytochimie de la MPO ( réaction nettement positive au cours d'une LAM).**

**Grains brun-noir et de façon plutôt focale dans les cellules [31].**



**Figure 22 : Faible positivité de la cytochimie de la MPO sous forme de quelques grains épars dans quelques blastes au cours d'une leucémie aigüe monoblastique [31].**



**Figure 23 : Cytochimie des estérases. Précipité brun-rouge (lignée monocyttaire) [31].**

➤ Biopsie ostéoméduillaire

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 (myélofibrose) [33].

• Immunophénotypage

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) [34]. 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[35] :

➤ 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 à 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 II : Score d'identification de la lignée en cause [36]**

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 aigue 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 [36].

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

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 :

- Dans 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 [35].
- 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 [35,36].

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

- Biologie Moléculaire des LA [35]

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.

Trente à quarante pour cent des leucémies aiguës présentent une translocation équilibrée 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.

#### **4.2. Bilan d'extension [37]**

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 [35,36]**

- 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'hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphatémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse [36].

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 aigues 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 [37,38]**

La classification des leucémies aigues (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 [38]**

- Leucémies aiguës myéloïdes (Tableau III)
- 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) , LA myélomonocytaire avec éosinophilie à une inv.
- 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 Coopérative 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 III : Classification OMS 2008 Leucémies aiguës myéloïdes et proliférations immatures apparentées[38].**

<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); PML-RARA
<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 IV)[38]

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 IV). Parmi ces anomalies, une des plus informatives est la présence d'un transcrite BCR-ABL, plus fréquemment observé chez l'adulte que chez l'enfant, qui relève d'une thérapie ciblée.

**Tableau IV : Classification OMS 2008 Néoplasies à précurseurs lymphoïdes [38]**

- **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 V)

L'OMS 2008 a défini également une catégorie particulière de leucémies aiguës, dites de phénotype ambigu (tableau V), 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[38].

**Tableau V : Classification OMS 2008 Leucémies aiguës de lignée ambiguë [38]**

- **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 VI : Leucémie aigüe de phénotype mixte [38]**

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

- **Lignée myéloïde :**
  - **Myéloperoxydase** (cytochimie, cytométrie en flux, immunohistochimie)
  - ou **différenciation monocytaire** (au moins deux des critères suivants : estérases non-spécifiques, CD11c, CD14, CD64, lysozyme).
- **Lignée lymphoïde T :**
  - **CD3 cytoplasmique**
  - ou **CD3 de surface** (rare dans les LA de phénotype mixte).
- **Lignée lymphoïde B :**
  - **CD19 fort avec au moins une** des molécules suivantes exprimée fortement : CD79a, CD22cy, CD10.
  - ou **CD19 faible avec au moins deux** des molécules suivantes exprimées fortement : CD79a, CD22cy, CD10.

**c. Edition 2016 de la classification OMS [38]**

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 aigüe 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 » [39]

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

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

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

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) [40,41]**

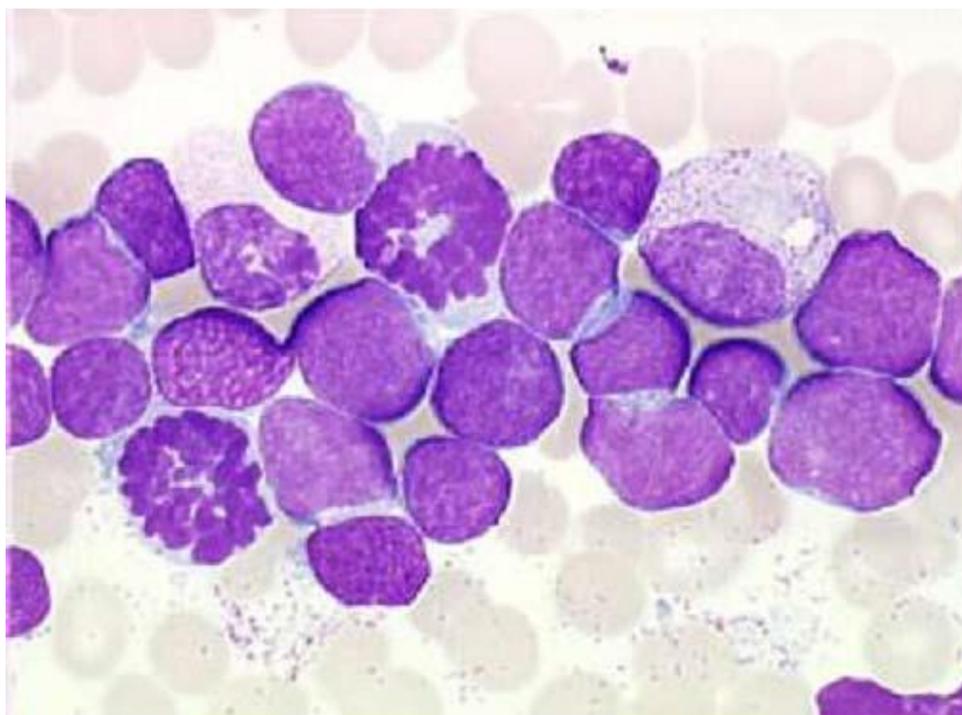
C'est une classification cytologique publiée en 1976, elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois de la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastique ou myéloblastique), avec son niveau de maturation.

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

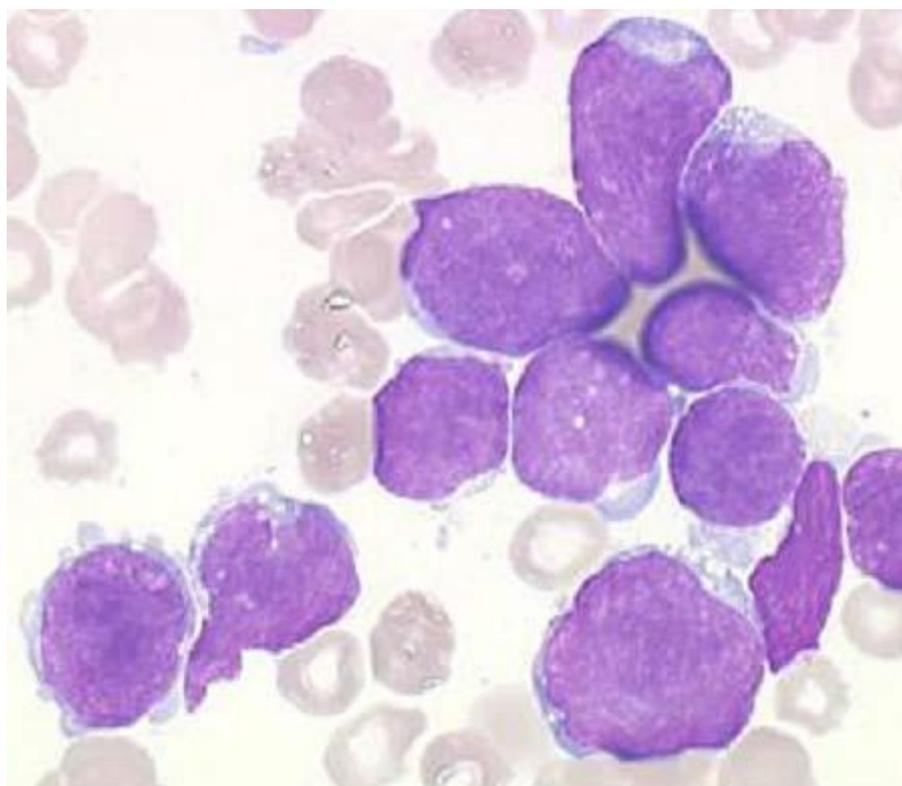
**Tableau IX : Cytologie LAL, classification « FAB »**

	<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

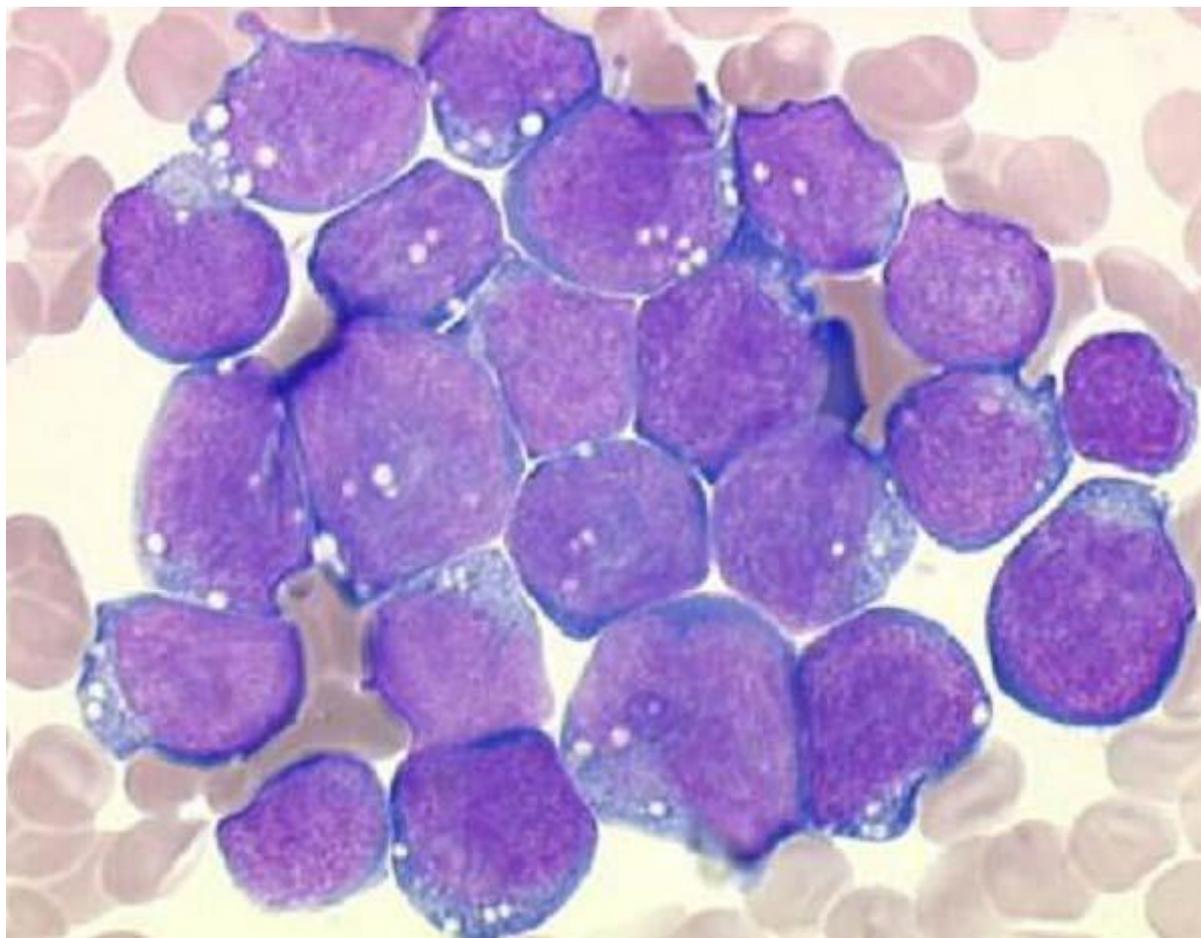
La catégorie L3, LAL à cellules de type Burkitt, est désormais considérée comme une phase leucémique du lymphome de Burkitt.



**Figure 24 : LAL1-FAB : petits lymphoblastes (petite taille, rapport N/C très élevé, chromatine fine, pas de nucléole visible)**



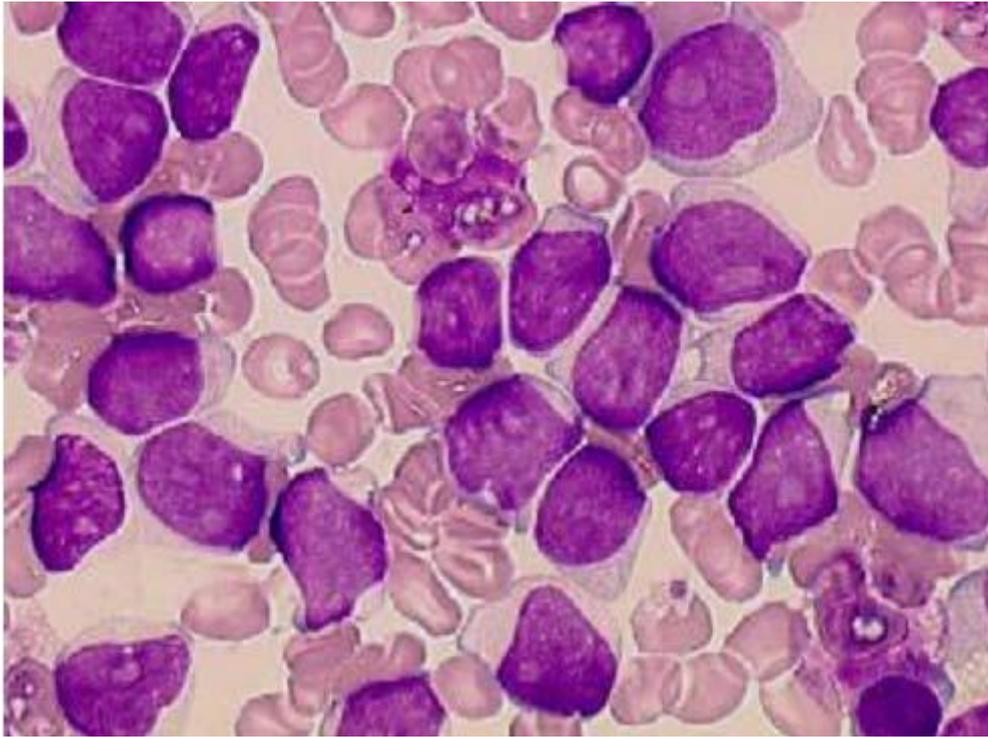
**Figure 25 : LAL2-FAB : taille variable, noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.**



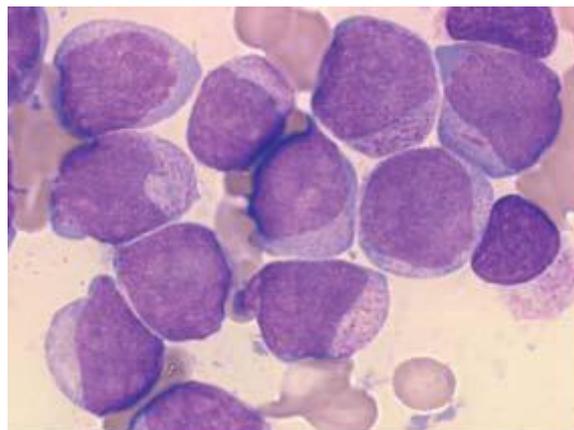
**Figure 26: LAL3-FAB (Burkitt) : grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles[41].**

**Tableau X : Cytologie LAM, classification « FAB »[41]**

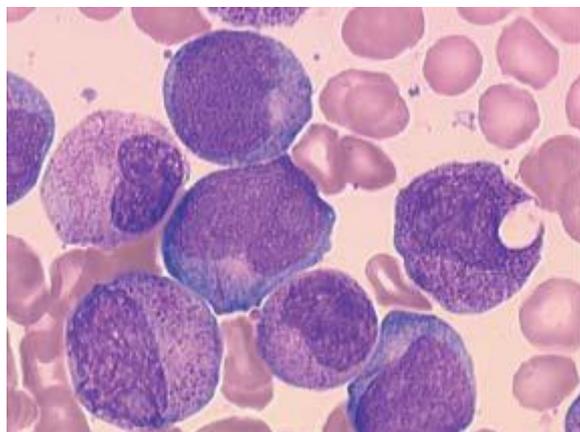
	Définition
<b>LAM 0</b>	-Indifférenciée avec des blastes de grande taille sans granulations -Inclassable par morphologie et cytochimie -MPO intracytoplasmique -L'étude immunologique est en faveur de l'origine myéloïde
<b>LAM 1</b>	-Myéloblastiques indifférenciées (15% des cas) -Les blastes représentent 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



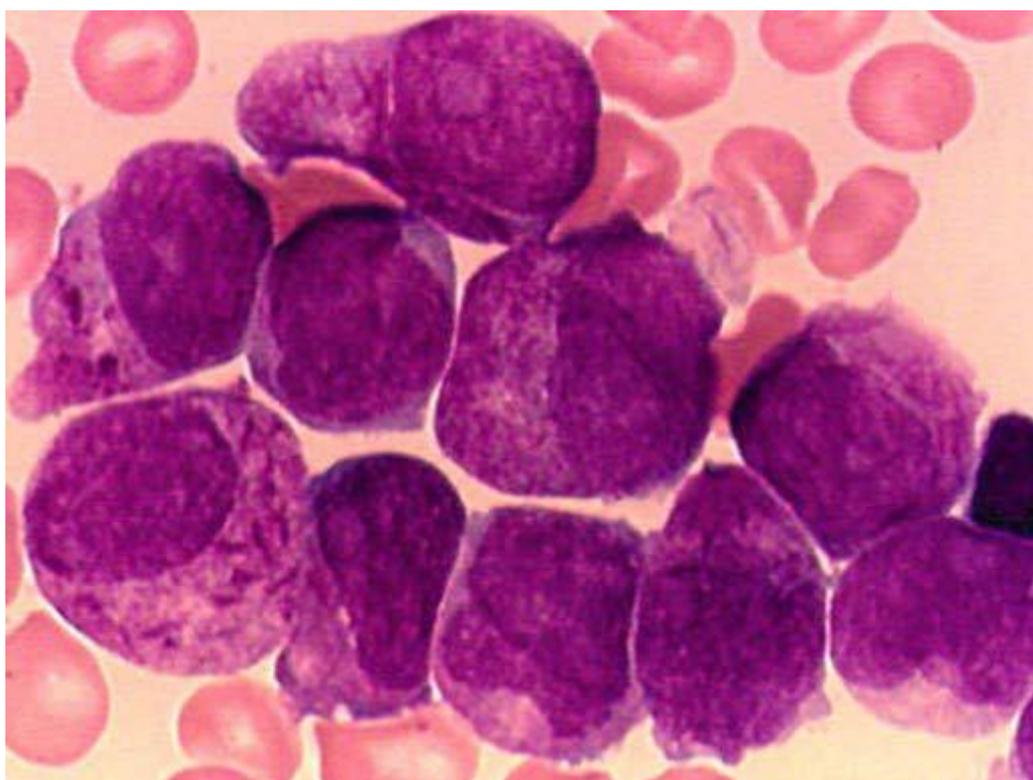
**Figure 27: LAM de type indifférencié (FAB-LAM 0). Les blastes peuvent être de taille et d'aspect variable (ici large cytoplasme grisâtre, chromatine fine et nucléole bien visible) mais ne montrent pas de signe de différenciation (absence de granulations et de corps d'Auer). L'activité MPO est absente et le diagnostic repose sur l'immunophénotypage[41].**



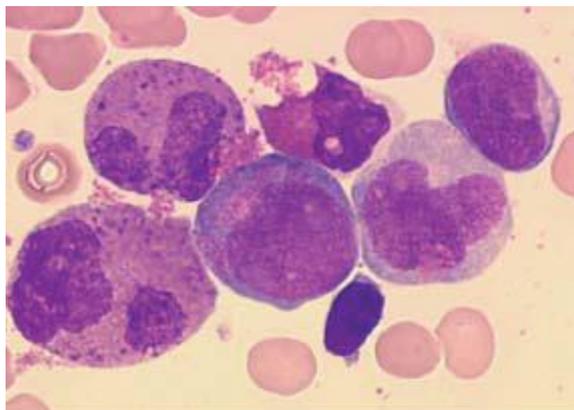
**Figure 28 : Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM1–FAB) blastes de taille petite à moyenne avec des granulations cytoplasmiques, un blaste à corps d'Auer[41].**



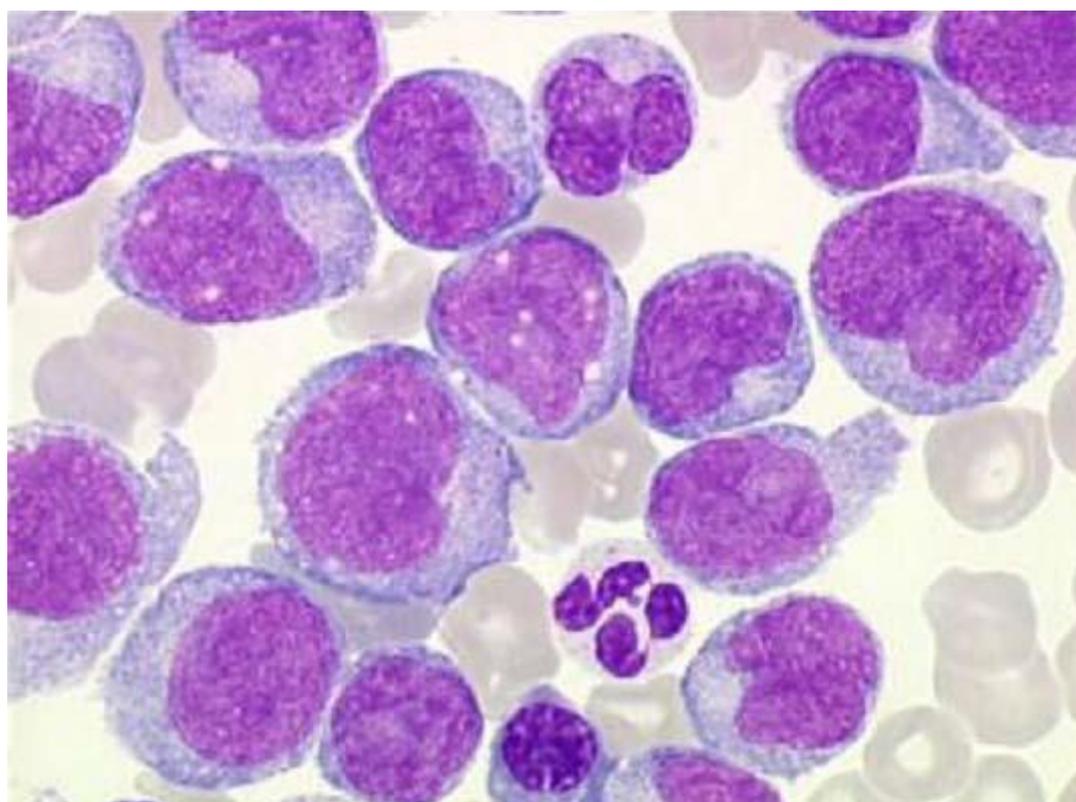
**Figure 29: LAM2-FAB. Présence de blastes (MO) contenant un corps d'Auer volumineux évoquant l'existence d'une anomalie cytogénétique particulière : la t (8 ;21)[41]**



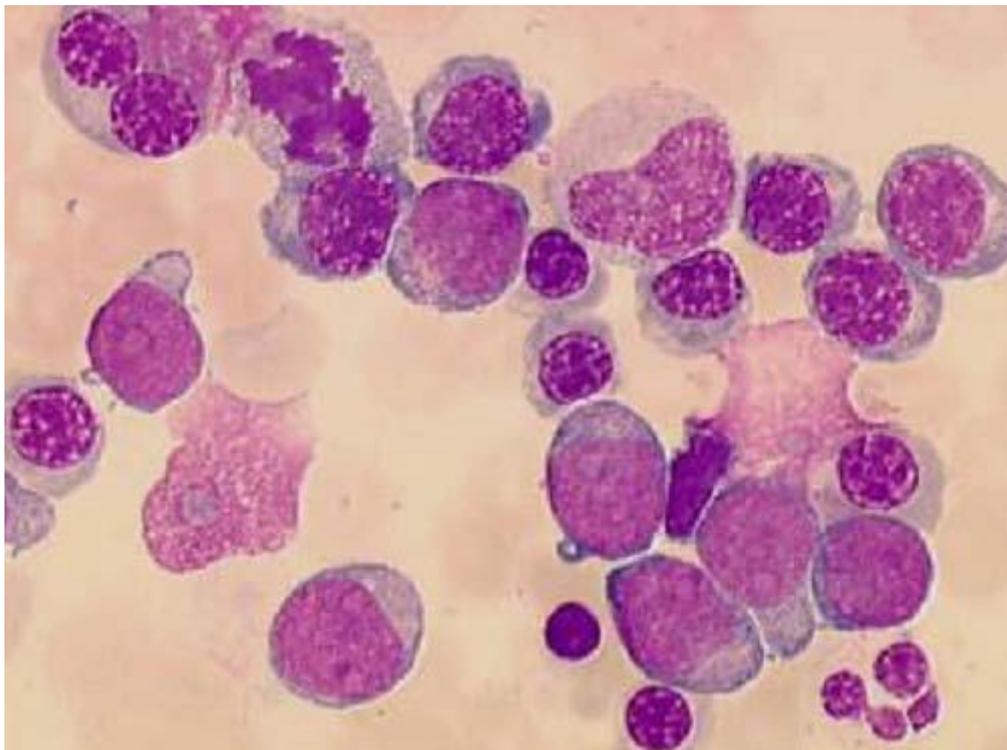
**Figure 30 : LAM3-FAB. Blastés contenant de très nombreux corps d'Auer (« fagots de corps d'Auer »)[41]**



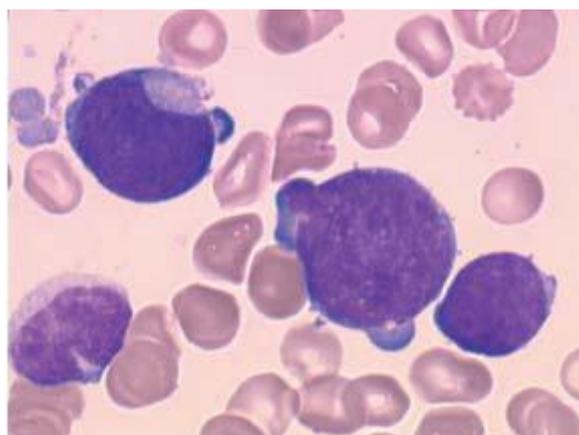
**Figure 31 : Leucémie aigüe myéloïde (LAM) avec inv(16). LAM monocyttaire M4 Eo. Frottis médullaire : blastes myéloïdes, précurseurs monocytaires et éosinophiles anormaux[41].**



**Figure 32 : 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 [41].**



**Figure 33: 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[41].**



**Figure 34 : Leucémie aigüe mégacaryoblastique (LAM7), blastes à différenciation mégacaryocytaire [41].**

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.

## **V. DISCUSSION**

### **1. Aspects épidémiologiques**

#### **1.1. Répartition selon le sexe :**

Dans notre série, il y a une prédominance masculine avec un sex ratio H/F tout âge confondu à 1,27.

Nous avons réalisé une comparaison du sex ratio avec une étude réalisée entre 1998 et 2002 à l'hôpital Farhat-Hached de Sousse en Tunisie et qui a porté sur 193 cas, ainsi qu'à deux autres études menées à Madagascar entre Janvier 2013 et Décembre 2014, et au Centre Hospitalier de Valence (CHV) dans le département de la Drôme en France entre 2005 et 2010[41,42].

Ainsi, nos résultats sont similaires à ceux obtenus dans toutes les études précitées qui rapportent tous à des degrés variables la prédominance masculine. Cette prédominance masculine est retrouvée quelque soit le type de leucémie ou d'âge[41,43].

En effet, en Europe, 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[45].

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 %) [46].

Au Maroc, parmi 814 cas de LA diagnostiqués, 64 % de cas de LAM ont un sex-ratio H/F de 1,2 et 30 % de LAL avec un sex-ratio M/F de 1,05[46].

#### **1.2. 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 États-Unis, les LAL représentent 75 à 80 % de leucémies et environ 20% des cancers de l'enfant de moins de 15 ans. 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. 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) [41,42].

Chez l'adulte, elles sont au contraire quatre fois plus rares que les LAM (environ 5 % des leucémies)[42].

Dans notre série, la répartition en fonction de l'âge fait ressortir une atteinte de toutes les tranches d'âges, avec une moyenne d'âge de 23,4 ans et des extrêmes allant de 6mois à 84 ans.

L'âge moyen des cas de LAL est de 12,7ans et l'âge moyen des cas de LAM est de 33 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 est de 25 ans contre 63 ans pour les LAM.

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 [43].

Au CHU Mohamed 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 [44].

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 [45].

**Tableau XI : Comparaison selon l'âge moyen dans notre série et les autres séries.**

Service	CHU CASABLANCA	CHU MARRAKECH	BASSE NORMANDIE	BERESIL	NOTRE SERIE
LAL	21	13,8	25	9	12 ,7
LAM	38	35,3	63	34	33

Nos résultats rejoignent ceux du CHU de Marrakech et la série brésilienne, mais sont inférieurs aux moyennes en Basse-Normandie, en Europe et du CHU de Casablanca [43-46]. Ceci peut être expliqué par le jeune âge de la population dans notre contexte.

Dans notre étude , 78% des cas de LAL s'observent chez les enfants et 22,2% chez les adultes. Par contre les LAM sont respectivement de 66% chez les adultes et 34% chez les enfants. Nos résultats

corroborent avec ceux rapportés dans la littérature [43,44].

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 [41-44].

Dans notre série, 37.8 % des enfants ont un âge de mauvais pronostic (3 % âgés de moins de 1 an et 34,8 % âgés de plus de 10 ans).

Les enfants les plus touchés ont un âge entre 1 an et 10 ans (61 % des enfants) avec un pic de fréquence à l'âge de 5 ans. Ceci est identique à la littérature qui a précisé que la LA (surtout LAL) touche plus souvent les enfants de moins de 10 ans [44].

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 [43]. L'âge > 60 ans est de mauvais pronostic. Dans notre série 21 % des adultes sont âgés de plus de 60 ans.

### **1.3. Niveau socioéconomique**

Les malades à faible niveau économique sont majoritaires avec 82% des cas. Cette situation n'est pas spécifique aux leucémies aigues. Elle est aussi retrouvée dans toutes circonstances pathologiques particulièrement dans les pays dont le contexte de pauvreté est très élevé [45].

### **1.4. Origine géographique**

Dans notre étude 75% de nos cas sont d'origine urbaine et 25% sont d'origine rurale.

Cette prédominance pourrait s'expliquer par le fait que la grande majorité des patients qui consultent au CHU sont à proximité des centres sanitaires.

## **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. Cette pâleur est retrouvée au diagnostic dans 84 % des LAL de

l'enfant [45].

Dans notre série 95 % des cas présentent un syndrome anémique au diagnostic. Dans la série de Marrakech en 2017 elle est de 90% , pour Sintha et al en inde 71 % des patients présentent un syndrome anémique[44,47].

❖ Syndrome hémorragique

Le syndrome hémorragique peut être fait d'hémorragies cutanéomuqueuses ou viscérales révélant parfois la LAM [41].

Il est présent dans 43 % des cas dans notre étude et a toujours été associé à l'un ou aux deux autres signes du syndrome d'insuffisance médullaire.

Dans une étude à Marrakech elle est de 42%, dans une étude en Tunisie entre 1998 et 2008 et portant sur 281 patients, 15 % des patients présentent un syndrome hémorragique, alors qu'il est présent dans 21% des cas dans une étude menée en Inde [44,47,48].

❖ Syndrome infectieux

La fièvre révèle un syndrome infectieux décrit comme étant la présentation clinique la plus fréquente au diagnostic. Elle peut être d'intensité variable [49].

Dans notre série le syndrome infectieux est présent chez 60 % des cas. Dans la série de Rego et al au Brésil, 58 % des patients présentent un syndrome infectieux au diagnostic, alors que Sintha et al en Inde rapporte une fréquence plus élevée de l'ordre de 80 %[45,47].

La fièvre nécessite, avant tout traitement, la pratique d'examens 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 [47].

❖ Association des trois syndromes

L'association des trois syndromes à la fois est constatée dans 32 % 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 [48].

**b. Syndrome tumoral**

Il est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50 % des cas), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique[49] .

Ce syndrome est présent majoritairement dans notre série sous forme d'adénopathies périphériques (62 % des cas), beaucoup plus fréquentes dans les LAL que dans les LAM : 81 % des LAL de notre étude présentent des adénopathies périphériques ce qui rejoint les données de la littérature, par contre dans les LAM (36% des cas de LAM) cette fréquence est supérieure aux données de la littérature ou elle se situe autour de 17 % [50].

La splénomégalie est au deuxième rang du syndrome tumoral (46 % des cas), aussi fréquente chez l'adulte que chez l'enfant. Elle a été rencontrée dans 60 % des cas de LAM contre 50% des LAL. Nos données sont comparables à celles rapportées par les différentes séries et rejoignent les données de la littérature [43,44,45].

En général, l'augmentation du volume du foie est parallèle à celui de la rate, l'hépatomégalie est rencontrée dans 50% des cas[45].

Dans notre série, elle a été retrouvée uniquement dans 32% des cas avec une fréquence plus importante chez l'enfant que chez l'adulte ce qui est au dessous des données de la littérature [51].

L'atteinte osseuse peut se manifester par des douleurs osseuses spontanées . De siège extrêmement variable, ces douleurs sont typiquement migratrices para articulaire, parfois localisées . C'est un élément relativement fréquent dans les LAL, et beaucoup plus rare dans les LAM [50 ,51].

Dans notre série elle est présente dans 18% des cas dont 23% des LAL et 8 % des LAM.

L'atteinte neuro-méningée est le plus souvent asymptomatique et fréquente dans les formes myéloïdes (surtout M4 et M5) et dans les formes hyperleucocytaires[ 51].

Dans notre cohorte les signes neurologiques présentent 11 % des cas soit13% des LAM et 8% des LAL.

### 3. Etude hématologique

#### 3.1. Hémogramme

##### a. Numération formule sanguine

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

Cette anémie est arégénérative chez tous les patients et elle est normochrome normocytaire dans 80 % 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>. Dans notre série, les LA se présentent fréquemment sous une forme hyper leucocytaire (70 % des cas) alors qu'une leucopénie n'est retrouvée que dans 21 % des cas.

Les leucocytes sont supérieurs à 100 000/mm<sup>3</sup> dans 18% des cas, cette fréquence est supérieure à celles rapportées dans la série de Marrakch(7%), de Sintha et al en Inde (8,3 %) et dans la série tunisienne (14 %) [44,47,48].

Nous avons noté une thrombopénie sévère avec un risque d'hémorragie cérébrale dans 45 % des cas. Cette fréquence est supérieure à celle retrouvée dans une étude menée a Marrakch en 2017 (33 %) , Jmili et al en Tunisie (35 %),alors que dans la série de Sintha et al seulement 11,7 % des patients présentent une thrombopénie sévère [44,47,48].

Nous avons réalisé une comparaison de nos résultats avec les différentes séries de la littérature.

**Tableau XII: comparaison des résultats des examens biologiques**

Série/Anomalie biologique	Anémie	Leucocytose	Thrombopénie
Inde	90%	58.3%	79%
Tunisie	89%	64%	89%
Marrakech	90%	53%	87%
Notre série	95%	70%	93%

Les résultats biologiques de notre étude sont comparable à ceux des différentes séries.

### **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'invasion sanguine par les blastes [52].

Dans notre série le taux de blastes circulants varie entre 0 % et 97 % avec une moyenne de 46 %.

### **3.2. Medullogramme**

#### ➤ Taux de blastes médullaires :

Dans notre série la moyenne des blastes médullaires est plus élevée chez les enfants (70 %) que chez les adultes (66 %) [53]. Habituellement le taux de blastes médullaires est supérieur à 90 % dans les LAL, dans notre série la moyenne des blastes pour les LAL est à 73 %.

#### ➤ Cytochimie de la MPO :

La réaction cytochimique la plus rapide et la plus informative est celle des myélo-peroxydases. Sa positivité ( $\geq 3$  % des blastes présentant une réactivité) permet d'éliminer ou de confirmer l'origine myéloïde des blastes. Cette coloration est donc particulièrement utile et permet de distinguer une leucémie myéloblastique sans maturation ou avec maturation minimale d'une leucémie aiguë lymphoblastique. Cependant dans certains cas de notre série, la MPO est 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[53].

### **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 [54].

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 %)[55].

Habituellement les blastes dans la LAM expriment les CD11, CD13, CD15, CD33 et CD345. La distinction entre LAL et LAM est habituellement facile par l'analyse du profil immuno-phénotypique [55].

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'un immunophénotypage, qui a nous permis de classer 93% de nos patients.

### **3.4. Classification**

L'intérêt longtemps porté à la classification FAB est tenu de sa relative simplicité basée sur une description morphologique simplifiée, 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 [56,57].

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

- 54,5 % (soit 90cas) de LAL
- 36,3 % (soit 60 cas) de LAM
- 1,8% (soit 3 cas) bi phénotypique
- 0.6% (soit un cas) triphénotypique
- 6.6 % (soit 11cas) des cas difficiles à classer.

**Tableau XIII : Comparaison de Fréquence de LAL et LAM**

Type/Série %	Tunisie	Madagascar	CHU de Valence	Marrakech	Notre série
LAL	40	41	15	27	54,5
LAM	51	56	82.7	62	36

Les résultats obtenus sont différents avec ceux publiés dans les différentes séries de la littérature peut être du à la prédominance des enfants dans notre étude.

La LAL est le type de leucémie la plus fréquente dans notre série.

Chez l'enfant, les LAL représentent 75 à 80 % des leucémies et 25 % des cancers au total. Elles surviennent dans 75 % des cas avant l'âge de 6 ans [55,56].

Le sous type L1 est la forme la plus fréquente chez l'enfant. 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. La valeur pronostique des formes L2 par rapport aux formes L1 n'a jamais pu être mise en évidence. La sous classification FAB L1/L2 n'a plus aucun intérêt depuis qu'existent des sous-classifications immunologiques et moléculaires [55].

Sept pour cent des cas de LAL de notre série est 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 %). Actuellement, ces formes sont classées selon l'OMS 2008 parmi les tumeurs à cellules B matures [57].

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

**Tableau XIV : Comparaison des différents sous types de LAL**

	<b>Europe %</b>	<b>Madagascar %</b>	<b>Tunisie %</b>	<b>Casablanca %</b>	<b>Marrakech %</b>	<b>Notre série %</b>
LAL1	80	11	56.4	9	56.2	58.8
LAL2	17	79	32.1	75	31.3	15
LAL3	3	11	5.1	6.5	12.5	7

Sur le plan cytologique, les LAL1 sont les plus fréquentes dans notre série (58.8%), ce sous type cytologique est le plus fréquent chez l'enfant [58]. Dans notre série 45 cas (soit 48%) de LAL parmi 93 sont des enfants porteurs d'une LAL1.

La fréquence des LAL1 par rapport aux autres sous types est également retrouvée en Europe et en Tunisie (80 % et 56,4 % respectivement), alors que les LAL2 qui représentent dans notre série 16% des enfants sont plus fréquentes dans la série du CHU de Casablanca (75 %), à Madagascar (79 %) et dans la série de Sintha et al en Inde [43,45,47,48].

Chez l'adulte, l'incidence de la LAL est très inférieure à celle de la LAM, avec 1 nouveau cas/an/100 000 habitants. Une augmentation sensible de fréquence survient après 50 ans. Les formes de l'adulte représentent un tiers des cas. Dans notre étude les LAL représentent 27% des cas ce qui est concordant avec la littérature [59].

Les leucémies aigues 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. Dans notre série la LAM représente 36 % des leucémies aigues (soit 22.5% de l'enfant et 54% chez l'adulte). Nos résultats sont similaires à ce qui rapporté dans la littérature [59,60].

Sur le plan cytologique, les sous types M1 et M2 sont les plus fréquents représentant environ 30 % et 20 % respectivement [61]. Ce qui concorde à notre étude.

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. 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 séries (Tableau XV).

**Tableau XV : Comparaison des fréquences des différents sous types de LAM**

Type/série	Madagascar %	Tunisie %	Casablanca %	Marrakech %	Notre série %
LAM0	4,2	2	2	-	1,2
LAM1	3	25	12	11	35
LAM2	20	36	17	30	25
LAM3	35,5	8	15	21	6,6
LAM4	17,4	13	16	16	25
LAM5	10,8	8	15	8	1,2
LAM6	0,8	6	7	11	-
LAM7	0,4	2	1	3	0,6

Les résultats de notre étude est comparable à la majorités des séries concernant la fréquence des LAM0, LAM2, LAM4 et les LAM7. Cependant il y a des différences significatives entre les différentes séries d'une part, et la nôtre d'autre part, concernant les autres sous types (LAM1, LAM3 et LAM5). En effet, notre série ne comporte aucun cas de LAM6.

Les leucémies aiguës biphénotypiques (BAL) représentent 5 % des cas des leucémies aiguës [63]. Dans notre série elles représentent 1,8% des cas et on a un cas de leucémie aigue Tri-phénotypique 0,6%.

## **VI. Conclusion**

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

## **VII. RESUME**

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui sont dues à la prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des cas de leucémie aigüe diagnostiqués au sein du Laboratoire d'Hématologie du CHU Hassan II de Fès.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur tous les patients chez qui une LA a été diagnostiquée au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès du 1er janvier 2015 jusqu'au 30 juin 2018.

Dans notre série, nous avons inclus les patients des deux sexes, atteints de LA confirmée par le myélogramme et/ou l'Immunophénotypage.

Les patients dont les dossiers étaient incomplets et les autres types de leucémies ont été exclus.

Pendant la période d'étude, 165 cas de LA ont été colligés dont 93 enfants (56.4%) et 72 adultes (43.6%) avec un âge moyen de 23.4 ans et un sex-ratio H/F de 1,29. Chez les enfants, l'âge moyen est de 7,4 ans et le sex-ratio H/F de 1,3, alors que chez les adultes nous avons noté un âge moyen de 43,8 ans et un sex-ratio H/F de 1,18. Par ailleurs, 65% de nos malades proviennent du milieu urbain et 64% sont ramédistes. Dans l'ensemble, nous avons noté 90 cas de LA lymphoïdes (LAL) (54.5%), 60 cas de LA myéloïdes (LAM) (36.3%), 11 cas de LA difficiles à phénotyper, 3 cas de LA biphéno-typiques et un cas de LA triphénotypique. Le syndrome tumoral a été retrouvé chez 62.4% des patients, la fièvre chez 60.6% et le syndrome hémorragique dans 43% des cas. L'association de ces 3 signes a été retrouvée dans 32.1% des cas. Tous les patients ont présenté au moins une anomalie de l'hémogramme; une Tous les patients ont présenté au moins une anomalie de l'hémogramme, une anémie (95%), une thrombopénie(92%), une hyperleucocytose(61%), une leucopénie (21.2%) et une pancytopénie (9.6%). Le taux moyen des blastes circulants est de 46%, et la répartition du taux moyen des blastes périphériques en fonction de type de LA est de 52% pour les LAL et de 39 % pour les LAM. L'étude du myélogramme a objectivé une blastose

médullaire de 63% alors que ce taux est de 74 % et de 63 % respectivement pour les LAL et LAM. La MPO est positive chez 93% des LAM (soit 56 cas), et négatives chez 109 cas dont 90 LAL et 4 LAM (LAM0, LAM5, LAM7). L'immunophénotypage a été fait chez tous nos patients et a permis de typer 154 cas soit 93%, les 7% restants sont difficiles à phénotyper.

## VIII. 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. Uber 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]. Freynet 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]. Nafil H, Tazi I, Faez S, Benchemsi N. Profil cytologique des leucémies aigues à Casablanca. *J Africain du Cancer*. 2012;4(2):79–83.
- [44]. Elmaana A, M.CHAKOUR. Profil des leucémies aigues à l'HMA de Marrakech à propos de 60 cas et revue de littérature. *Faculté de médecine et de pharmacie - Marrakch*. 2017; 29(6)
- [45]. 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.
- [46]. 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).

[47]. Sintha M, Muthuraman M.

A retrospective study of clinical and laboratory parameter of acute leukaemias.

MedPulse – Int Med J. 2016;3(May):542–6.

[48]. 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.

[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 aigue 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.