



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : IMMUNOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

**Intitulé :**

---

*Étude biologique des leucémies aigue dans les régions de Constantine*

---

Présenté et soutenu par : GUENDOUZI LINA ASSIA  
KHELAS SARA  
BOUKEBAB RANIA

Le : septembre 2021

Jury d'évaluation :

Présidente du jury :	Dr El ouar Ibtissem	grade : MCA UMC1
Rapporteur :	Dr Tebbani Fethi	grade : MCB UMC1
Examineur:	Dr Messaudi Saber	grade : MCB UMC1
Examineur:	Dr Mechati Chahinez	grade : MA UMC1

*Année universitaire  
2020-2021*

## **RESUME :**

Les cancers les plus fréquents chez les enfants sont les leucémies aiguës ; qui résultent d'une anomalie dans le développement des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse (cellules précurseurs de l'ensemble des cellules sanguines : globules rouges et blancs, plaquettes).

Dans le but d'évaluer l'expérience de prise en charge des malades atteints de cette maladie au sein de service de pédiatrie – CHU BEN BADIS-, nous avons réalisé une étude rétrospective de 35 cas colligés dans le même service sur une période de 11 mois allant de juin 2020 au mai 2021.

Durant cette période, les L.A ont représenté 35% de l'ensemble des pathologies malignes colligés au service, dont 74% des LAL et 26% des LAM. La plupart des patients reçus dans notre service proviennent des villes de la région de l'est.

L'âge a été compris entre 2 et 13 ans. Il y'a eu une prédominance masculine dans 57% des cas avec une sex-ratio de 1.33. Tous nos patients ont été de bas niveau socio-économique.

Les examens biologiques ont objectivé une leucocytose supérieure à 50000/mm<sup>3</sup> dans 60% et une leucopénie dans 15% des cas.

Le taux d'hémoglobine a été inférieur à 10g/dl dans tous les cas (100%). Une blastémie a été noté dans 62% des cas.

L'identification et la résolution des causes responsables des taux bas ou moyen des rémissions complète continue et de survie globale, tels le manque de la logistique, des drogues et d'indigence, l'absence de la couverture sociale ainsi que l'éloignement des patients de distance jusqu'au 500 Km ; pourraient améliorer les résultats thérapeutiques de certaines L.A.

Pour remédier aux causes d'échec, il faut avoir des médicaments disponibles constamment à l'hôpital, la généralisation de l'assurance maladie, la création des centres régionaux de traitement des cancers pour être plus proche des patients, éviter le cout de l'éloignement et les causes d'abandon du traitement.

**Mots clés :** Les leucémies aiguës, LAL, LAM.

## **SUMMARY**

The most common cancers in children are acute leukemia; they result from an abnormality in the development of hematopoietic stem cells in the bone marrow (precursor cells of all blood cells: red and white blood cells, platelets).

In order to assess their experience of care for patients with disease in the pediatric service of **CHU BEN BADIS**. We performed a retrospective study of 35 cases collected in the same service over a period of 11 months, from June 2020 to May 2021; during this period acute leukemia accounted for 35 % of all malignancies collected at the service, including 74 % of LAL and 26% of LAM. Most patients received in our service are from the eastern region of Algeria. The age was between 02 and 13 years. There have been a male in 57 % of cases with a sex ratio of 1.33 and all our patients were of low socio-economic level.

The biological tests disclosed leukocytosis 5000/m<sup>3</sup> in excess of 60 % and leucopenia in 15 % of cases.

The identification and resolution of the causes responsible for low and medium rates of continuous complete remission and overall survival, such as the lack of logistic, drugs and poverty, lack of coverage and removal of patient distance to 500 km could improve treatment outcomes of certain AL.

To address the causes of failure, we need to have drugs available at the hospital constantly, the spread of health insurance, the creation of regional centers for treatment of cancer to be closer to patients avoiding the coast of remoteness and the causes of abandonment of treatment.

**Key Words:** acute leukemia ,LAL, AML

## الملخص:

أكثر أنواع السرطانات شيوعًا عند الأطفال هي اللوكيميا الحادة. وهي ناتجة عن خلل في نمو الخلايا الجذعية المكونة للدم في نخاع العظام (الخلايا الأولية لجميع خلايا الدم: خلايا الدم الحمراء والبيضاء، والصفائح الدموية).

ولهدف تقييم تجربة العناية والتكفل بالمرضى المصابين بهذا الداء داخل مصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي ابن باديس بقسنطينة، أنجزنا دراسة استعدادية على 35 حالة مسجلة بنفس المصلحة لفترة تقدر ب 11 شهرا ممتد من جوان 2020 و ماي 2021.

خلال هذه المدة مثلت اللوكيميا الحادة 35% من مجموع الأمراض الخبيثة المسجلة في المصلحة بحيث 74% منها هي لوكيميا حادة لمفاوية و 26% لوكيميا حادة نخاعية.

أغلب المرضى المعالجين في المصلحة ينحدرون من ولايات الشرق الوطني وسنهم يتراوح ما بين 02 إلى 13 سنة مع هيمنة ذكورية تقدر 57% أي بنسبة تقارب 1.33 فيما يخص المستوى الاجتماعي والاقتصادي للحالات المدروسة فقد كانت كلها من ذوي الدخل المحدود.

قد بينت الفحوصات البيولوجية كثرة الكريات البيضاء أعلى من 50000/سم<sup>3</sup> في حوالي 60% من الحالات ونقصها في 15% منها.

إن تعريف وتحليل الأسباب المسؤولة عن النسب المنخفضة أو المتوسطة للعلاج التام والبقاء على قيد الحياة وكذا معرفة سبب عدم تشبث المرضى وأولياء أمورهم بالعلاج، هو النقص الكبير في الأدوية والعقاقير والعدد الغير كافي من الأطباء المعالجين . فتحسين النتائج العلاجية لبعض حالات اللوكيميا الحادة مرتبط باستمرارية العلاج بشكل منتظم وكذا تحسين المستوى الاقتصادي والاجتماعي لأولياء أمورهم مع توفير الوحدات الاستشفائية والكفاءات الطبية في جميع مناطق الوطن لتقريب المسافة على المرضى الذي يتحملون عناء السفر والتنقل إلى المدن الكبرى لأخذ العلاج.

الكلمات الرئيسية : اللوكيميا الحادة ، اللوكيميا الحادة لمفاوية ، اللوكيميا الحادة نخاعية

## ***Remerciement***

*Dieu merci pour la santé, la volonté, le courage et la détermination qui nous ont accompagnés tout au long de la préparation de ce mémoire de Master et qui nous ont permis d'achever ce modeste travail.*

- *Nous tenons à remercier notre promoteur monsieur **TEBBANI FETHI** pour ses précieuses orientations. Nous remercions également les membres de jury d'avoir consacré de leur temps pour l'évaluation de notre modeste travail.*
- *En ce moment précis, toutes nos pensées vont vers nos honorables parents en reconnaissance à leur esprit de sacrifice et de dévouement ainsi qu'à leur soutien constant –moral et matériel- et ce, pour nous avoir permis de construire un avenir certain et en même temps réaliser nos rêves.*
- *A la fin, nous remercions tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce projet.*

*Merci*

## Dédicaces

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à Tous ceux qui me sont chers,*

*A MA CHERE MERE : **ALLAOUI TAYOUCHA***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie. .*

*A MON PERE : **GUENDOUI KASSA***

*A MON ONCLE MATERNEL : **ALLAOUI MOHAMMED KAMEL***

*A MES CHERS FRERES : **ISLEM ET MOHAMMED***

*A MA CHER SŒUR : **AMIRA***

*Merci énormément pour ton soutien plus que précieux .merci pour ton grand cœur toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer .ma vie ne serait pas aussi magiques sans ton présence et ton amour.*

*A MES TANTES MATERNELLE : **ALLAOUI NACIRA ET ALLAOUI AICHA***

*A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS MATERNELLE ET MA TANTE MATERNELLE*

*Ce travail est dédié à mes grands-parents maternels **ALLAOUI MAHFOUD ET BELMERKHI YAMINA** à ma chère tante **ALLAOUI ZAHIA** qui a décédé trop tôt.*

*-A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.*

*-A tous mes professeurs et maîtres, avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.*

**GUENDOUI LINA ASSIA**

*Et à tous ceux que j'aime.*

*Merci, merci mille fois merci.*

## Dédicaces

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à Tous ceux qui me sont chers,*

*A MA CHERE MERE : **Farida***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.  
Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie. .*

*A MON PERE : **Noureddine***

*A MES CHERS FRERES : **seif Eddine , Mohamed ANIS et IHEB***

*A mes chers amies : **Rania, Amina et Asma***

*Merci énormément pour ton soutien plus que précieux .merci pour ton grand cœur toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer .ma vie ne serait pas aussi magiques sans ton présence et ton amour.*

*Dédicace spécial*

*A mon futur marie : **Seif Eddine et sa famille***

*-A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.*

*-A tous mes professeurs et maîtres, avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.*

*KHELAS SARA*

*Et à tous ceux que j'aime.*

*Merci, merci mille fois merci.*

## Dédicaces

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à Tous ceux qui me sont chers,*

*A MA CHERE MERE : **Malia***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie. .*

*A MON PERE : **alloua***

*A Mon cher frère : **oussama***

*A mes chères sœurs : **Racha ,Rouaida et ritadj***

*A mes chères amies : **Sara,Amina et Asma***

*Merci énormément pour ton soutien plus que précieux .merci pour ton grand cœur toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer .ma vie ne serait pas aussi magiques sans ton présence et ton amour.*

*-A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.*

*-A tous mes professeurs et maîtres, avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.*

**BOUKEBAB RANIA**

*Et à tous ceux que j'aime.*

*Merci, merci mille fois merci.*



## Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Synthèse bibliographique</b>	
Généralité	
I.1.Le Sang.....	3
I.1.Le plasma.....	3
I.1.2.Les Elément Figurés (Cellules).....	3
I.1.2.1.Les Hématies ou les globules rouges.....	4
I.1.2.2.Les polynucléaires Neutrophiles.....	5
I.1.2.3.Les polynucléaires Eosinophiles.....	6
I.1.2.4.Les polynucléaire Basophiles.....	7
I.1.2.5.Les Monocytes.....	7
I.1.2.6.Les Lymphocytes.....	8
I.1.2.7.Les Plaquettes.....	8
I.2.La Moelle osseuse.....	9
<b>II.EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>11</b>
II.1.Epidémiologie descriptive.....	11
II.1.1.Leucémies aiguës lymphoïdes.....	11
II.1.1.1.LAL de la lignée	
B.....	12
II.1.1.2.LAL de la lignée.....	12
II.1.2.La leucémies aiguës myéloïdes.....	12
II.2.Epidemiologie analytique.....	12
II.2.1.Antécédent familiaux.....	12

II.2.2.Facteurs étiologiques.....	13
<b>III.PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>15</b>
<b>III.1.Hématopoïèse.....</b>	<b>15</b>
III.1.1.Lieux de l'hématopoïèse.....	15
III.1.2.Cellules de l'hématopoïèse.....	16
III.1.3.Etapes de l'hématopoïèse.....	16
III.2. Leucémogénèse.....	17
<b>IV.DIAGNOSTIC.....</b>	<b>18</b>
IV.1.Aspects cliniques des leucémies aiguës de l'enfant.....	18
IV.1.1.Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse.....	19
IV.1.2.Signes en rapport avec le syndrome tumoral.....	21
IV.1.2.1.Hypertrophie des organes hématopoïétiques.....	21
IV.1.2.2.Syndrome de leucostase.....	22
IV.1.2.3.Localisations extra hématologiques.....	23
IV.2.Exploration paraclinique.....	25
<b>V.CLASSIFICATION DES LEUCEMIES AIGUES.....</b>	<b>29</b>
V.1.Classification franco-américano-britannique « FAB ».....	29
V.2.Classification de l'OMS .....	30
<b>VI.ELEMENTS PRONOSTIQUES.....</b>	<b>32</b>
VI.1.Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL).....	32
VI.2Leucémies aiguës myéoblastiques.....	33
<b>VII.FORMES CLINIQUES PARTICULIERES.....</b>	<b>34</b>
VII.1.Forme pauci ou asymptomatiques.....	34
VII.2 .Leucémies aiguës lymphoblastiques du nourrisson.....	34

VIII.PRISE EN CHARGES DES LEUCEMIES AIGUES.....	34
VII.1. Diagnostic de gravité.....	35

## **Chapitre II : MATERIEL ET METHODES**

I.MATERIEL ET METHODES.....	37
I.1.MATERIEL.....	37
I.2.METHODES.....	37
II.EXPLORATION PARACLINIQUE.....	39
II.1.Examens biologiques à visée diagnostique.....	39
II.2.Bilan d’extension.....	44
II.3.Bilan de retentissement	46

## **Chapitre III : RESULTAT ET DISCUSSIONRESULTAT**

I.PRESENTATION DES RESULTATS.....	48
I.1.Epidémiologie.....	50
I.2.Etude clinique.....	58
I.3.Étude biologique.....	63
I.4.Bilan d’extension.....	70
<b>DISCUSSION</b> .....	72
I.Epidémiologie .....	72
II.Symptomatologie clinique .....	73
III.Etude biologique.....	76
IV.Etudes radiologiques.....	77
V.Score pronostique.....	78

<b>CONCLUSION</b> .....	80
-------------------------	----

**Référence bibliographiques**

**Références des figures**

## Illustration

### Liste des figures :

<b><u>Figure 1 :</u></b> Les Hématies sous le microscope optique .....	<b>5</b>
<b><u>Figure 2 :</u></b> Les Hématies sous le microscope électronique à balayage .....	<b>5</b>
<b><u>Figure 3 :</u></b> Les Polynucléaires Neutrophiles sous microscope optique.....	<b>6</b>
<b><u>Figure 4 :</u></b> Les Polynucléaires Eosinophiles sou microscope optique .....	<b>6</b>
<b><u>Figure 5 :</u></b> Les Polynucléaires Basophiles sous microscope optique.....	<b>7</b>
<b><u>Figure 6 :</u></b> Les monocytes sous microscopie optique .....	<b>7</b>
<b><u>Figure 7 :</u></b> Les monocytes sous microscope optique .....	<b>8</b>
<b><u>Figure 8 :</u></b> Les plaquettes sous microscope optique .....	<b>9</b>
<b><u>Figure 9:</u></b> Une pathologie qui affecte la production de cellules sanguines .....	<b>11</b>
<b><u>Figure 10 :</u></b> Les mécanismes d'hématopoïèse .....	<b>15</b>
<b><u>Figure 11 :</u></b> Gingivorragies révélatrices d'une leucémie aiguë de l'enfant.....	<b>20</b>
<b><u>Figure 12 :</u></b> Adénopathies cervicales chez un enfant .....	<b>21</b>
<b><u>Figure13:</u></b> Syndrome de la Splénomégalie chez un enfant.....	<b>22</b>
<b><u>Figure 14 :</u></b> La Biopsie ostéomédullaire .....	<b>28</b>
<b><u>Figure 15 :</u></b> Bilan d'un enfant atteint la leucémie aigue .....	<b>40</b>
<b><u>Figure 16 :</u></b> Purpura affectant les jambes d'un garçon hospitalisé dans un service pédiatre de CHU BEN BADIS .....	<b>41</b>
<b><u>Figure 17 :</u></b> la différence entre le sang normale et une personne leucémique .....	

<b><u>Figure 18 :</u></b> Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée B .....	<b>42</b>
<b><u>Figure 19 :</u></b> Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée T.....	<b>42</b>
<b><u>Figure20 :</u></b> bilan de myélogramme d'un enfant atteint de la leucémie aiguë .....	<b>44</b>
<b><u>Figure 21 :</u></b> les instruments utilisés lors d'une biopsie vue au laboratoire du CHU .....	<b>44</b>
<b><u>Figure 22 :</u></b> sang atteint par une leucémie aiguë lymphoblastique contenant des blastes représentés en violet et des globules rouges en rose agrandis 1000 fois et colorés au MGG .....	<b>45</b>
<b><u>Figure23 :</u></b> leucémie aiguë myéloblastique chez un enfant de 10 ans (frottis sanguin) présence d'un bâtonnet rouge (flèche) appelé corps d'Auer, caractéristiques des LA myéloïdes .....	<b>45</b>
<b><u>Figure 24:</u></b> Machine de cytométrie de flux .....	<b>50</b>
<b><u>Figure 25 :</u></b> méthode de marquage de l'immunocytochimie.....	<b>51</b>
<b><u>Figure 26 :</u></b> prélèvement du LCR.....	<b>52</b>
<b><u>Figure 27 :</u></b> Radiographie thoracique .....	<b>53</b>
<b><u>Figure28:</u></b> fréquences des LAL par rapport aux LAM.....	<b>54</b>
<b><u>Figure 29 :</u></b> fréquence de L.A par rapport aux autres cancers de l'enfant .....	<b>54</b>
<b><u>Figure 30 :</u></b> Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation .....	<b>55</b>
<b><u>Figure 31 :</u></b> Répartition des patients en fonction de sex ratio .....	<b>55</b>
<b><u>Figure 32 :</u></b> Répartition des patients en fonction de résidence .....	<b>56</b>
<b><u>Figure 33 :</u></b> Répartition des patients en fonction de la résidence (LAL).....	<b>57</b>
<b><u>Figure 34 :</u></b> répartition des patients en fonction de la résidence (LAM).....	<b>58</b>
<b><u>Figure 35 :</u></b> répartition des patients en fonction de l'âge .....	<b>59</b>
<b><u>Figure 36 :</u></b> répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques .....	<b>61</b>
<b><u>Figure 37 :</u></b> répartition des patients en fonction de la présence ou non de consanguinité ....	<b>61</b>
<b><u>Figure 38:</u></b> image de deux malades atteints de syndrome hémorragique.....	<b>62</b>

<b>Figure 39 :</b> syndrome de la splénomégalie chez un nourrisson hospitalisé dans un service pédiatre de CHU BENBADIS.....	<b>64</b>
<b>Figure 40:</b> Adénopathie axillaire chez un enfant .....	<b>64</b>
<b>Figure 41 :</b> Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	<b>65</b>
<b>Figure42:</b> Répartition des patients selon leurs Taux des reticulocytes .....	<b>66</b>
<b>Figure 43 :</b> La différence entre le sang d'une personne normale et une personne leucémique	<b>67</b>
<b>Figure 44 :</b> répartition des patients selon leurs taux de globules blancs.....	<b>67</b>
<b>Figure 45:</b> Répartition des patients selon leur taux des plaquettes.....	<b>68</b>
<b>Figure 46:</b> Parpura affectant les jambes d'un garçon hospitalisé dans un service pédiatre CHU BENBADIS.....	<b>69</b>
<b>Figure 47 :</b> sang atteint par une leucémie lymphoblastique aiguë B contenant des blastes représentés en violet et des globules rouges en rose agrandis 1000 fois et colorés au MMGG .....	<b>70</b>
<b>Figure 48 :</b> la différence entre les blastes myeloides et lymphoïdes .....	<b>71</b>
<b>Figure 49 :</b> fréquence de la lignée B par rapport à la lignée T .....	<b>72</b>
<b>Figure 50 :</b> tumeur médiastinale et épanchement pleural droit dans une LAL-T.....	
<b>Figure 51:</b> l'échographie abdominale	

## Liste Des Tableaux

<b><u>Tableau 1</u></b> : Cytologie LAL, classification « FAB » .....	<b>29</b>
<b><u>Tableau 2</u></b> : Cytologie LAM, classification « FAB ».....	<b>30</b>
<b><u>Tableau 3</u></b> : Facteurs pronostic dans les LAL de l'enfant .....	<b>33</b>
<b><u>Tableau 4</u></b> : Symptomologie clinique .....	<b>38</b>
<b><u>Tableau 5</u></b> : Tableau descriptif des malades leucémique hospitalisés au CHU Benbadis .....	<b>39</b>
<b><u>Tableau 6</u></b> : Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation .....	<b>49</b>
<b><u>Tableau 7</u></b> : Répartition des patients en fonction de le sex- ration .....	<b>51</b>
<b><u>Tableau 8</u></b> : Répartition des patients en fonction de résidence .....	<b>52</b>
<b><u>Tableau 9</u></b> : Répartition des patients en fonction de l'Âge.....	<b>53</b>
<b><u>Tableau 10</u></b> : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques.....	<b>55</b>
<b><u>Tableau 11</u></b> : Répartition des patients en fonction de la présence ou non de consanguinité .....	<b>56</b>
<b><u>Tableau12</u></b> : fréquence des différents signes médullaire .....	<b>57</b>
<b><u>Tableau 13</u></b> : Différents aspects du syndrome tumoral des L.A.....	<b>60</b>
<b><u>Tableau 14</u></b> : Taux des globules blancs .....	<b>63</b>
<b><u>Tableau 15</u></b> : Différents types de L'immunophénotype .....	<b>63</b>
<b><u>Tableau 16</u></b> : Résultats d'échographie .....	<b>66</b>
<b><u>Tableau 17</u></b> : Comparaison des données cliniques et échographiques du syndrome tumoral.....	<b>77</b>
<b><u>Tableau 18</u></b> : Différents Facteurs Pronostique .....	<b>78</b>



## Liste des Abréviations

ADN: Acide Désoxyribos Nucléique

APD ; Adénopathie profondes

ATP: Adénosine tri phosphate

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine

CIVI) : Coagulation intravasculaire disséminée

CMV Cytomégalovirus

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CSH Cellule Souche Hématopoïétique

CSL : Cellule Souche Leucémique

CSM : Cellule Souche Msenchymateuse

ERV: Epstein-Bar virus

EGIL : European Group for the Immunological characterization of Leukemias ECRU:  
Examen cytbactériologique des urines

EPO : Èrythropoïétine

FAR: French-American-British Cooperative Group

FI: Facteur de transcription

IILA: Human leukocyte antigen

GB: Globules blancs

lin : Hémoglobine

HMC : Hépatomégalie

LA: La leucémie aigu

LAL: Leucémie Algue Lymphoïde

eucémie Aigue Myéloïde

LCR : Liquide céphalo-rachidien

Ly : Lymphocytes

Mono: Les monocytes

MO: Moelle osseuse

MGG : May grunwald giemsa

NCI National Cancer Institute

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDF: Produits de dégradation de la fibrine

PNN: Les Polynucléaires Neutrophiles

PNE: Les polynucléaire Eosinophiles

PNB: Les polynucléaires Basophiles

Pq : Les plaquettes

SCF: Stem ccli factor

SMG : Splénomégalie

TCM}1 : Teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine TPO : La thromhopoïétine

VGM Volume globulaire moyen

Rh : Rhésus

RR: Risque relatif

# **INTRODUCTION**

# Introduction

---

## INTRODUCTION :

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations malignes du tissu hématopoïétique. Elles se caractérisent par l'accumulation dans la moelle et le sang de cellules immatures, qui ne répondent pas normalement aux facteurs de différenciation et de prolifération.. La maladie peut se déclarer à tout âge mais on observe deux pics : pendant l'enfance et après 60 ans. c'est une Hémopathie caractérisée par une prolifération monoclonale intra-médullaire de Cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au Stade de « blaste ».

Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie, et leurs Conséquences cliniques.

On distingue deux grands types de leucémies aiguës en fonction du type de cellules sanguines touchées :

- La leucémie aigüe myéloïde (LAM), qui est la leucémie aigüe la plus fréquente chez l'adulte.

Sa fréquence augmente avec l'âge (médiane d'âge des malades : 65 ans).

Elle est rare chez l'enfant (elle survient alors plutôt avant 2 ans ou après 15 ans).

- La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL), qui est la leucémie aigüe la plus fréquente chez l'enfant. Elle survient surtout entre 2 et 15 ans.

Elle est rare chez l'adulte.

Exceptionnellement les cellules malignes peuvent exprimer les marqueurs des deux lignées, il s'agit des LA bi-phénotypique.

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse . l'immunophénotype et létude cytogénétique et moléculaire.

Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques .

# Introduction

---

## Objectif

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience du service de pédiatrie- CHU benbadis- dans la prise en charge des leucémies aiguës sur une période de 11 mois .  
Ce travail comportera un rappel concernant les leucémies aiguës ; ainsi étude épidémiologique colligés durant cette période ; enfin une discussion de notre étude .

***CHAPITRE I :***

***SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE***

**I. GENERALITE****I.1.Le sang :**

Est un tissu conjonctif spécialisé , d'origine mésenchymateuse , de consistance liquide , circulant à l'intérieur d'un système vasculaire clos, il assure le transport des cellules spécialisée mais aussi d'éléments dissous ( protéines , nutriments , hormones , vitamines, minéraux ,déchet ,médicaments ...) le sang est composé de deux parties le plasma et les cellules (éléments figurés)[2-3].

**I.1.1.Le plasma :**

La phase liquide du sang, le plasma est composée d'eau (90%) et de substances solubles ; protéines (albumines, globulines), glucides, lipides et sels minéraux, sortie du système vasculaire ou sous l'effet de certains stimuli, le plasma coagule (l'une de ses protéines, le fibrinogène, soluble, se transforme en une molécule insoluble, la fibrine)

Ce qui reste liquide après coagulation du plasma est le sérum, le plasma garantit la pression oncotique par le biais de protéines en général et de l'albumine en particulier, assurant le maintien du plasma dans le système vasculaire, différentes protéines du plasma participe à l'hémostase, à la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux (immunoglobulines) te participent au transport des molécules comme le fer (transferrine)[3-4].

**I.1.2.Les éléments figurés (Cellules) :**

Le sang contient des cellules anucléées, les hématies (Également nommées globules rouges ou érythrocytes), des cellules nucléées, les leucocytes (ou globules blancs) et des fragments de cytoplasme, les plaquettes(ou thrombocytes)

Leur origine est médullaire, provenant d'une même CSH pluripotente, après intervention directe ou indirecte de facteurs de croissance hématopoïétique agissant sur la différenciation et la maturation de lignées cellulaire médullaires, avec passage dans le sang d'éléments ayant fini leurs maturations [4].

### I.1.2.1. Les hématies ou les globules rouges :

L'hématie, cellule anucléée, a pour fonction première de transporter l'oxygène dans l'organisme, sa production est finement régulée par la sécrétion d'une hormone, l'érythropoïétine (EPO), par les cellules du rein selon la concentration d'oxygène disponible dans ce tissu .Elle se compose d'une membrane et d'un cytoplasme.

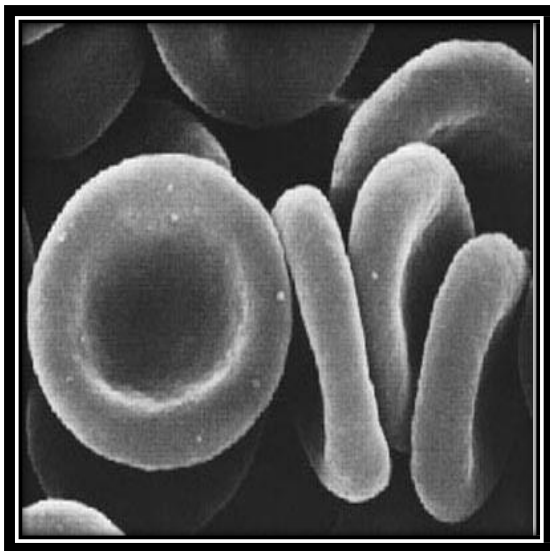
La membrane de l'hématie est très complexe composée d'une bicouche lipidique, de glycoprotéines membranaires dont certaines supportent les antigènes de groupes sanguins et de protéines de soutien dont la spectrine, véritable cytosquelette au rôle prépondérant dans le maintien de la forme en disque biconcave, indispensable à la survie de la cellule, cette membrane permet les échanges entre plasma et cytoplasme. À sa surface, les charges électronégatives assurent une certaine force répulsive empêchant les hématies de s'agglomérer.

Le cytoplasme, outre de l'eau (65% Du poids de la cellule), contient des ions minéraux ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  ...), du glucose en provenance du plasma (nécessaire au métabolisme énergétique) et deux constituants essentiels de nature protéique : l'hémoglobine (Hb) et l'ensemble des enzymes érythrocytaires.

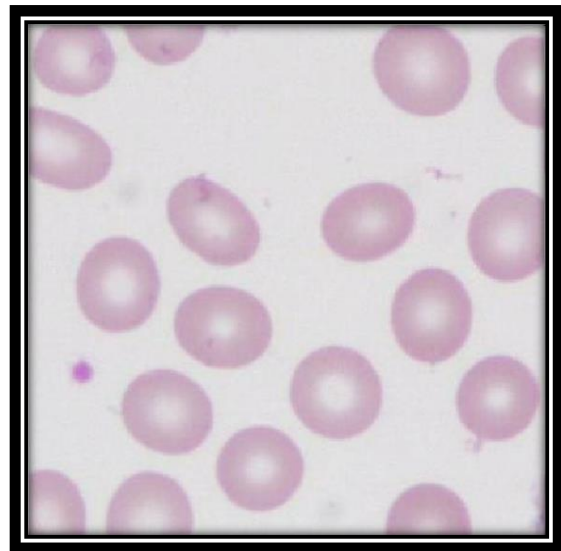
L'hémoglobine (environ 34 % du poids de globule, 300 millions de molécules par cellules) est un tétramère constitué de deux dimères associant 1 chaîne  $\alpha$  et 1 chaîne autre que  $\alpha$  (dans les conditions physiologiques  $\beta$  et  $\delta$  et  $\gamma$  selon l'âge). À chacune des 4 chaînes de globine est accroché un groupe prosthétique (non protéique), l'hème contenant un atome de Fer. C'est sur cet atome de fer que vient se fixer la molécule d' $O_2$  transportée. Les enzymes érythrocytaires de la glycolyse fournissent l'énergie nécessaire à la survie de l'hématie .cette énergie, sous forme d'ATP joue un rôle essentiel dans le maintien structural et fonctionnel de la membrane érythrocytaire tandis que d'autres nucléotides associés à d'autres enzymes protègent l'hémoglobine de l'oxydation. La survie de l'hématie dans la circulation est d'environ 120 jours dans les conditions physiologiques .Elle nécessite l'aptitude de l'hématie à se déformer pour traverser les capillaires les plus étroits de la circulation, en particulier dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Cette déformabilité exige le maintien des propriétés de la membrane et la fourniture d'énergie dont la disponibilité est limitée dans le temps (épuisement du stock d'enzymes érythrocytaires), à terme, les cellules vieillissent deviennent rigides et sont retenues,



dans les conditions physiologiques, au niveau de la moelle osseuse essentiellement .Elles sont alors phagocytées par les macrophages ; c'est l'hémolyse physiologique [5].



**Figure 1**



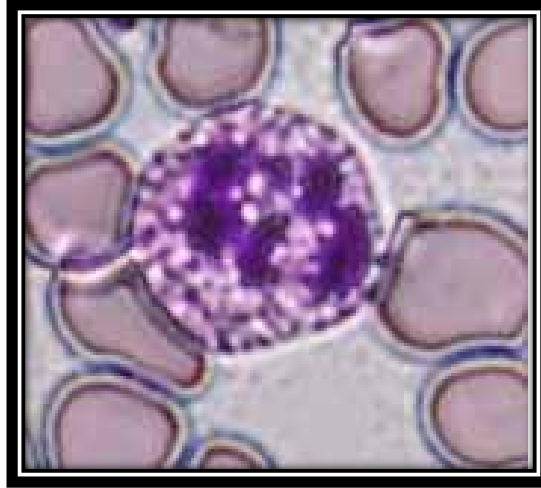
**Figure 2**

**Les hématies sous microscope (figure 1 sous microscope électronique à balayage figure 2 microscopie optique [5])**

### **I.1.2.2. Les polynucléaires Neutrophiles (PNN) :**

Les polynucléaire participent à la défense antibactérienne non spécifique, grâce à leur propriété de déplacement (chimiotactisme), d'englobement(phagocytose) et d'extinction de la vie bactérienne ( bactéricide ) , la granulopoïèse neutrophile se déroule dans la moelle osseuse ,sous l'influence de facteurs de croissance (G- et GM-CSF : Granulocytic et Granulocytic-monocytic colony stimulating factor ) en deux phases de durée équivalente ( 5 à 7 jours) : l'une de multiplication et de maturation ( stades des myéloblastes , promyélocyte et myélocytes ) :l'autre de maturation sans division ( métamyélocyte et PNN ) où PNN qui viennent d'être produits restent en réserve mobilisable . Arrive à maturité, le PNN quitte la moelle pour le système vasculaire. Dans les vaisseaux , les PNN se répartissent en deux compartiments en équilibre permanent dans les conditions physiologiques : le pool circulant, seul accessible au comptage après prélèvement sanguin (hémogramme) ;et le pool marginé , correspondant aux PNN adhérent aux parois des veinules et des capillaires .Les PNN ne sont

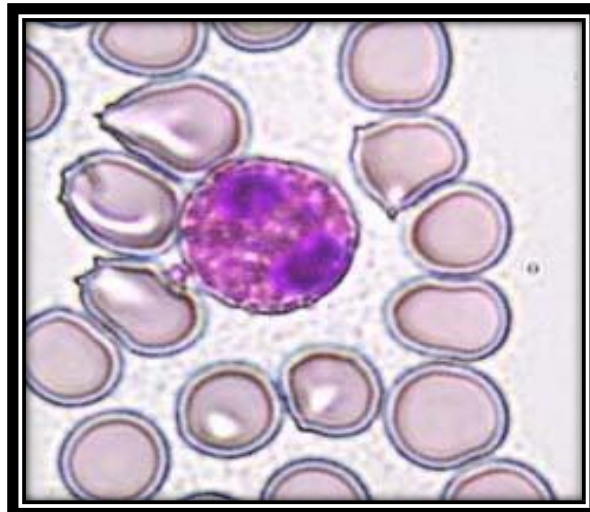
qu'en transit dans le système vasculaire (en 12h on estime que 50% de la production l'a quitté) à terme, il gagnent les tissus par diapédèse pour y remplir leur rôle[4-5].



**Figure 3 :** Les Polynucléaires Neutrophiles sous le microscope optique [4]

### I.1.2.3. Les polynucléaires Eosinophiles (PNE) :

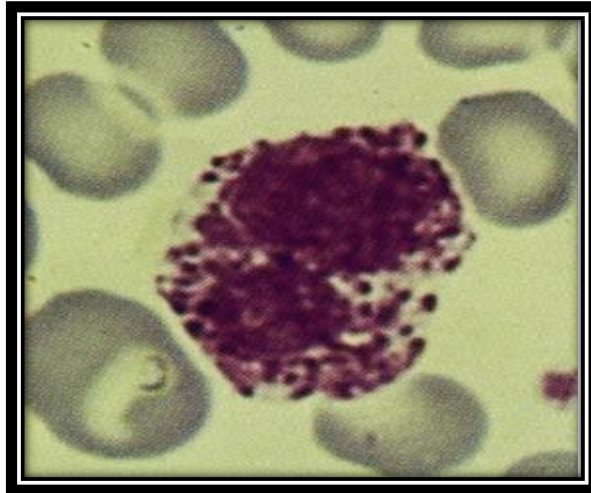
Ils ont une structure similaire à celle des PNN et en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Ils ont un rôle préférentiel dans la défense antiparasitaire [4-5].



**Figure 4 :** Les Polynucléaires Eosinophiles sous le microscope optique[5]

### I.1.2.4. Les polynucléaires Basophiles (PNB) :

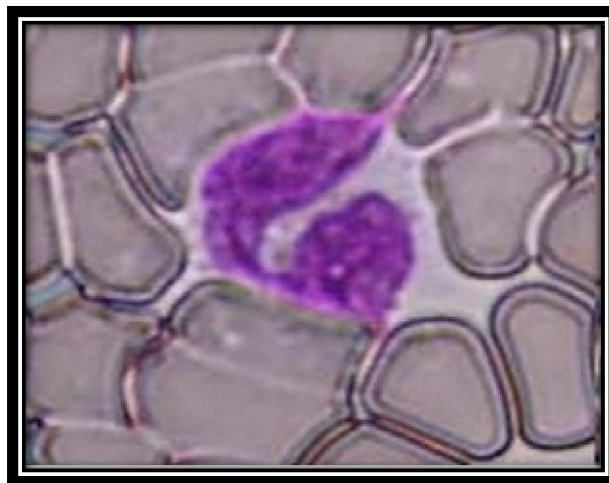
Ils sont de structure globalement comparable à celle des polynucléaires neutrophiles .Ils en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Leur contenu est le support et leur fonction particulière en matière d'hypersensibilité immédiate et de lutte antiparasitaire [5].



**Figure 5 :** Les Polynucléaires Basophiles sous le microscope optique[5]

### I.1.2.5. Les monocytes (Mono) :

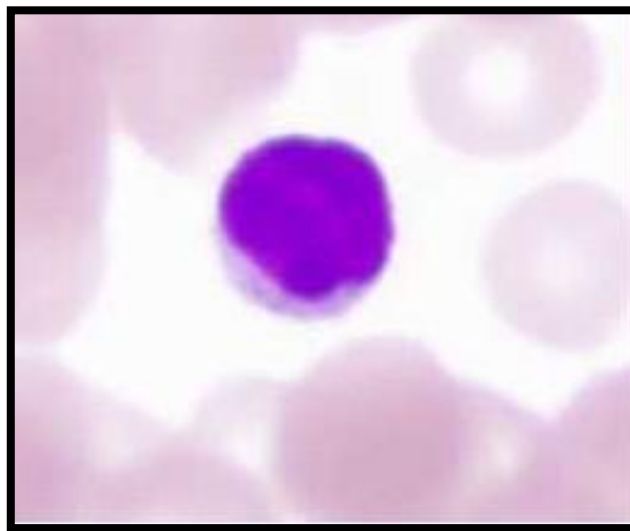
Ces cellules constituent la forme circulante du système des « phagocytes mononuclée » dont le progéniteur médullaire est commun à la lignée granuleuse .après leur séjour intravasculaire, les monocytes se rendent vers les différents tissus (moelle osseuse, rate, ganglion, tissu conjonctif, tissu sous-cutané, poumons, séreuse) ou ils évoluent en histiocytes, ostéoclastes ou macrophage [4-5].



**Figure 6 :** Les monocytes sous microscopie optique [4].

**I.1.2.6. Les lymphocytes (Ly) :**

Issues de la moelle osseuse, les cellules lymphoïdes mûrissent dans les organes lymphoïdes centraux ( la moelle osseuse pour les lymphocytes B, thymus pour les lymphocytes T ) puis migrent ensuite vers les organes lymphoïdes périphérique, lieux de rencontre avec les antigènes, à partir des ganglions, les lymphocytes vont recirculer dans la circulation périphérique, via les vaisseaux lymphatiques, pour revenir aux ganglions, cette circulation des lymphocytes entre système sanguin et lymphatique assure une redistribution permanente de leur différentes populations, Les lymphocytes circulants ne sont pas le terme d'une lignée cellulaire mais, seulement un aspect de cellules au repos, capables de se transformer pour jouer leur rôle ( immunoblastes, plasmocytes). La détermination quantitative des lymphocytes à l'hémogramme regroupe la numération des lymphocytes T et des lymphocytes B. Seules des études spécialisées portant sur les marqueurs de membrane permettent de différencier les lymphocytes B et T ainsi que leurs différentes sous-populations [6-7-8].



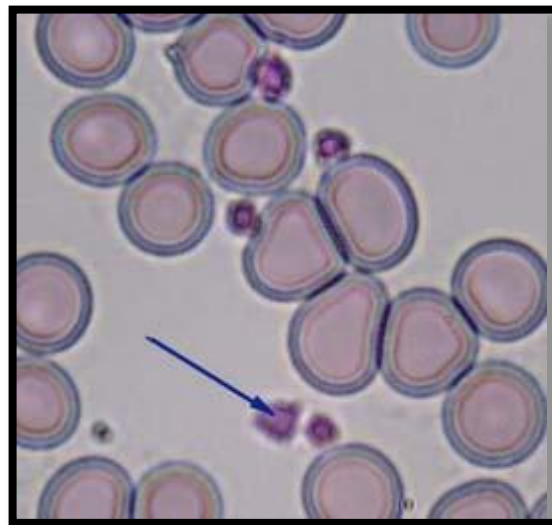
**Figure 7 :** Les lymphocytes sous microscopie optique [8].

**I.1.2.7. Les plaquettes (Pq) :**

Les plaquettes (ou thrombocytes) proviennent de la fragmentation du cytoplasme d'une très grande cellule médullaire, les mégacaryocytes. Ceux-ci proviennent eux-mêmes de la différenciation d'une cellule souche, puis de progéniteurs particuliers, selon un mode de division et de maturation unique, marqué par l'endomitose ; Le noyau se multiplie sans que la cellule se divise ;  $2N$  étant le nombre de chromosomes de la cellule précurseur, les

mégacaryocytes des générations successives vont contenir 4N, 8N, 16N, 32N, 64N .En même temps, le cytoplasme s'agrandit et les plaquettes se forment . Les mégacaryocytes qui libèrent des plaquettes sont habituellement au stade 32N. Chaque mégacaryocyte produit plusieurs milliers de plaquettes [9].

La thrombopoïèse est régulé par facteur de croissance hématopoïétique présentent des homologie avec l'érythropoïétine , la thrombopoïétine (TPO) produite principalement par le foie et le rein .La membrane qui entoure les plaquettes est de composition lipidique comme celle des autres cellules sanguines mais en diffère par la répartition des phospholipides et surtout par la présence d'un certain nombre de glycoprotéines au rôle fondamental dans les phénomènes de l'hémostase .son organisation intérieure avec un cytosquelette ,des granulations de différents types ,un système de communication avec l'extérieur ,est très complexe et justifie qu'on puisse la considérer comme une véritable cellule . Cette «cellule» circule dans le système vasculaire pendant 7 à 10 jours et ses fonctions multiples en font un élément indispensable aux phénomènes de l'hémostase et de la coagulation [9 -10].



**Figure 8 :** Les plaquettes sous microscopie optique[9]

### I.2. La moelle osseuse :

La moelle osseuse est un tissu vivant spécialisé, également d'origine mésenchymateuse , a consistance « onctueuse » ,situé au centre des os ,responsable de la production des différents types des cellules sanguines .c'est un tissu « mou » ,par conséquent il est protégé par de l'os qui est un tissu dur .Si on rassemblait toute la moelle osseuse chez un adulte , la masse obtenue pèserait 1,6 à 3Kg [ 11- 12].

Cet « organe » est très spécial, car anatomiquement diffus ,s'étend à l'intérieur des espaces médullaires des os du squelette ,séparé du tissu osseux proprement dit par une couche mésenchymateuse particulière ,l'endoste .Dans cette couche ,ostéoclastes et ostéoblastes assurent un remaniement perpétuel du tissu osseux . La moelle osseuse est composées d'un tissu hématogène (hématopoïétique ou moelle rouge) et d'un tissus adipeux (graisseux ou moelle jaune) [13].

La moelle hématopoïétique , anatomiquement dispersée dans de multiples pièces osseuses est enfoncée à l'intérieur d'un cadre osseux , L'examen d'une coupe de moelle d'os spongieux hématogène permet de reconnaître différentes structures en disposition concentrique ,composé de l'extérieur vers l'intérieur d'un cadre osseux (ostéocytes, ostéoblastes et ostéoclastes),d'un compartiment vasculaire , d'un microenvironnement ou trame conjonctivo- vasculaire et enfin d'un parenchyme hématopoïétique, véritable structure hématogène ,mais qui serait , non fonctionnelle sans les autres structures citées précédemment [7-8] .

La moelle va être localisée différemment, suivant qu'on parle du fœtus, d'un nouveau-né, d'un jeune ou d'un adulte ; Chez le fœtus, elle est située à l'intérieur de toutes les cavités osseuses. Chez l'adulte, on la trouve dans les logettes de l'os spongieux de certaines épiphyses, dans les vertèbres, les côtes, les os plats (sternum, os iliaque) et le crâne .Un balancement existe entre la moelle hématogène et la moelle adipeuse.

L'involution médullaire, se produit avec l'âge, et se traduit par une réduction progressive de la moelle rouge hématogène, remplacée par la moelle jaune adipeuse.

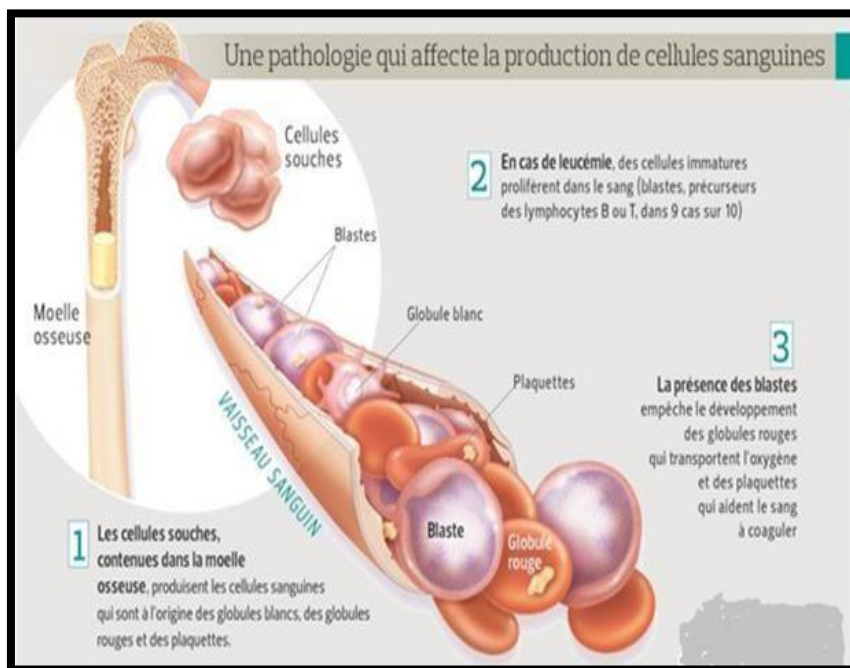
La moelle osseuse hématopoïétique assure plusieurs fonctions : hématogène (production des cellules du sang), immunologique (c'est un organe lymphoïde primaire, lieu de différenciation et de maturation des lymphocytes B) et ostéogène (assurant la formation, la croissance et le modelage du tissu osseux avec des ostéoblastes et des ostéoclastes) [14 -15].

## II. EPIDEMIOLOGIE

### II.1.1.Epidémiologie descriptive :

Les leucémies aiguës représentent l'affection maligne la plus fréquente à l'âge pédiatrique d'environ 30% de l'ensemble des cancers de l'enfant [21-22].

Souvent on oppose les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) aux leucémies Aigues myéloblastiques (LAM).



**Figure 09 :** une pathologie qui affecte la production de cellules sanguines [21]

### II.1.1.Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) :

Les (LAL) sont nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte. Elles Représentent 80% des L.A et restent la forme la plus fréquente des cancers de l'enfant (30-35% des cancers en pédiatrie) [23-24].

Il faut distinguer les LAL de la lignée B de celles de la lignée T.

### II.1.1.1.LAL de la lignée B : [24-25]

Chez l'enfant, les LAL de la lignée B sont prédominantes (80%). Leur pic de Fréquence se situe entre 2 et 5 ans, surtout dans les pays occidentaux.

L'incidence globale des LAL varie selon les pays ; l'incidence la plus élevée est Observée dans les populations hispaniques (Costa-Rica et Los Agnelés) (5,94 et 5,02 respectivement), et l'incidence la plus basse en Afrique Noire (1,18 à 1,61 pour 105 enfants de moins de 15 ans).

Les LAL sont moins fréquentes chez les enfants américains de race noire par rapport à ceux de race blanche.

### II.1.1.2.LAL de la lignée T : [25]

Les LAL-T prédominent chez des enfants plus âgés, à l'adolescence ou chez les Pré-adolescents et restent rares avant 5ans. La sex-ratio atteint 4 pour les LAL-T (Il est de 1,2 pour les LAL-B).

### II.1.2.Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) :

Les (LAM) ne représentent que 15 à 20% des L.A chez l'enfant. Avec une incidence qui augmente avec l'âge, en France elle est de l'ordre de 3 pour 100.000 habitants par an [26 -27]. Elles sont pour la majorité des cas des pathologies de l'adulte.

## II.2.Epidémiologie analytique :

### II.2.1.Antécédents familiaux :

D'une façon générale, la leucémie aigüe survient par cas isolés, mais parfois on assiste à plusieurs cas de leucémies dans la même famille, probablement en rapport avec un facteur familial prédisposant.

Une association significative entre la survenue d'une leucémie aigüe de l'enfant et une histoire familiale d'hémopathie maligne ou de cancer solide a été observée dans une étude française cas-témoin avec un RR=2.2 [28].

Ce risque est : -de 20% si la leucémie est apparue avant 6ans

- de 100% si la leucémie est apparue avant 1an



### **II.2.2.Facteurs étiologiques : [28-29]**

#### **II.2.2.1.Exposition environnementale aux radiations ionisantes :**

Les rayonnements ionisants sont un facteur de risque de leucémies reconnu et démontré à travers plusieurs études, en particulier le suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, mais également le suivi de populations traitées par radiothérapie ou exposées in utero.

Autres études ont conclus à l'association d'une incidence élevée de leucémie aigüe observée autour de certains centres nucléaires [28].

#### **II.2.2.2.Exposition environnementale aux radiations non ionisantes :**

Même si on ne dispose pas de preuve de la cancérogénicité des champs électriques et magnétiques, même à forte dose. Le centre international de recherches sur le cancer (CIRC) a classé en 2001 les ondes électromagnétiques de très basses fréquences comme « Cancérogène possible »[30].

#### **II.2.2.3.Exposition environnementale chimiques :**

Plusieurs études se sont intéressées à la répartition spatiale des cas de leucémies chez les enfants en fonction de la proximité de certains sites industriels.

Des associations ont été observées avec la proximité des sites présentant des effluents volatiles dérivés du pétrole (benzène), ou des fumées et gaz issues de fours, de fourneaux, ou de moteurs à combustion interne.

Une étude canadienne a étudié le risque de leucémie chez l'enfant en relation avec certains contaminants présents dans l'eau de boisson comme (le tri halométhane, le Chloroforme, le zinc, le cadmium et l'arsenic) mais en l'état actuel des connaissances, ces résultats ne permettent pas d'établir l'existence de relations causales entre ces Substances et la survenu de leucémie [29].

#### **II.2.2.4.Exposition professionnelles des parents :**

De nombreuses études [28-29].Ont recherché une association entre la profession ou les expositions professionnelles des parents et le risque de leucémie chez les enfants. Ces études ont fourni de nombreux résultats, mais leur interprétation est quelque fois difficile.

En effet , les expositions parentales peuvent être le reflet indirect de l'exposition des enfants, in utero ou durant leur enfance.

Une autre hypothèse d'action avancée peut être un effet génétique ; L'exposition des parents avant la conception induirait une augmentation de la fréquence des leucémies chez les descendants.

### **II.2.2.5.Facteurs infectieux :**

Au cours des 10 dernières années, l'hypothèse d'une origine infectieuse des leucémies aiguës surtout lymphoïdes s'est précisée selon deux modèles très différents.

-Selon Kinlen : certaines leucémies pourraient être, une séquelle rare d'une infection commune d'origine probablement - mais pas nécessairement- virale.

-L'hypothèse de Greaves : un pic de fréquence des leucémies lymphoïdes aiguës chez les enfants de 2 à 5 ans est plus marqué dans des situations de meilleur niveau d'hygiène et de relatif isolement immunitaire.

### **II.2.2.6.Facteurs génétiques : [29]**

La principale anomalie caryotypique est la trisomie 21 qui multiplie par 15 à 40 le risque d'atteinte leucémique par rapport à un enfant indemne, ce risque est encore plus important au cours de la première année de vie.

Le risque de leucémie chez un jumeau lorsque l'autre est atteint est en moyenne de l'ordre de 25 %, mais pratiquement de 100 % pour les leucémies du nourrisson.

Des études ont montré que l'augmentation du risque était due à la transmission des clones leucémiques d'un jumeau à l'autre par voie transplacentaire.

Les maladies génétiques des systèmes de réparation de l'ADN (syndromes de Bloom, Anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie) sont fortement liées au risque de leucémie.

Ce risque est également augmenté dans certains déficits immunitaires, comme le syndrome de Wiscott-Aldrich, la neurofibromatose de Recklinghausen...

L'étiologie des leucémies de l'enfant reste obscure, et l'ensemble des facteurs de risque connus n'explique qu'une faible part des cas de leucémies survenant chaque année.

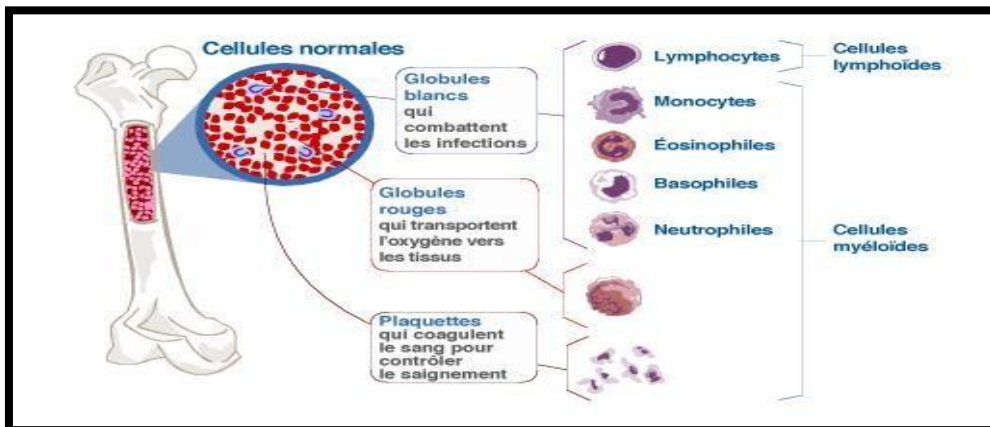
En effet, on a très peu de connaissances sur les associations potentielles entre des expositions environnementales chroniques à des substances chimiques et le risque de leucémies chez les enfants. Néanmoins, plusieurs hypothèses de recherche devraient se préciser prochainement pour expliquer l'étiologie des leucémies.

## III. PHYSIOPATHOLOGIE

### III.1.Hématopoïèse : [31-32]

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la fabrication et le Remplacement continu et régulé des cellules sanguines à partir de la cellule souche Hématopoïétique.

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



**Figure 10 :** les mécanismes d'hématopoïèse [32].

#### III.1.1.Lieux de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse embryonnaire est extra-médullaire de la 3<sup>ème</sup> à la 20<sup>ème</sup> semaine de développement, elle est assurée par le tissu conjonctif jusqu'au 2<sup>e</sup> mois de la vie

Intra- utérine, puis par le foie fœtal du 2<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> mois. La production médullaire commence à partir du 4<sup>em</sup> mois de vie fœtale.après la naissance elle est exclusivement médullaire.

### **II.1.2.Cellules de l'hématopoïèse :**

Constituée de deux principaux volets (Myélopoïèse et Lymphopoïèse), elle peut schématiquement définir 4 compartiments cellulaires :

#### **II.1.2.Les cellules souches pluripotentes (Stem cells) :**

Cellules primitives ayant un haut pouvoir de prolifération, en effet elles sont capables de se renouveler, ce qui permet le maintien d'un nombre constant de cellules souches ; et de se différencier, ce qui assure le renouvellement des cellules sanguines qui meurent physiologiquement après un certain délai.

#### **III.1.2.2.Les progéniteurs :**

Ce sont des cellules capables de se proliférer sans s'auto-renouveler et de se différencier, elles sont habituellement déterminées et déjà engagées vers une seule lignée cellulaire.

Elles ont la particularité de subir de nombreuses divisions entre la cellule souche qui leur a donné naissance et les cellules différenciées, et de subir une différenciation progressive, qui va permettre à partir d'une cellule souche totipotente de donner une cellule irréversiblement destinée à se différencier en cellule de la lignée lymphoïde ou Myéloïde.

#### **III.1.2.3.Les précurseurs :**

Cellules déjà reconnaissables morphologiquement, correspondant à des cellules en cours de maturation avant leur passage dans la circulation sanguine.

#### **III.1.2.4.Les cellules matures :**

Cellules terminales, matures et fonctionnelles.

### **III.1.3.Etapes de l'hématopoïèse :**

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

Durant ces périodes, plusieurs événements moléculaires sont observés :

### III.1.3.1. Hématopoïèse primitive :

(Du j18 jusqu'à la fin de la 8<sup>em</sup> semaine de la vie embryonnaire)

Le facteur de transcription (FT) TAL-1 est exprimé à la fois dans les cellules Endothéliales et hématopoïétiques, et les FT GATA-1 et rhombotine (RBTN-1) nécessaires à l'érythropoïèse primitive s'expriment également.

### III.1.3.2. Hématopoïèse définitive :

D'autres FT sont impliqués : GATA-2, c-MYB, AML-1, GATA-3. Un peu plus tardivement, les FT myéloïdes [SC (stem cell factor ou SCF ou c-kit ligand)] et son récepteur c-kit, ainsi que l'EPO et son récepteur apparaissent.

## III.2. Leucémogénèse : [33-34]

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.

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

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 « FAB » 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.

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 leucémique et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogénèse [35-36].

- Au cours de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL), On a remarqué une région fréquemment amputée du bras court du chromosome 9, qui abrite le gène PAX5, un régulateur transcriptionnel de la différenciation lymphoïde B [37].
- 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.
- Au cours de la Leucémies myéloïdes aiguës (LAM), On a exploité comme point de départ la notion que les gènes Nr4a3 (NOR1) et Nr4A1 (Nur77) ; sont deux récepteurs nucléaires, qui participent à l'homéostasie cellulaire du système immunitaire en contrôlant la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules de ce système et qui sont exprimés d'une façon très Faible dans le compartiment cellulaire lors de la LAM [38].

Ce résultat donne un « coup de vieux » à la classification FAB, et une perspective Thérapeutique se dessine, qui consistera à réactiver les deux gènes en question pour Relancer le programme de différenciation myéloïde.

## IV. DIAGNOSTIC

### IV.1. Aspects cliniques des leucémies aiguës de l'enfant :

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

L'ancienneté des troubles est rarement supérieure à 1 mois et le début est en général assez brutal, et il peut être asymptomatique et passer inaperçu [39].

L'évolution est marquée par une altération de l'état général.

#### **IV.1.1.1. Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse :**

L'insuffisance médullaire est liée à l'accumulation des cellules blastiques au niveau De la moelle osseuse et/ou l'arrêt de différenciation des cellules qui peuvent être souches, ou progénitrice 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 d'origine granulocytaire.
- Un syndrome hémorragique d'origine plaquettaire.

#### **IV.1.1.1. Syndrome anémique :**

L'anémie peut s'exprimer par : [40]

- Une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée.
- Une asthénie importante, assez fréquemment inaugurale.
- Une dyspnée d'effort voire de repos.
- Des vertiges, des palpitations, des crises d'angor.
- Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

#### **IV.1.1.2. Syndrome infectieux :**

Présent dans 50% des cas, se manifestant par une fièvre modérée (38.5°C) avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents

sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques, otite), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon...

Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie [41-42]. Ces infections sont très fréquentes si la neutropénie est inférieure à 500/mm<sup>3</sup>.

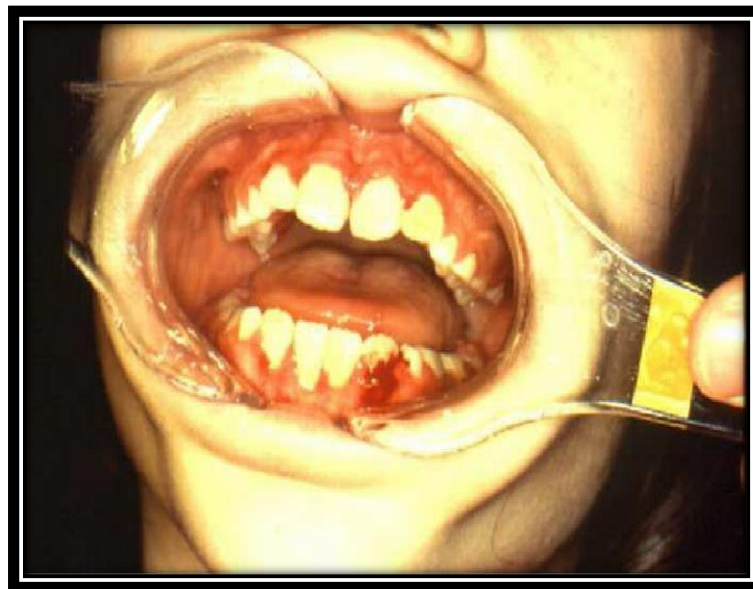
Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, On parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement chimiothérapique [39].

### IV.1.1.3. Syndrome hémorragique :

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut être dû aussi un trouble de la coagulation (CIVD) dans le cas de LAM3 (L.A promyélocytaire) ce qui met en jeu le pronostic vital [43].

La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses (en particulier aux points de ponction veineuse), de saignements Muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies[39].

Le tableau hémorragique est présent chez environ 50 % des patients porteurs d'une LAL. Il peut menacer la vie lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil Génito-urinaire ou le système nerveux central [39].



**Figure 11 : Gingivorragies révélatrices d'une leucémie aiguë de l'enfant [39]**



**IV.1.2. Signes en rapport avec le syndrome tumoral : [42]**

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

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

**IV.1.2.1. Hypertrophie des organes hématopoïétiques :****A. Adénopathies :**

Les adénopathies superficielles (cervicales, inguinales, axillaires...) sont davantage Observées dans les LAL, (80 % des cas).

Les adénopathies profondes (médiastinales, abdominales responsable de douleur, et Individualisable a l'échographie) sont très évocatrices de LAL de type T et peuvent Occasionner un syndrome compressif.

Les LAL3 s'accompagnent fréquemment d'une masse ganglionnaire abdominale de Croissance rapide.

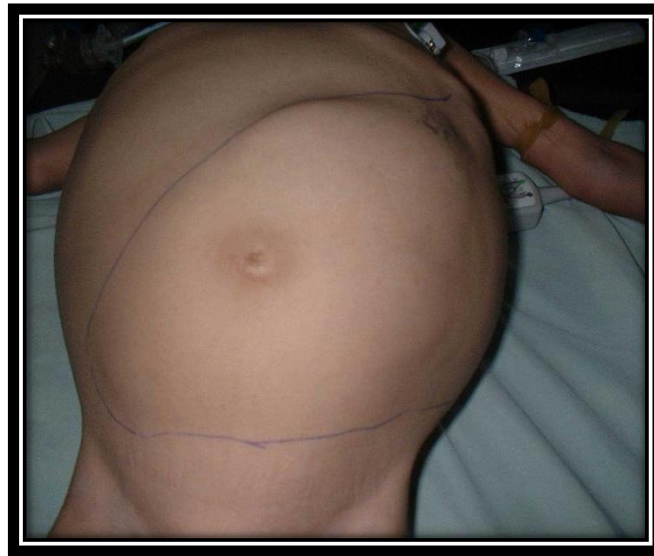
Ces ADP sont symétriques, fermes, mobiles, du caractère indolore et de taille modérée.



**Figure 12:** Adénopathies cervicales chez un enfant [42]

**B. Splénomégalie :**

C'est un élément commun au cours des LAL (75 % des cas), et des LAM (50 %) dans Les formes monocytaires, elle est franchement palpable, parfois très volumineuse Atteignant ou dépassant l'ombilic, et de consistance ferme [42].



**Figure 13:** la Splénomégalie chez un enfant [42]

**C. Hépatomégalie :**

Une hépatomégalie associée peut se rencontrer dans 50 % des LAL et un peu moins souvent dans les types M4 et M5. [44].

**V.1.2.2. Syndrome de leucostase : [44-45-46]**

Il est surtout l'apanage des LAM.

Dans les formes hyper leucocytaires des LAM (en pratique pour des chiffres excédant  $100.103/mm^3$ ), on peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant Principalement dans :

- la circulation cérébrale (céphalées, torpeur pouvant aller jusqu'au coma, ataxie, troubles visuels avec signes au fond d'œil)

- le poumon (hypoxémie, dyspnée, anomalies radiologiques : opacités Diffuses bilatérales).
- le foie (troubles de l'hémostase secondaire à un déficit en facteur de coagulation) ces signes sont la traduction de phénomènes thrombotiques (occlusion des artéoles cérébrales et pulmonaires par les agrégats blastiques) ou hémorragiques (en particulier intracérébraux).

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

La rareté du phénomène de leucostase dans les 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.

### IV.1.2.3. Localisations extra hématologiques : [47]

#### A. Localisation neuroméningée :

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

L'expression clinique est variable :

- signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, Vomissements, œdème papillaire au fond d'œil).
- atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale, névralgies Sciatiques...), syndrome méningé, troubles des fonctions supérieures, troubles du comportement alimentaire (boulimie), néanmoins, la majorité des patients avec atteinte du LCR sont asymptomatique.

#### B. Atteinte osseuse : [48]

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

Elle se traduit par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées (pression du sternum). Lorsqu'elles constituent la manifestation inaugurale, ce

douleurs sont parfois faussement étiquetées : douleurs de croissance, rhumatisme inflammatoire, ostéomyélite...

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

### **C. Atteintes cutané muqueuses : [47]**

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 celle du nouveau-né atteint de leucémie M4 ou M5 pendant les premiers mois de la vie.

Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL.

La présentation prédominante consiste en des nodules ou des placards violacés multiples, non prurigineux, durs et indolores.

Une autre présentation cutanée possible des LAM est le pyoderma gangrenosum.

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent et caractéristique des variétés Monoblastiques.

### **D. Atteintes gonadiques : [47]**

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

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

### **E. 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 corticale au cours de LAL.
- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural
- Les localisations à l'œil sont en général associées avec une localisation Méningée.

Toutes ses parties peuvent être atteintes : nerf optique, Choroïde ou rétine.

Cliniquement, il s'agit fréquemment d'anomalies brusques de la vision. Des infiltrats visibles au fond d'œil peuvent être rencontrés lors des LAL. En cas de thrombopénie, cet examen permet d'observer des hémorragies.

**Le myélogramme** est indispensable au diagnostic même en cas de présence de cellules blastiques circulantes. Il permet d'affirmer par la présence de plus de 20 ou 25% de cellules blastiques sur le frottis. Le prélèvement permet une analyse morphologique effectuée après coloration de May-Grünwald-Giemsa complétée par une étude cytochimique (myéloperoxydase)[44].

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 (le plus souvent) ou non d'une blastémie.

### V.2. Exploration paracliniques :

-Examens biologiques à visée diagnostique :

Le diagnostic est suspecté sur les données de l'**hémogramme**. Il existe typiquement une atteinte des trois lignées (une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une Neutropénie et une thrombopénie) avec la présence le plus souvent de cellules blastiques Circulantes. La numération formule sanguine (NFS) est rarement normale. Parfois, une seule Lignée est atteinte [47].

**La sémiologie complète comporte :**

-Une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative. Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques.

-Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50000/mm<sup>3</sup>. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébroméningée.

-Un chiffre variable de leucocytes qui peut être normal (de 15 à 20 % des cas), diminué (25 % des cas) ou augmenté (de 50 à 60 % des cas), il existe donc des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires[49].

-Une blastos périphérique, que lorsqu'elle existe ; permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë. Son absence est possible et n'exclut pas ce diagnostic. Elle peut aussi être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques [49].

Le **myélogramme** est indispensable au diagnostic même en cas de présence de cellules blastiques circulantes. Il permet d'affirmer par la présence de plus de 20 ou 25% de cellules blastiques sur le frottis. Le prélèvement permet une analyse morphologique effectuée après coloration de May-Grünwald-Giemsa complétée par une étude cytochimique (myéloperoxydase)[44].

Il met en évidence une infiltration blastique supérieure à 30 %, définissant le diagnostic de LA. Plus récemment, la classification de l'OMS a établi ce seuil à 20% incluant l'entité « Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation » [47].

Des analyses immunophénotypiques et cytogénétiques des cellules blastiques sont systématiquement réalisées. La nature lymphoblastique de la LAL est en règle Facilement établie par l'étude cytologique et enzymatique.

La ponction lombaire permet la recherche de cellules blastiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). L'atteinte méningée est définie par l'existence de plus de 5 éléments/mm<sup>3</sup> avec présence de blastes, quel que soit le taux de ceux-ci.

L'étude du LCR est indispensable mais sera différée dans les situations où elle est dangereuse (formes hyperleucocytaires, formes avec gros médiastin, thrombopénie majeure ou coagulation Intravasculaire disséminée ou CIVD importante...) [51].

Les autres examens nécessaires sont :

Une radiographie de thorax (recherche d'un gros médiastin, d'une pneumopathie, d'une leucostase pulmonaire),

- Une étude de l'hémostase.
- Un ionogramme sanguin, un bilan phosphocalcique, une uricémie et un taux de LDH (recherche d'un syndrome de lyse tumoral, estimation de la masse tumorale)
- Un phénotype érythrocytaire complet.
- Un bilan infectieux bactériologique et viral (hépatites B et C, CMV, EBV...).

D'autres examens peuvent être utiles : échographie cardiaque (avant l'utilisation d'anthracycline), échographie abdominale, groupage HLA... [44].

### **Biopsie ostéomédullaire :[53]**

Le prélèvement est réalisé par un médecin assisté d'un soignant du service d'hématologie dans une salle d'examen de l'hôpital de jour ou dans votre chambre si vous êtes hospitalisé. Il ne faut pas être à jeun.

On vous demandera de vous allonger sur le ventre sur la table d'examen (ou sur le lit). Une fois que vous êtes installé confortablement, la tête sur le côté, un infirmier vous placera un masque autour du nez et de la bouche. Un mélange gazeux (oxygène et protoxyde d'azote) sera délivré par ce masque. L'inhalation de ce gaz permet une sédation consciente et une analgésie partielle facilitant la réalisation de l'acte. Vous ne serez donc pas endormi, vous resterez bien conscient, vous entendrez ce qu'on vous dira, vous pourrez parler et répondre aux questions. L'inhalation du gaz entraîne une diminution de l'anxiété et parfois un état d'euphorie avec modifications des perceptions sensorielles. D'autres effets peuvent survenir tels que des picotements, fourmillements au niveau de la bouche, des sensations de vertiges, des nausées, une agitation, des pleurs, une sensation de chaleur ou de lourdeur. Ces effets disparaissent dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange gazeux.

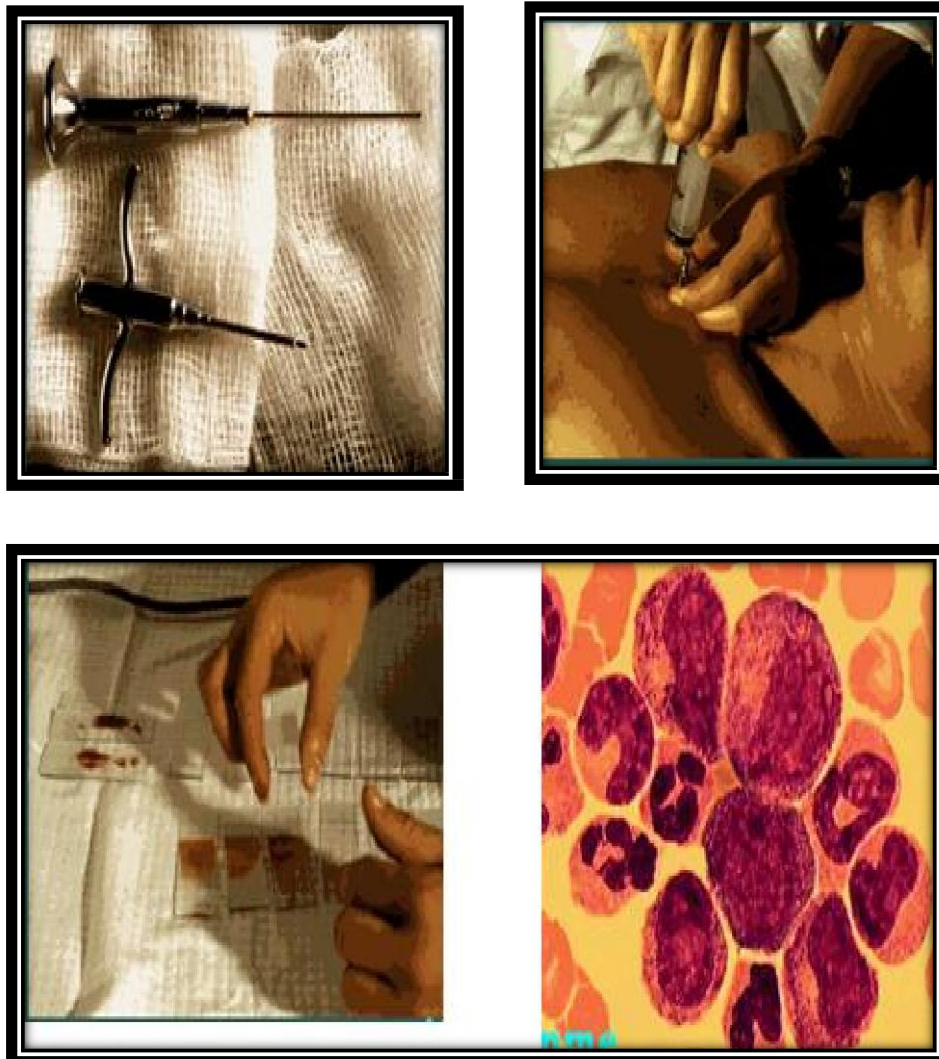
Pendant l'inhalation, vous serez invité à respirer normalement. L'inhalation débute 3 minutes avant de commencer l'examen et se poursuivra pendant toute la durée de l'acte, environ 15 minutes.

Le médecin réalise une anesthésie locale en injectant par une fine aiguille un produit insensibilisant la peau, les tissus sous cutanés et le périoste (la membrane qui recouvre l'os). Le produit injecté est la lidocaïne, un anesthésique local qu'utilisent habituellement les dentistes.

Le médecin fait ensuite une petite incision de manière à faciliter la pénétration du trocard à biopsie sous la peau. Le trocard à biopsie a une épaisseur de 3 mm environ. Le trocard est introduit dans les tissus sous cutanés pour atteindre la surface osseuse. Par des mouvements de rotation, le trocard pénètre à travers la couche externe de l'os puis atteint la moelle osseuse. Le médecin fait progresser le trocard à l'intérieur de la moelle osseuse sur environ 2 cm. Le trocard est ensuite retiré.

Le prélèvement est extrait du trocard pour être déposé dans un flacon contenant un liquide de conservation des tissus et envoyé au laboratoire.

L'examen est terminé et l'inhalation de gaz arrêtée. Une pression est appliquée pendant quelques minutes à l'endroit de la biopsie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de saignement spontané. Un bandage compressif est appliqué et maintenu pendant 24 heures. Vous ne devez pas laver cette surface de la peau pendant 48 h (pas de bain pendant 2 jours). à vous mettre sur le dos pour continuer à exercer une pression sur le site de prélèvement pendant quelques minutes. Ensuite vous pourrez vous déplacer et quitter le service.



**Figure 14 :** la Biopsie ostéoméduillaire[53]



**V. CLASSIFICATION DES LEUCEMIES AIGUES**

Les leucémies aigues représentent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par des profils cytologiques, phénotypiques et génétiques divers.

Le développement des techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire a rendu la classification FAB dépassée. La classification actuelle est celle de l'OMS qui a Includ des critères pronostics de certaines anomalies génétiques [1].

**Classification franco-américano-britannique « FAB »**

C'est une classification cytologique publiée en 1976, [5] elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois des la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastique ou myéloblastique), avec son niveau de maturation.

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

**Tableau 1 :** cytologie LAL, classification « FAB »

	<b>LAL1</b>	<b>LAL2</b>	<b>LAL3 (Burkitt)</b>
<b>La taille de la cellule</b>	Petite, dispersée, Fine	Grande, hétérogène.	Grande, homogène
<b>Chromatine</b>	Homogène	Variable	variable
<b>Noyau</b>	régulier, normal	irrégulier, encoché	régulier, rond ou ovale
<b>Nucléole</b>	0 ou 1, petit	1 ou +, Volumineux	1 ou +, volumineux
<b>Rapport N/C</b>	Elevé	moins élevé	moyen
<b>Basophile</b>	Faible	variable, parfois intense	très intense
<b>Vacuole</b>	présence variable	présence variable	Présente et volumineuses

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

**Tableau 2 :**cytologie LAM, classification « FAB ».

	<b>Définition</b>
<b>LAM 0</b> <b>Indifférenciée</b>	Inclassable par morphologie et cytochimie MPO intracytoplasmique + en immunophénotypage.
<b>LAM1</b> <b>Sans maturation</b>	> 90% de blastes sans maturation granuleuse, Corps d'Auer +/-
<b>LAM2</b> <b>Avec maturation</b>	30 à 90% de blastes avec maturation granuleuse représentant > 10% de la cellularité. Corps d'Auer fréquents
<b>LAM3</b> <b>Promyélocytaire</b>	Majorité de promyélocytes anormaux Corps d'Auer fréquents.
<b>LAM4</b> <b>Monoblastique</b>	Moelle > 30% de blastes, 20 à 80% de cellules monocytaires Sang > 5 G/L cellules monocytaires. M4 avec éosinophilie (M4Eo) : granulations éosinophiles dans le cytoplasme
<b>LAM5</b> <b>Sans maturation</b>	LAM5a : peu différenciée (monoblastes > 80% des cellules monocytaires) LAM5b : différenciées (monoblastes < 80% des cellules monocytaires)
<b>LAM6</b> <b>Erythroleucémie</b>	Blastes > 30% des éléments non érythroblastiques Erythroblastes > 50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse
<b>LAM7</b> <b>Mégacaryoblastique</b>	Reconnaissance par anticorps monoclonaux le plus souvent

## V.2.Classification de l’OMS : [5]

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

Cependant cette classification de l’OMS ne peut être appliquée que lorsque toutes les investigations sont terminées.

En attendant, il faut se baser, comme dans la pratique actuelle, sur les constatations

morphologiques et immunophénotypiques rapidement évaluables, qui permettent de prévoir les anomalies génétiques dans un bon nombre de cas.

**V.2.1. Classification des Leucémies aiguës lymphoïdes selon l'OMS :****V.2.1.1. Classification des leucémies aiguës lymphoïdes sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes :**

- Leucémies aiguës lymphoïdes hyperdiploïdes à plus de 50 chromosomes (entre 51 et 64)
- Leur fréquence est estimée à 20-25 % des LAL chez l'enfant (surtout entre 2 et 10 ans).
- Il s'agit le plus souvent de LAL communes (BII) non hyperleucocytaires
- bon pronostic leucémies aiguës lymphoïdes hypodiploïdes à moins de 45 chromosomes
- Leur fréquence est estimée à 5 % environ.
- Il s'agit habituellement de LAL B communes (BII) mais parfois aussi de LAL T dans 20% des cas.
- de mauvais pronostic

**V.2.1.2. leucémies aiguës lymphoïdes B avec t (12 ; 21) (p13 ; q22) :**

- Fréquent dans 25 % des cas de LAL B de l'enfant,
- Pronostic favorable

**V.2.1.3. leucémies aiguës lymphoïdes B avec t (01 ; 19) (q23 ; p13.3) :**

- représentent 6 % des cas de LAL B chez l'enfant.
- Pronostic péjoratif

**V.2.1.4. leucémies aiguës lymphoïdes B avec t (09 ; 22) (q34 ; q11.2) :**

- rares chez l'enfant (3 à 4%)

**V.2.1.5. leucémies aiguës lymphoïdes B avec anomalies du gène MLL (11 q23) :**

- leur fréquence chez l'enfant est estimée à 2-3 %,
- mais elles constituent 60 % environ des LAL B de l'enfant de moins de 1 an

### V.2.1.6.leucémies aiguës lymphoïdes à cellules de Burkitt :

- Les formes leucémiques pures sont rares et ont été jusqu'à présent analysées avec les formes à forte masse tumorale que l'OMS individualise comme phases leucémiques de lymphome de Burkitt

### V.2.1.7.leucémies aiguës lymphoïdes T avec t (05 ; 14) (q35 ; q32) :

- présentent dans 25 % des LAL T de l'enfant.
- Sont de mauvais pronostic

### V.2.1.8.leucémies aiguës lymphoïdes sans anomalies génétiques significatives :

D'autres anomalies cytogénétiques sont mises en évidence dans les LAL, mais elles ne sont pas associées à des entités particulières. Il existe en outre des LAL B ou T pour lesquelles aucune anomalie génétique n'est actuellement détectée.

### V.2.2.Classification des Leucémies aiguës myéloïdes selon l'OMS :

LAM avec anomalies génétiques récurrentes

LAM avec signes de dysplasie touchant plusieurs lignées

LAM secondaires à un traitement cytotoxique par chimiothérapie ou radiothérapie

LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes

## VI. ELEMENTS PRONOSTIQUES

### VI.1.Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) :

Critères du mauvais pronostic de la LAL-B selon « National Cancer Institute » NCI. –USA- [49]

L'âge : < 1 an > 10 ans

Les leucocytoses au diagnostic : sup. ou égale 50000/mm<sup>3</sup> ;La cytogénétique :

L'hyperdiploïdie est un facteur pronostic trèsfavorable :

- LAL-T est de mauvais pronostic

**Tableau 3 :**Facteurs pronostic dans les LAL de l'enfant [50]

	<b>Favorable</b>	<b>Défavorable</b>
<b>Age</b>	1 et 9 ans	< 1 et > 10 ans
<b>Sexe</b>	Féminin	Masculin
<b>Race</b>	Caucasien, Asiatique	Africain
<b>Leucocytes au diagnostic</b>	< 50000/mm <sup>3</sup>	50000mm <sup>3</sup>
<b>Hémogramme du j8 de Prédnisone</b>	Pas de blastes	Persistance de blastes
<b>Atteinte neuroméningée</b>	Absente	Présente
<b>Cytogénétique</b>	Trisomies 4 et 10	t (4 ; 11), t (9 ; 22)

**VI.2.Leucémies aiguës myéoblastiques : [51- 52]**

**A. Age**

Les leucémies du nourrisson sont sévères et de mauvais pronostic.

Un âge élevé, supérieur à 14 ans, est également signalé comme péjoratif.

**B. Myélodysplasie**

L'existence préalable d'une myélodysplasie est considérée comme de mauvais pronostic

**C. Présentation clinique**

Un syndrome tumoral important ou une hyperleucocytose sont péjoratifs dans la plupart des études.

La CIVD dans les LAM3.

L'atteinte méningée dans la LAM5

**D. Type FAB**

LAM 4 et 5 ont une évolution souvent sévère

LAM 6 a un mauvais pronostic.

**E. Caryotype**

Sont de mauvais pronostic :

- Les translocations impliquant la bande 11q 23
- La délétion du bras long du chromosome 5 ou monosomie 7

**VII. FORMES CLINIQUES PARTICULIERES****VII.1. Forme pauci ou asymptomatiques :**

Elles sont par exemple découvertes fortuitement à la suite d'un hémogramme dit « De routine ».

**VII.2. Leucémies aiguës lymphoblastiques du nourrisson :**

Il s'agit de formes graves, heureusement peu fréquentes, se présentant en général avec un fort syndrome tumoral (hépatosplénomégalie), une hyperleucocytose marquée, une atteinte neuroméningée, des altérations chromosomiques péjoratives (translocations impliquant les 11q23 ou 9p21-22) et une chimiorésistance. [44]

**VII. PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES**

La survenue d'une maladie grave entraîne un bouleversement majeur dans la vie de l'enfant et de sa famille. Malgré la complexité des traitements appliqués et les sollicitations en termes de consultations, hospitalisations, etc., le rôle du pédiatre reste important. Il peut être amené à participer au diagnostic, à la surveillance et à la prise en charge des effets secondaires de la chimiothérapie (nausées, vomissements tardifs, mucite, aplasie). Le pédiatre peut également participer au soutien psychologique de l'enfant et sa famille (parents, fratrie) pendant le traitement au cours duquel un suivi spécialisé est proposé d'emblée.

L'annonce du diagnostic est un moment important qui doit toujours être accompagnée. En effet, le diagnostic et l'ensemble du déroulement de la maladie cancéreuse sont des épreuves

extrêmement difficiles à supporter pour un enfant et sa famille en raison de la menace vitale que le cancer représente toujours et de la lourdeur des thérapeutiques. En raison de l'intense retentissement émotionnel qu'il représente, elle nécessite toujours du temps. La difficulté de compréhension de la part des parents de ce qui leur est annoncé prend ses racines dans les bouleversements émotionnels, elle doit donc tenir compte des réactions d'incrédulité, de sidération psychique, puis de révolte, de désespoir. Elle doit cependant être claire, et être reprise en fonction des représentations des parents et en leur laissant le temps de l'élaboration. Elle doit préciser les risques réels encourus par l'enfant mais aussi laisser la place à un espoir de survie, dans toute la mesure du possible. Il s'agit d'un temps essentiel pour créer une alliance thérapeutique avec les parents qui devront être accompagnés psychologiquement tout au long de la maladie.[54].

Concernant la leucémie aigüe chez l'enfant, son diagnostic impose une hospitalisation rapide dans un service spécialisé afin de rechercher les signes de gravité immédiate, et d'analyser les facteurs de pronostic à long-terme[47].

### **IX.1.Diagnostic de gravité : [25]**

Au diagnostic de toute LA, il faut systématiquement rechercher l'existence :

- 1- d'un tableau infectieux sévère
- 2- de troubles métaboliques liés à un syndrome de lyse tumorale
- 3- d'un syndrome hémorragique d'origine plasmatique (troubles de la coagulation plasmatique liés à une coagulopathie de consommation).

#### **IX.1.1.Syndrome infectieux sévère :**

Il constitue un risque vital immédiat si un choc septique ou une pneumopathie initiale, d'où la nécessité de réaliser un bilan microbiologique en fonction du site clinique d'infection (hémoculture, ECBU, prélèvements localisés....) et d'un traitement préventif avant l'installation du choc septique.

#### **IX.1.2.Syndrome de lyse tumorale :**

Le syndrome de lyse survient parfois spontanément ou à l'occasion d'une corticothérapie intempestive et est parfois révélateur de la LAL.

L'importance de la lyse blastique lors du début du traitement est souvent corrélée à l'importance de la masse tumorale initiale.

Il se présente comme une insuffisance rénale avec hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie. Parfois, l'insuffisance rénale est liée à une infiltration rénale par les cellules leucémiques.

### **IX.1.3.Syndrome hémorragique d'origine plasmatique :**

Il est surtout fréquent au cours des LAM, M3 et M5 notamment, mais peut s'observer lors du début du traitement des LAL, surtout dans les formes hyperleucocytaires.

Le risque de la CIVD est l'hémorragie cérébro-méningée.

### **IX.1.4.La forme hyper leucocytaire :**

Elle concerne environ 10 % des patients, aggravé par les transfusions sanguines, et est très rapidement fatal en l'absence de cytoréduction rapide. (Voire syndrome de leucostase)



***CHAPITRE II :***

***MATERIEL ET METHODES***

### I. MATERIEL ET METHODES

#### I.1. Matériel :

Notre échantillon est constitué de 35 cas de leucémie aigüe enregistrés entre **juin 2020** et **mai 2021** service de pédiatrie -**CHU BEN BADIS**-. Leurs âges variaient Entre 3et 12 ans.

#### I.2. Méthodes :

Nous avons étudié tous les dossiers des L.A archivés entre 2020 et 2021.

Ces dossiers ont servi de base pour l'exploitation de leurs données dans une fiche Préétablie qui a permis de rassembler les principaux caractères cliniques de chaque enfant porteur d'une L.A, ainsi que les différents examens paracliniques dont il a bénéficiés et enfin son évolution après un traitement reçu dans un service spécialisé.

Après l'étude des dossiers des malades nous nous sommes contacté par téléphone portable ; ou nous leurs avons posé quelques question en suivants la chronologie de notre questionnaire validé et légèrement modifier suivant les conditions et coutumes de la société algériennes pour statue sur leur maladies ainsi que son évolution.

## Chapitre II : Matériel et méthodes

**Tableau 04 :** Symptomatology clinique

<b>Signes D'insuffisance Médullaire</b>	<b>Signes anémiques</b>	<b>Pâleur</b>	
		Asthénie	
		Tachycardie	
	<b>Signes infectieux</b>	Dyspnée d'effort	
		Fièvres (en rapport avec la neutropénie)	
		Foyers infectieux	Bucco pharyngées
			Génitiaux
			Anaux
			Autres
		Fièvre leucémique	
<b>Signes Tumoraux</b>	<b>Signes Hémorragiques</b>	Purpura ecchymotiques	
		Purpura pétéchiial	
		Hémorragie des muqueuses	
		Hémorragie viscérales	
	<b>Adénopathie</b>	Adénopathies superficielles	
		Adénopathies médiastinales	
		Adénopathies retro-péritonéales	
	<b>Douleurs</b>	Douleurs osseuses	
		Douleurs ostéoarticulaires	
	<b>Splénomégalie</b>	Splénomégalie modérée	
		Splénomégalie importante	
	<b>Hépatomégalie</b>	Hépatomégalie modérée (stade 1, 2,3)	
			Hépatomégalie importante (stade 4,5)
	<b>Hypertrophie ganglionnaire diffuse</b>		
	<b>Hypertrophie amygdalienne</b>		
	<b>Hypertrophie des glandes salivaires</b>		
	<b>Méningites</b>		
	<b>Atteinte des testicules</b>		

### II. EXPLORATIONS PARACLINIQUES

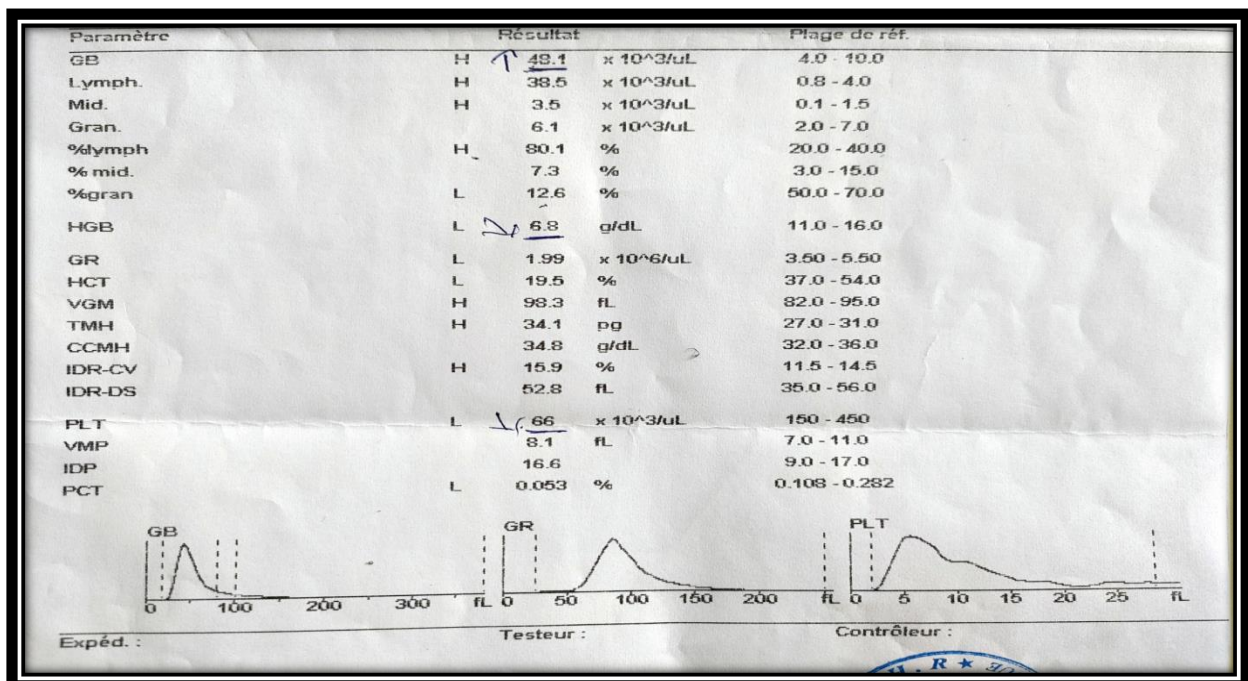
#### II.1. Examens biologiques à visée diagnostique

##### II.1.1. Hémogramme :

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

Il permet l'étude cytologique quantitative et qualitative du sang circulant. Il comprend :

- La détermination des nombres absolus de globules rouges, de globules blancs et des plaquettes.
- Le dosage de l'hémoglobine.
- La mesure de l'hématocrite.
- Le calcul des constantes érythrocytaires (VGM, TCMH et CCMH)
- L'établissement pour les globules blancs de la formule leucocytaire
- Les pourcentages des différents types de leucocytes : polynucléaires neutrophiles, polynucléaires, éosinophiles, basophiles, lymphocytes.



**Figure 15 :** Bilan d'hémogramme d'un enfant atteint de leucémie aiguë

## Chapitre II : Matériel et méthodes

---

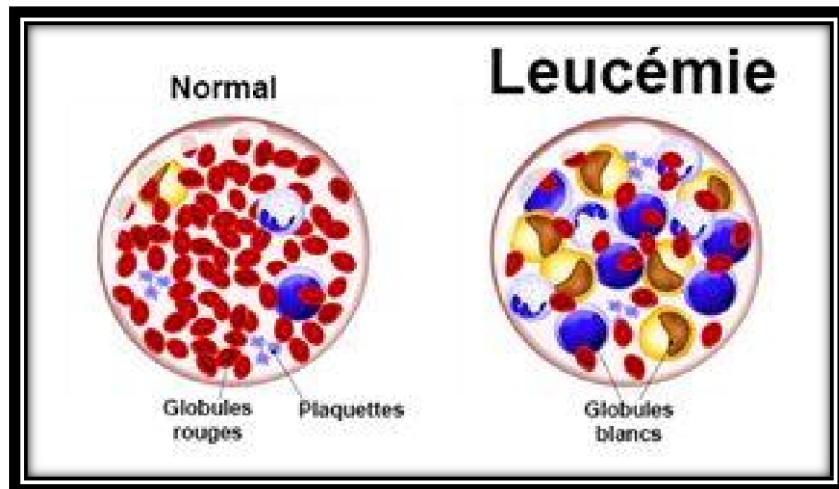
### II.1.1.1. La sémiologie complète comporte :

- Une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normochrome normocytaire régénérative. Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques.
- Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50000/mm<sup>3</sup>. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée.



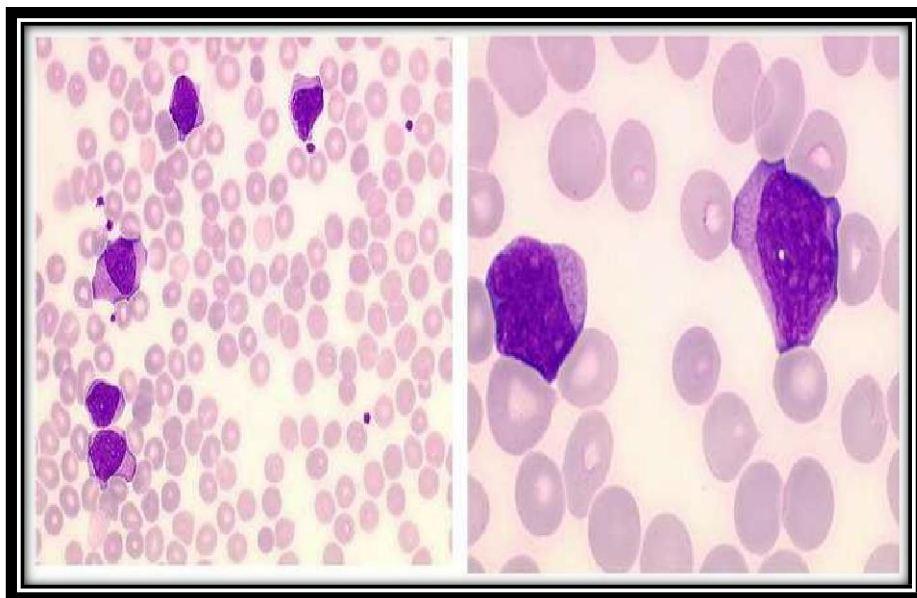
**Figure 16 :** Purpura affectant les jambes d'un garçon hospitalisé dans un service pédiatre de CHU BEN BADIS

- Un chiffre variable de leucocytes qui peut être normal (de 15 à 20 % des cas), diminué (25 % des cas) ou augmenté (de 50 à 60 % des cas), il existe donc des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires.
- Dans la plupart des cas on a une neutropénie voire une agranulocytose responsable du syndrome infectieux.
- Parfois on aura un taux de GB supérieurs à 100000/mm<sup>3</sup> constitue la forme hyperleucocytaire, grave et urgente vue les risques qu'elle peut présenter.

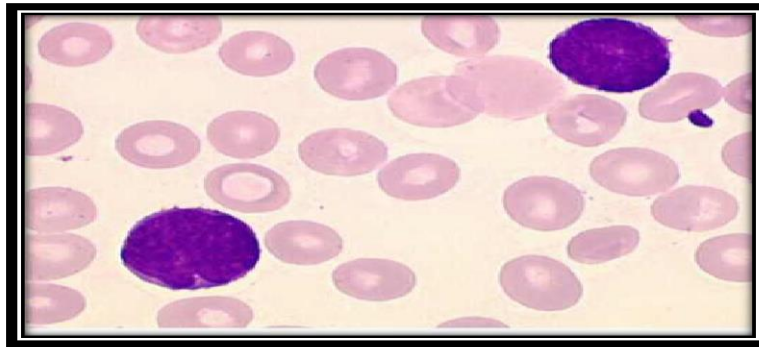


**Figure 17:** La différence entre le sang normale et une personne leucémique

-Une blastos périphérique, que lorsqu'elle existe ; permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë. Son absence est possible et n'exclut pas ce diagnostic. Elle peut aussi être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques.



**Figure18 :** Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée B



**Figure 19 :** Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée T

### II.1.2. Myélogramme :

C'est l'examen-clé du diagnostic. Souvent réalisé au niveau d'une épine iliaque postéro-supérieure, le plus souvent sous anesthésie. Chez l'enfant comme l'adulte, il est associé à la réalisation de prélèvements médullaires multiples permettant la réalisation d'une étude cytologique, immunophénotypique, cytogénétique et de biologie moléculaire.

Le diagnostic des variétés cytologiques ce fait grâce à la coloration du frottis médullaire par MGG (May Grunwald Giemsa), qui sera complété par d'autres colorations concernant essentiellement deux types d'activités enzymatiques :

Les myéloperoxydases, caractéristiques des LAM, et les estérases qui sont positives sur les cellules granuleuses et monocytaires.

Sexe : .....	Adresse par : .....
Age : .....Ans	DATE 14/02/2021

**MYELOGRAMME**

. RICHESSE CELLULAIRE NORMAL  
. MEGACARYOCYTES : ABSENTS  
. LIGNEE GRANULOCYTAIRE

- Myeloblastes
- Promyelocytes
- Myelocytes 06%
  - Metamyelocytes :
  - Neut :
  - eos :
- Polynucléaires :
  - Neut : 02%
  - eos :

74% DE CELLULES BLASTIQUES D'ALLURE LYMPHOBLASTIQUE S

. LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE :  
- PROERYTHROBLASTES :  
- ERYTHROBLASTES BASOPHILES  
- ERYTHROBLASTES POLYCHROMATOPHILES :  
- ERYTHROBLASTES ACIDOPHILES

. CELLULES RETICULAIRES :  
. AUTRES CELLULES :  
- Lymphocytes 18%  
- MONOCYTES :  
- PLASMOCYTE :

**Figure 20 :** Bilan de myélogramme d'un enfant atteint la leucémie aigue

## Chapitre II : Matériel et méthodes

### II.1.3. Biopsie ostéomédullaire :

La biopsie donne une image un peu plus complète de la structure de la moelle osseuse. Elle définit mieux la richesse et le degré d'envahissement de la moelle.

Une anesthésie locale est aussi réalisée. Le jeune malade se met en position de décubitus, c'est-à-dire couché sur le côté. Différents instruments sont employés, tels qu'une aiguille dont la canule qui permettra le recueil de l'échantillon, un mandrin qui sert à transpercer l'os, un opercule qui retient l'écoulement du sang et un poussoir utilisé pour recueillir le prélèvement osseux.

Une aiguille assez grosse, à usage unique, ainsi que le mandrin qu'elle contient, sont insérés dans l'os de la crête iliaque grâce à une incision préalablement effectuée. Lorsque l'aiguille et le mandrin ont pénétré la cavité osseuse, le médecin peut retirer le mandrin et mettre l'opercule rouge ainsi le sang ne s'écoule pas et le prélèvement peut se réaliser dans la canule de l'aiguille. Puis, l'aiguille est retirée. Pour récupérer l'échantillon osseux, il faut enlever l'opercule rouge et introduire le poussoir dans la canule.

L'incision cutanée est refermée à l'aide d'un fil et recouverte par un pansement compressif pour éviter un hématome. .

Le prélèvement osseux est envoyé pour être analysé en laboratoire



**Figure 21:** Les instruments utilisés lors d'une biopsie vue au laboratoire du CHU.

En haut Le poussoir puis le mandrin.

En bas. La grosse aiguille et le mandrin qu'elle contient ainsi que l'opercule rouge



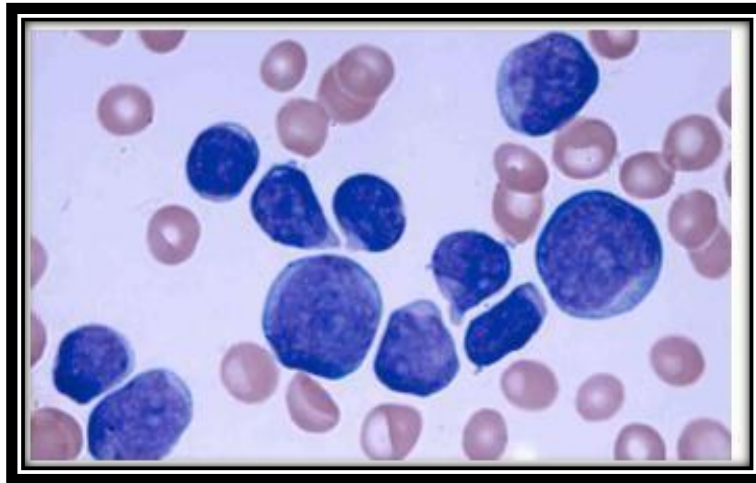
## Chapitre II : Matériel et méthodes

---

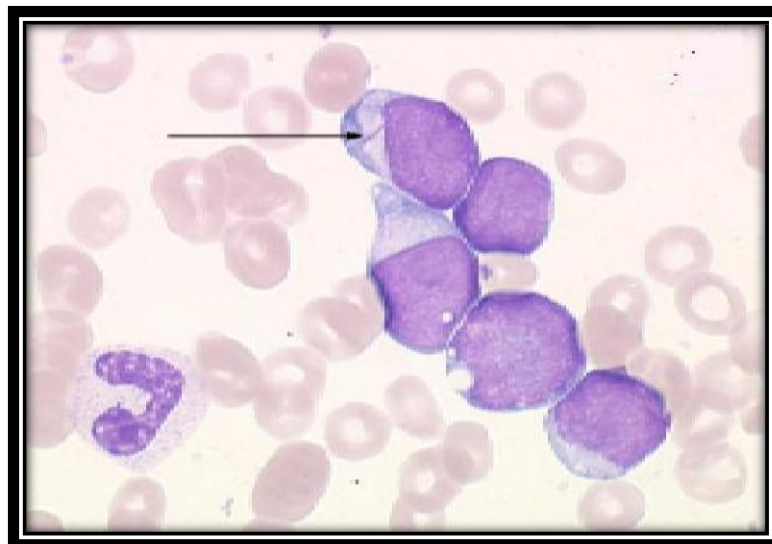
### II.1.4. Le frottis sanguin:

Il est aussi possible d'effectuer un frottis. Le sang est étalé sur une lame en verre et cela permet d'étudier la morphologie des éléments sanguins.

Le frottis, analysé grâce à un microscope, montre la présence de cellules médullaires jeunes anormales : les blastes



**Figure 22 :** Sang atteint par une leucémie aiguë lymphoblastique contenant des blastes représentés en violet et des globules rouges en rose agrandis 1000 fois et colorés au MGG.



**Figure 23 :** Leucémie Aigue Myéloblastique chez un enfant de 10 ans (frottis sanguine) présence d'un bâtonnet rouge (flèche) appelé corps d'Auer, caractéristique des L A Myéloïdes

### II.1.5. L'immunophénotypage

L'immunophénotypage est un test employé pour recenser des cellules sur la base des types des bornes ou d'antigènes actuels sur la surface, le noyau, ou le cytoplasme des cellules. Cette technique aide à recenser la lignée des cellules utilisant les anticorps qui trouvent des bornes ou des antigènes sur les cellules, par conséquent le préfixe « immuno ».

Tandis que quelques antigènes sont trouvés seulement sur un type de cellule, d'autres sont trouvés sur différents types. Ce procédé est très utilisé pour diagnostiquer différents types de lymphome et de leucémie en comparant les cellules et les cellules cancéreuses normales. C'est devenu une technique courante pour l'identification et la catégorie des leucémies aiguës, en particulier leucémie aiguë myéloïde (AML).

Deux types de tests sont employés dans l'immunophénotypage :

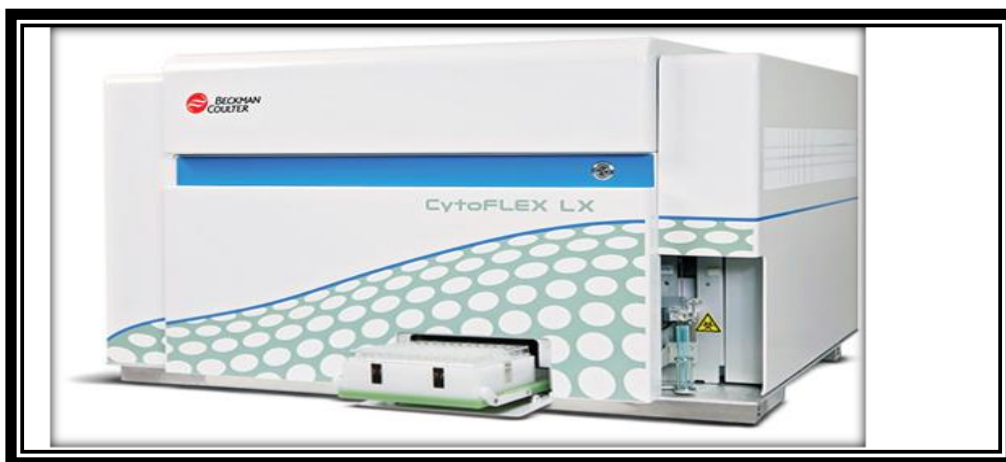
- Cryométrie de flux
- Immunocytochimie

Le choix du test est basé sur le type d'échantillon :

- Suspensions liquides (échantillon) : cryométrie de flux (méthode de test)
- Cellules sur des guides (échantillon) : immunocytochimie (méthode de test)

Voici un bref aperçu des deux types de méthodes de test :

- **Cryométrie de flux :**



**Figure 24 :** Machine de cryométrie de flux

## Chapitre II : Matériel et méthodes

---

En cryométrie de flux, l'échantillon peut s'échelonner du sang, des liquides dans la cavité du corps (telle que les liquides péritonéaux ou pleuraux), de la moelle osseuse, ou des tissus solides dans des médias liquides. La cryométrie de flux est généralement employée pour déterminer la lignée de cellules dans la leucémie et le lymphome.

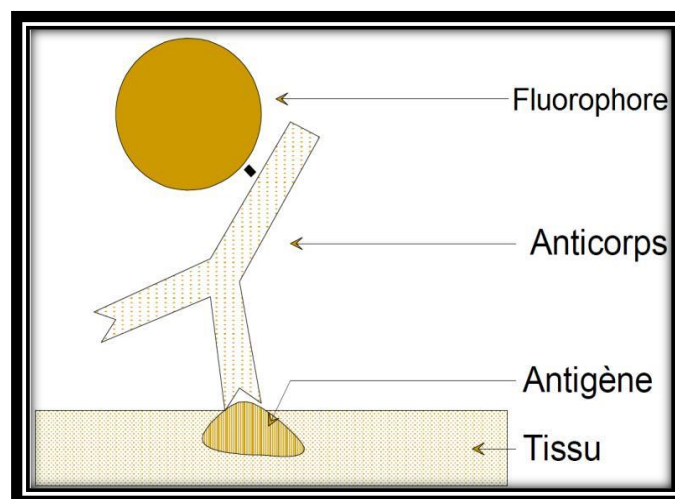
Le lymphome de flux est employé dans le cas des tumeurs lymphoïdes ou quand une origine lymphoïde est soupçonnée sur la base de la morphologie de cellules après la souillure. Cette technique aide dans la pronostication et est également employée pour différencier entre les extensions néoplasiques et réactives des lymphocytes.

La leucémie de flux peut être employée dans le cas d'une gamme étendue de leucémies qui pourraient être myéloïdes ou lymphoïdes.

- **Immunocytochimie :**

Cette technique concerne l'immunocytochimie des prélèvements des liquides des cavités du corps ou l'aspire des tissus. Elle peut être employée pour recenser la lignée de la cellule dans les prélèvements des tissus avec le lymphome soupçonné ou le sarcome histiocyte.

Cette technique aide également à recenser ou confirmer la cellule d'origine dans le néoplasie non-hématopoïétique. L'immunocytochimie est cependant limitée par la qualité et le nombre de prélèvements pendant qu'un anticorps est appliqué à un prélèvement.



**Figure 25 :** Méthode de marquage de l'immunocytochimie

Les résultats de la cryométrie de flux ou de l'immunocytochimie devraient toujours être interprétés avec les antécédents médicaux procurables, les signes cliniques, les découvertes de représentation, et les résultats pathologiques des cas particuliers.

- ✓ L'identification de protéines de surface des lymphocytes, dénommée par les initiales CD (cluster de différenciation), et un numéro permettent d'attribuer une identité à la prolifération clonale. On distingue des marqueurs de la lignée T (CD 2, CD 3, CD 4, CD 5, CD 7, CD 8), des marqueurs de la lignée B (CD 19, CD 20, CD 21, CD 21, CD 22, CD 23, CD 24, immunoglobulines intra cytoplasmiques, immunoglobulines de surface), des marqueurs de la lignée myéloïde (CD 13, CD 14, CD 33), et des marqueurs de cellules médullaires indifférenciées (CD 34, CD 10). Environ 15 % des leucémies expriment des marqueurs T et 85 % des marqueurs B.
- ✓ Les prélèvements du sang ou de moelle osseuse se font au niveau des laboratoires et sont acheminés par le biais du laboratoire Cerba en France

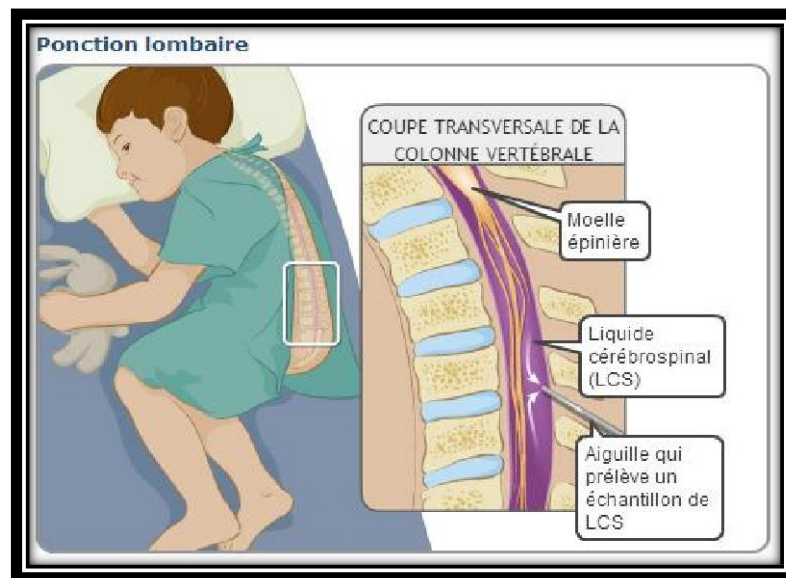
### **II.2. Bilan d'extension**

#### **II.2.1. Etude du liquide céphalorachidien :**

Elle est pratiquée plus ou moins systématiquement selon les centres, et permet de chercher la présence de cellules blastiques au niveau liquide céphalorachidien, témoignant d'une atteinte neuroméningée de mauvais pronostic, elle permet aussi de faire l'injection intrathécale de cytostatiques.

L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques, dont le dosage de la protéinorachie (majorée en cas d'atteinte spécifique) et de la glycorachie.

La cyto centrifugation permet de sensibiliser la recherche de cellules malignes dans le LCR. Il est théoriquement conseillé d'effectuer la ponction lombaire après la disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie pour éliminer la possibilité de contamination du LCR par les cellules leucémiques.



**Figure 26** : le prélèvement du LCS

### II.2.2. Radiographie thoracique:

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



**Figure27** : Radiographie thoracique

### II.2.3. Radiographie du squelette:

Demandées devant toutes douleurs osseuses de l'enfant, elles objectivent des signes évocateurs : « les bandes claires métaphysaires ».

### II.2.4. Echographie abdominale :

Réalisée à la recherche d'adénopathies profondes ou des épanchements intra-abdominaux ou

## Chapitre II : Matériel et méthodes

---

pour confirmer la présence d'une hépato-splénomégalie qui n'est pas franche à l'examen clinique.

### **II.3.Bilan de retentissement**

#### **II.3.1.Bilan d'hémostase :**

Doit être fait d'une façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours certaines types de leucémies : les LAL les LAM 4 et 5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3.

Il comporte : le temps de Quick, le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

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

#### **II.3.2.Bilanhydro-électrolytique:**

A la recherche de toutes anomalies métaboliques qui doivent être corrigées avant le début du traitement. Il est composé de :

- l'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire a l'infiltration par des cellules blastiques.
- La calcémie : souvent diminuée due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes.

#### **II.3.3.Bilan microbiologique:**

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

#### **II.3.4.Autres examens:**

Groupage, ABO, Rh, RAI, bilan hépatiques....

CHAPITRE III :

RESULTATS

### **I.PRESENTATION DERESULTAT**

Cette étude a concerné tous les patients chez lesquels une leucémie aigüe a été diagnostiquée entre le 01 juin 2020 et le 11 mai 2021 et qui ont été hospitalisés dans les services d'hématologie et de pédiatrie du CHU. La prospection épidémiologique a permis le recrutement de 35 cas de leucémies aigües, numérotés de 1 à 35 selon la chronologie d'hospitalisation durant la période citée précédemment.

Les informations ont été recueillies à partir des dossiers des malades avec l'accord des médecins-chefs responsables des deux unités d'hospitalisation en question. Il est à signaler que certains dossiers de patients atteints de leucémies aigües manquent cruellement, d'informations utiles pour procéder à une enquête épidémiologique rétrospective (consanguinité, présence d'antécédents familiaux de pathologies cancéreuses ou autre).



## Chapitre III : résultat

**Tableau 05 :** Tableau descriptif des malades leucémique hospitalisés au CHUBENBADIS

N°	Sexe	Age	Habitat	Type de LA	Consanguinité	ATCDs	Date d'hospitalisation
01	M	02	C	LAL	NON	OUI	04/06/2020
02	M	04	M	LAL	OUI	OUI	07/06/2020
03	M	03	C	LAL	NON	OUI	10/06/2020
04	M	12	C	LAL	OUI	Non précisé	11/06/2020
05	F	04	O	LAL	NON	OUI	24/06/2020
06	F	01	Bt	LAM	OUI	OUI	25/06/2020
07	M	04	C	LAL	OUI	NON	28/06/2020
08	M	04	J	LAL	NON	OUI	02/07/2020
09	M	08	J	LAL	NON	OUI	06/07/2020
10	M	10	J	LAL	NON	NON	21/07/2020
11	F	11	C	LAM	Non précisé	Non précisé	25/07/2020
12	M	09	C	LAL	NON	NON	06/08/2020
13	F	02	M	LAM	NON	OUI	14/08/2020
14	M	05	C	LAL	NON	OUI	19/08/2020
15	F	07	O	LAL	OUI	OUI	02/09/2020
16	F	05	S	LAL	OUI	OUI	17/09/2020
17	M	08	C	LAL	NON	OUI	22/10/2020
18	F	02	T	LAM	OUI	NON	28/10/2020
19	F	12	C	LAM	Non précisé	OUI	03/11/2020
20	M	08	C	LAL	NON	OUI	04/11/2020
21	F	02	T	LAL	OUI	NON	05/11/2020
22	F	03	J	LAL	NON	OUI	27/11/2020
23	M	09	G	LAM	OUI	NON	06/12/2020
24	M	08	O	LAL	Non précisé	Non précisé	12/12/2020
25	M	03	M	LAL	OUI	OUI	02/01/2021
26	M	09	Os	LAL	OUI	NON	06/01/2021
27	M	11	C	LAL	NON	OUI	21/02/2021
28	F	12	Ms	LAL	OUI	OUI	03/03/2021
29	M	03	Bt	LAL	OUI	NON	13/03/2021
30	F	09	Bt	LAM	NON	OUI	17/04/2021
31	F	13	J	LAM	NON	OUI	23/04/2021
32	M	08	Os	LAL	Non précisé	OUI	07/05/2021
33	M	07	S	LAL	Non précisé	NON	08/05/2021
34	F	04	B	LAL	Non précisé	NON	08/05/2021
35	F	03	C	LAM	OUI	OUI	11/05/2021

**M :** Mâle **F :** Femelle

**LAL :** Leucémie aigüe lymphoïde

**LAM :** Leucémie aigüe myéloïde

**B:** Biskra

**C:** Constantine

**J:** Jijel

**M:** Mila

**O:** Oum el bouaghi

**S:** Skikda

**G:** Guelma

**Ms:** Msila

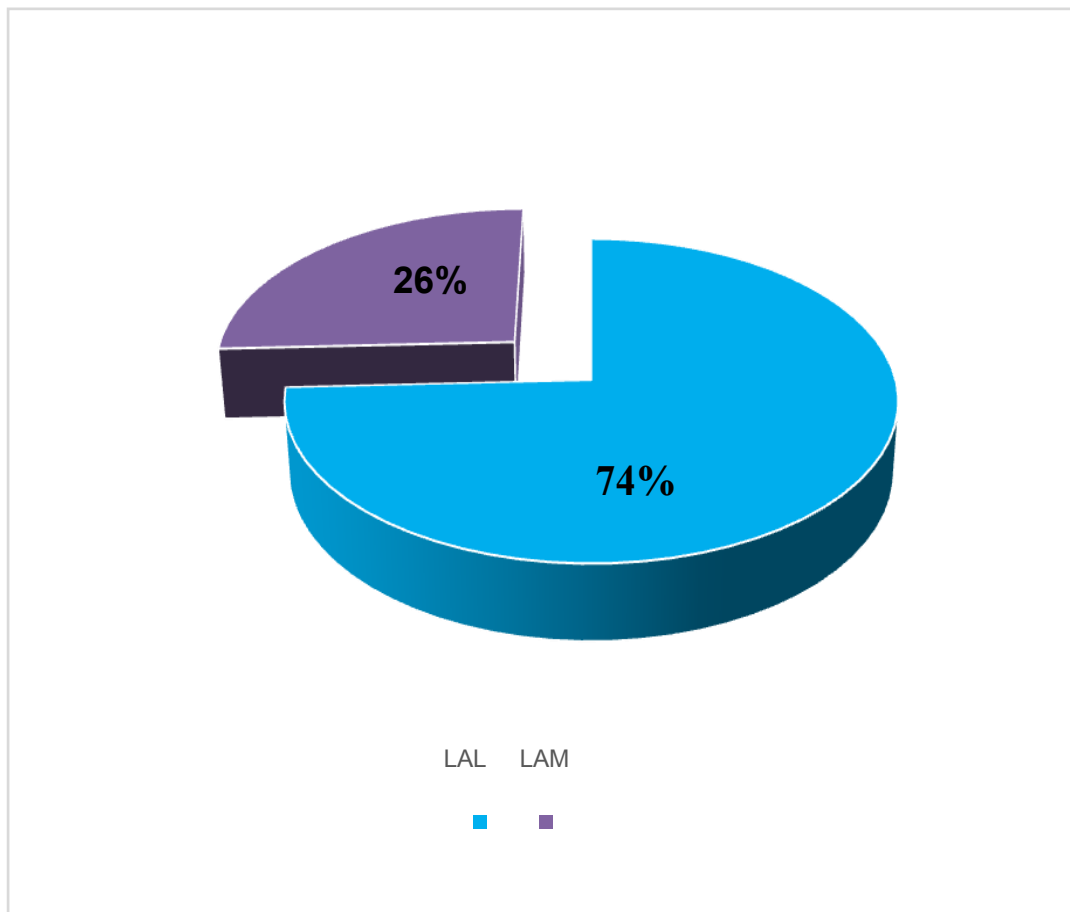
**Bt:** Batna

**ATCDs:** Antécédents

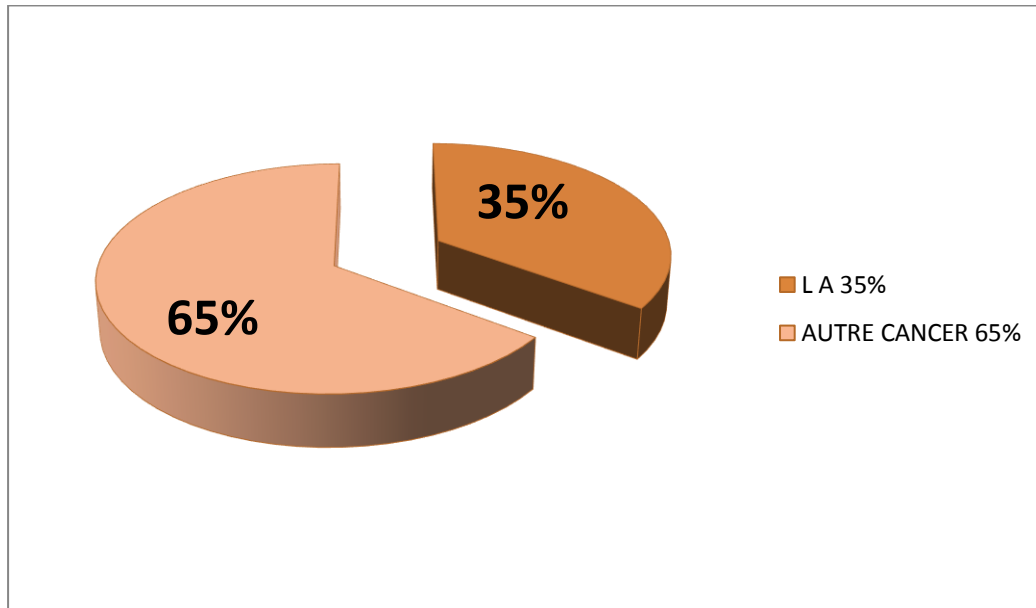
### I.1.Epidémiologie:

#### I.1.1.Fréquence:

- a) Durant la période allant de Juin 2020 au Mai 2021, 35 cas de Leucémie aigüe ont été diagnostiqués au service pédiatrie –CHU- de Constantine dont 09 cas de LAM et 26 cas de LAL, soit respectivement 26% et 74%
- b) Par rapport à l'ensemble des affections malignes colligées durant la même période la leucémie aigüe représente 35% de la totalité des cas.



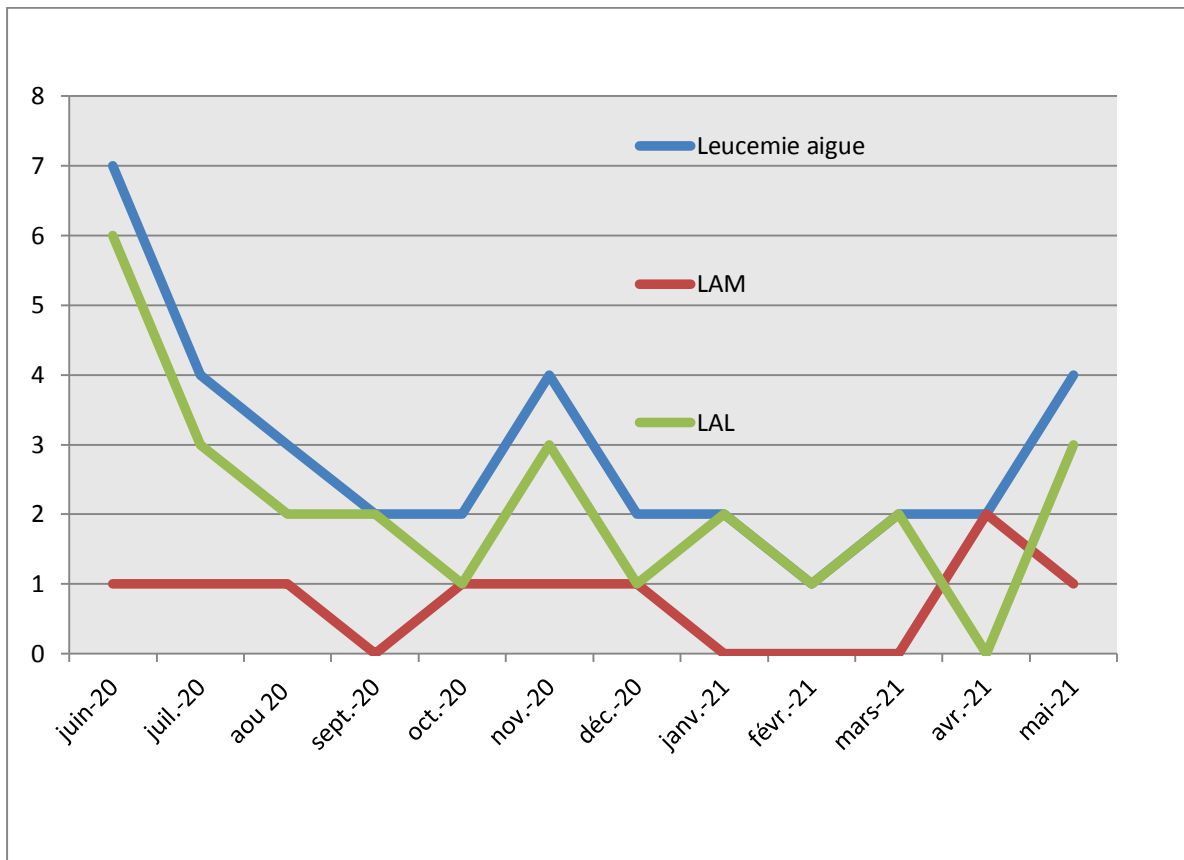
**Figure 28 :**Fréquences des LAL par rapport aux LAM



**Figure 29 :**Fréquence de la L.A par rapport aux autres cancers de l'enfant

**Tableau06 :**Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation

Date d'hospitalisation	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
<b>06/2020</b>	07	01	06
<b>07/2020</b>	04	01	03
<b>08/2020</b>	03	01	02
<b>09/2020</b>	02	00	02
<b>10/2020</b>	02	01	01
<b>11/2020</b>	04	01	03
<b>12/2020</b>	02	01	01
<b>01/2021</b>	02	00	02
<b>02/2021</b>	01	00	01
<b>03/2021</b>	02	00	02
<b>04/2021</b>	02	02	00
<b>05/2021</b>	04	01	03
Moyenne/Mois	<b>2.91</b>	<b>0.75</b>	<b>2.16</b>

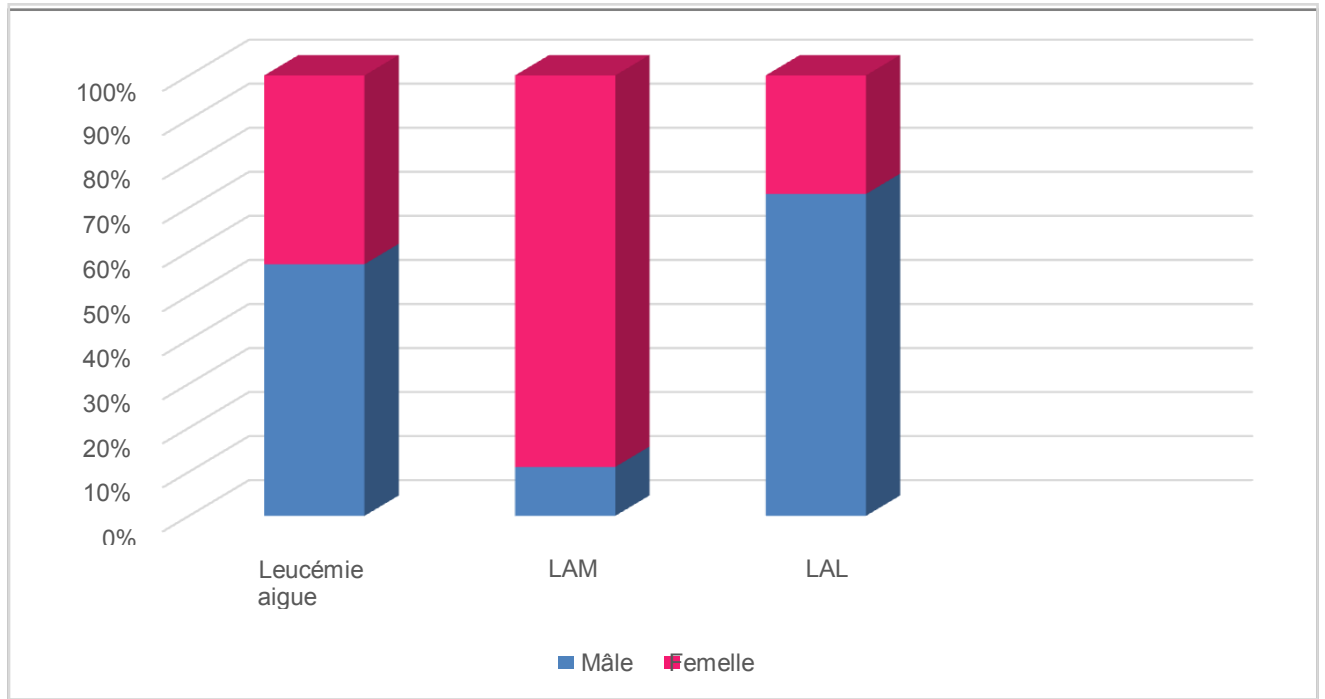


**Figure 30 :** Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation

**Tableau 07 :** Répartition des patients en fonction de la sex-ratio

Sexe	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
Mâle	20	01	19
Femelle	15	08	07
<b>Sex-ratio</b>	<b>1.33</b>	<b>0.13</b>	<b>2.71</b>

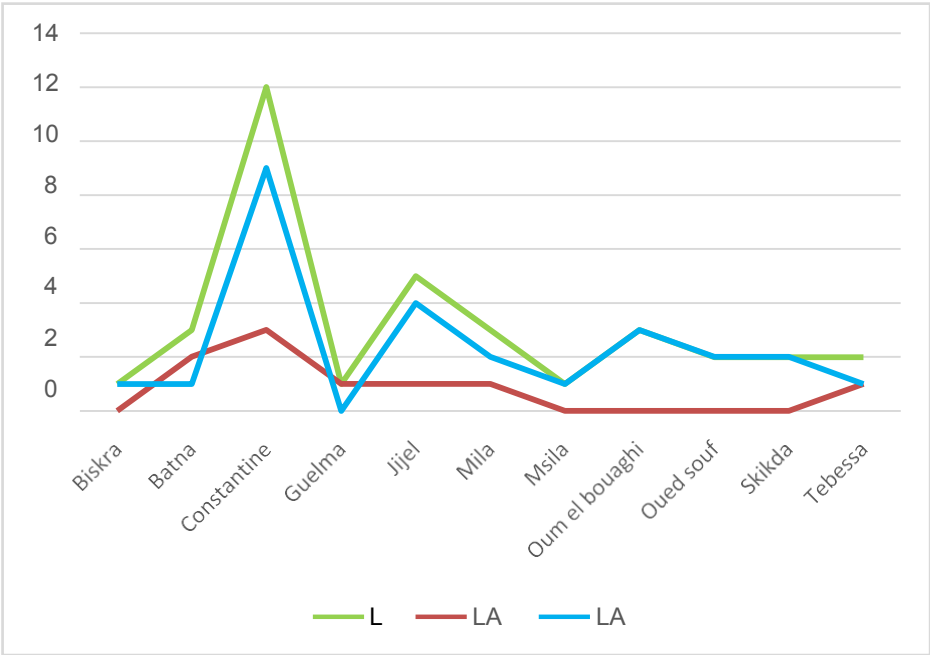
## Chapitre III : résultat



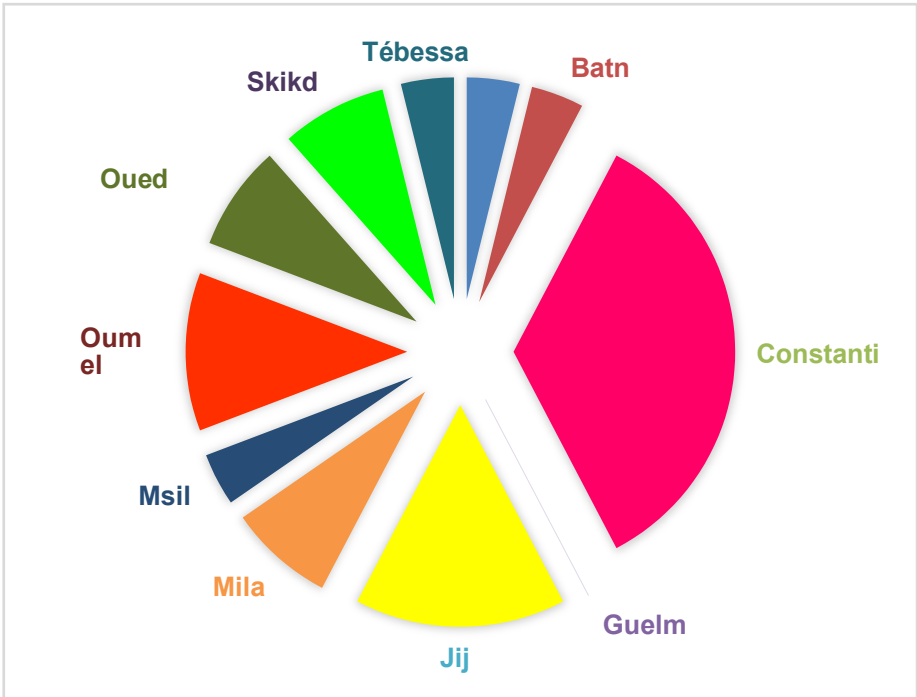
**Figure 31 :**Répartition des patients en fonction de le sex-ratio

**Tableau 08:**Répartition des patients en fonction de Résidence

Habitat	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
BISKRA	01	00	01
BATNA	03	02	01
CONSTANTINE	12	03	09
GUELMA	01	01	00
JIJEL	05	01	04
MILA	03	01	02
MSILA	01	00	01
OUM EL BOUAGHI	03	00	03
OUED SOUF	02	00	02
SKIKDA	02	00	02
TEBESSA	02	01	01



**Figure 32:**Répartition des patients en fonction de Résidence



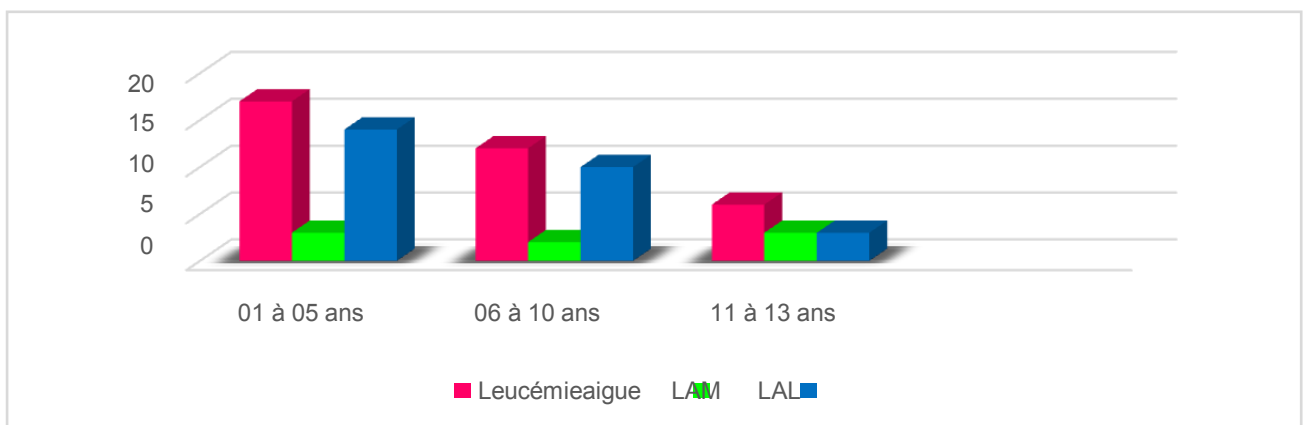
**Figure 33 :**Répartition des patients en fonction de la Résidence (LAL)



**Figure 34:** Répartition des patients en fonction de la Résidence (LAM)

**Tableau 9:** Répartition des patients en fonction de l'Âge

Tranche d'âge	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
<b>01 à 05 ans</b>	17	03	14
<b>06 à 10 ans</b>	12	02	10
<b>11 à 13 ans</b>	06	03	03

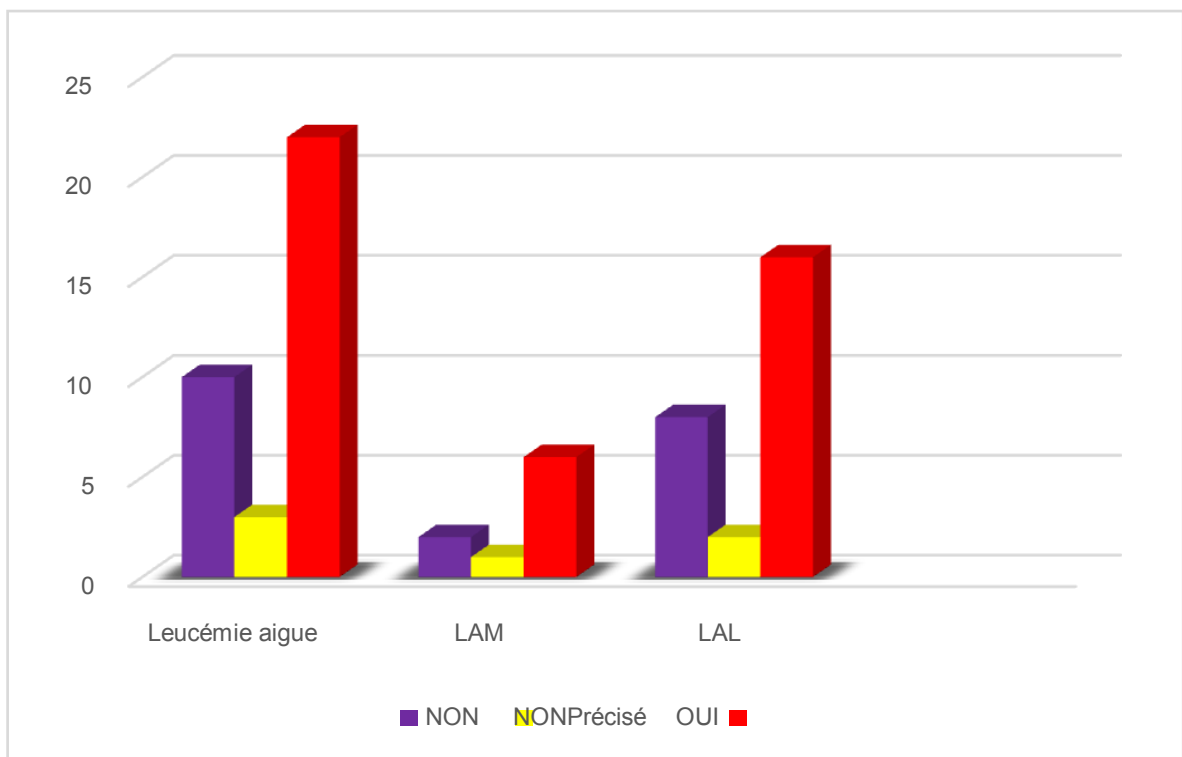


**Figure 35 :** Répartition des patients en fonction de l'âge

## Chapitre III : résultat

**Tableau10 :** Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques

Antécédents pathologiques	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
Non	10	02	08
Non précisé	03	01	02
Oui	22	06	16



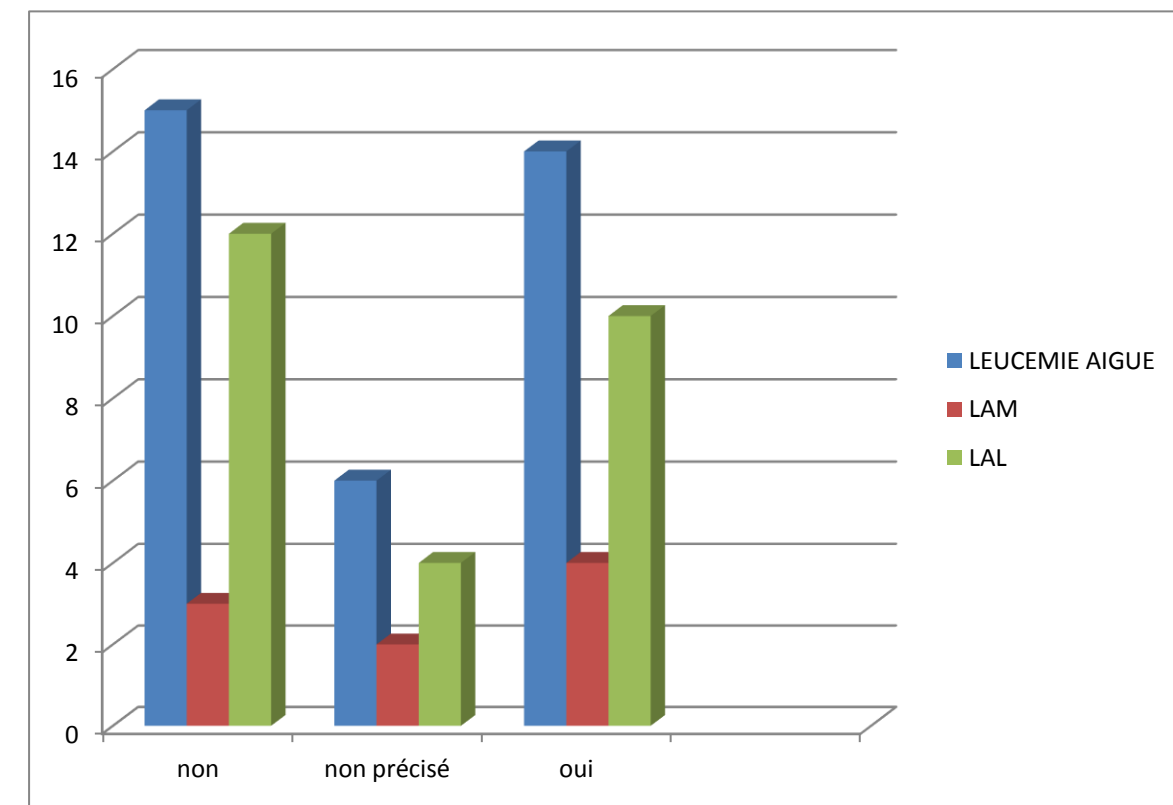
**Figure 36:** Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques



## Chapitre III : résultat

**Tableau 11 :** Répartition des patients en fonction de la présence ou non de consanguinité

Consanguinité	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
Non	15	03	12
Non précisé	06	02	04
Oui	14	04	10



N

**Figure 37 :** Répartition des patients en fonction de la présence ou non de consanguinité

### **I.2.Etude clinique:**

#### **I.2.1.Syndrome d'insuffisance médullaire**

##### **I.2.1.1.Syndrome anémique:**

Il est présent chez 35 enfants, c'est-à-dire dans 100 % des cas, dominé par une pâleur cutané- muqueuse d'intensité variable allant de légère jusqu'à très importante qui attire l'attention de l'entourage et motive la consultation.

##### **I.2.1.2.Syndrome hémorragique:**

Observé chez 31 enfants, soit 91% des cas. Cette hémorragie est parfois cutanée (purpura, ecchymose,..) parfois intéresse les muqueuses (épistaxis, gingivorragies...).



**Figure 38 :** image de deux malades atteints de syndrome hémorragique

##### **I.2.1.3 Syndrome infectieux :**

Présent chez 12 enfants parmi les 35 étudiés, soit 34% des cas, due à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire.

Les 23 patients restants n'ont pas présenté un syndrome infectieux.

### **I.2.1.4.Trois signes d'insuffisance médullaire :**

Trouvés tous les trois chez 18 enfants parmi 35 (soit 51%)

**Tableau 12 :**Fréquence des différents signes d'insuffisance médullaire

<b>SIGNES D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE</b>	<b>NOMBRE DE CAS</b>	<b>POURCENTAGE</b>
<b>Syndrome anémique</b>	35	100%
<b>Syndrome hémorragique</b>	31	88%
<b>Syndrome infectieux</b>	12	34%
<b>Syndrome anémique + syndrome hémorragique</b>	28	80%
<b>Trois signes associés</b>	18	51%

## Chapitre III : résultat

---

### **I.2.2.Syndrome tumoral:**

#### **I.2.2.1.Splénomégalie:**

Retrouvée chez 24 enfants, soit une fréquence de 69%, elle est de volume variable : modérée, moyenne ou volumineuse.



**Figure 39** :les syndromes de la Splénomégalie chez un nourrisson hospitalisé dans un service pédiatre de CHU BENBADIS

#### **I.2.2.2.Hépatomégalie :**

Retrouvée chez 19 enfants sur 35, soit 54% des cas.

#### **I.2.2.3.Adénopathies :**

Présentes chez 27 patients soit 77% des cas, et atteint les différentes chaînes

Ganglionnaires accessibles à la palpation, dont 16 patients (soit 60%) présentent un paquet ganglionnaire.



**Figure 40** :Adénopathies axillaires chez un enfant

## Chapitre III : résultat

---

### **I.2.2.4.Hypertrophie gingivale:**

Retrouvée chez 5 patients de la série étudiée, soit (15% des cas).

### **I.2.2.5.Infiltration testiculaire:**

Sur les 20 garçons de la série étudiée, l'atteinte testiculaire est retrouvée dans deux cas (soit 10% des cas), elle était spontanément résolutive.

### **I.2.2.6.Atteinte osseuse :**

Retrouvée chez trois enfants (soit 7.7% des cas)

**Tableau 13:** Différents aspects du syndrome tumoral des L.A

<b>LES DIFFERENTS ASPECTS DU SYNDROME TUMORAL</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
<b>Splénomégalie</b>	24	69%
<b>Hépatomégalie</b>	19	54%
<b>Adénopathie</b>	27	77%
<b>Hypertrophie gingivale</b>	05	15%
<b>Infiltration testiculaire</b>	02	10%
<b>Atteintes osseuses</b>	03	7.7%

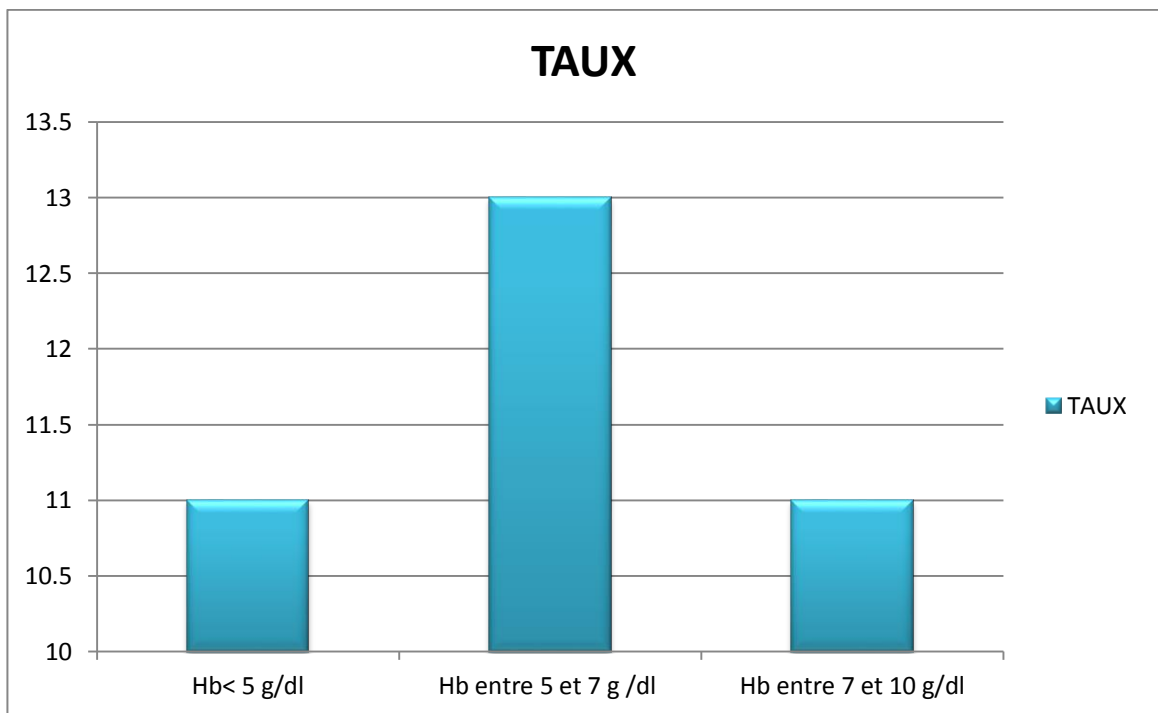
### 1.3.Étude biologique:

#### I.3.1.Hémogramme:

##### I.3.1.1.Hémoglobine:

Les taux d'hémoglobine ont varié entre 3 g/100ml et 10 g/100ml avec une médiane de 6.2 g/100ml.

- 11 patients avaient une Hb < 5 g/dl, (soit 31%).
- 13 patients avaient une Hb entre 5 et 7 g /dl (soit 38%)
- 11 patients avaient une Hb entre 7 et 10 g/dl, (soit 31)



**Figure 41:** Répartition des patients selon leurs Taux d'Hémoglobine

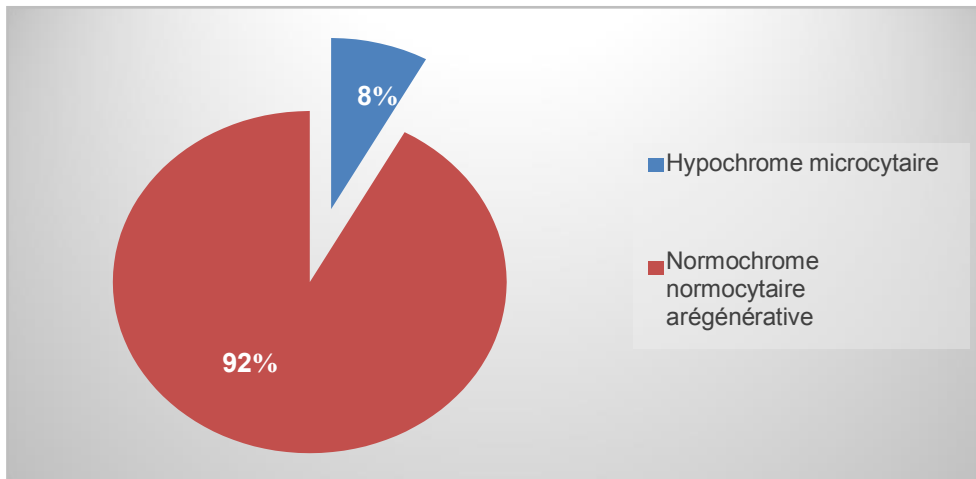
## Chapitre III : résultat

### **I.3.1.2.VGM, CCMH, taux de réticulocytes:**

Les valeurs du VGM ont varié entre 62 et 98  $\mu^3$

Le CCMH a varié entre 20 et 35%, Et le taux de réticulocyte a été compris entre 5400 et 23700. Donc nous avons noté :

- 03 patients avaient une anémie hypochrome microcytaire (soit 8% des cas)
- 32 patients leur anémie était normochrome normocytaire arégénérative (Soit 92% des cas)

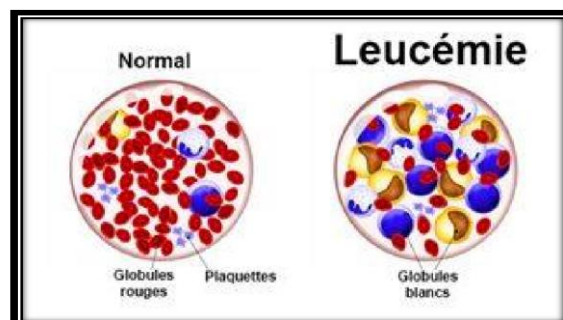


**Figure 42 :** Répartition des patients selon leurs Taux de réticulocytes

### **I.3.1.3.Globules blancs:**

Le taux de GB a varié entre 1500 et 75400 /mm<sup>3</sup>

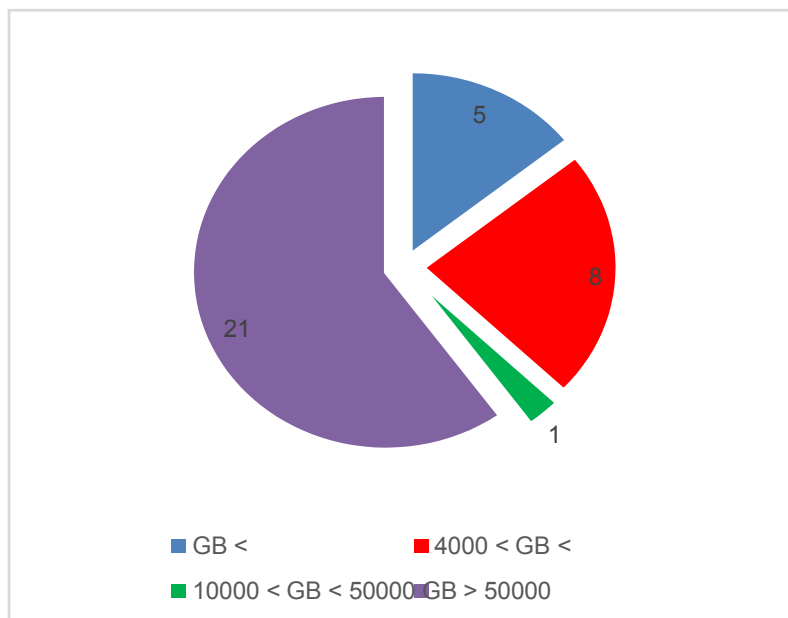
- 05 enfants ont eu une leucopénie (soit15%).
- 08 enfants ont eu un taux normal de GB (soit23%)
- 22 enfants ont eu une hyperleucocytose (soit62%).
- 01enfant a eu un taux de GB entre 10000 et50000/mm<sup>3</sup>
- 21enfants ont eu un taux de GB >50000/mm<sup>3</sup>.



**Figure43 :** La différence entre le sang d'une personne normale et une personne leucémique

**Tableau 14 :** Taux des globules blancs

TAUX DE GB EN MM3	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
GB<4000	05	15%
4000<GB<10000	08	23%
10000<GB<50000	01	02%
GB>50000	21	60%
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>100%</b>



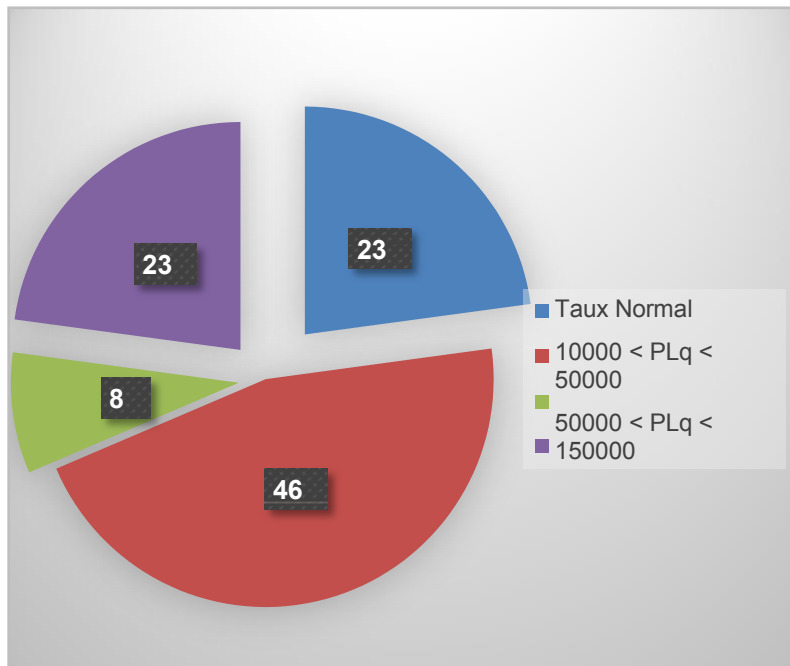
**Figure 44:** Répartition des patients selon leurs Taux de Globules blancs

### **I.3.1.4. Plaquettes:**

Dans notre série le taux de plaquettes a varié de 3000 à 205000/mm

- 08 enfants parmi 35 ont eu un taux normal de plaquettes (soit23%).
- 03enfantsont eu un taux de plaquettes entre 50000 et 150000/mm<sup>3</sup> (Soit8%).
- 16 patients ont eu un taux de plaquettes entre 10000 et 50000/mm<sup>3</sup> (soit46%).
- 08 patients ont eu un taux de plaquettes < à 10000/mm<sup>3</sup> (soit23%).





**Figure 45 :** Répartition des patients selon leur taux des plaquettes

- La baisse des plaquettes, que l'on appelle thrombopénie, provoque des hémorragies. Celles ayant lieu sous la peau, occasionnent des taches rouges foncées que l'on nomme purpura.



**Figure 46:** Purpura affectant les jambes d'un garçon hospitalisé dans un service pédiatrique de CHU BENBADIS

### **I.3.1.5. Taux des blastes dans le sang:**

- Mentionné sur 27 dossiers parmi 35 ce qui représente 77% des cas.
- Les blastes ont été absents dans 5 cas (soit 15% des cas) et présents dans 22 cas (soit 62%).



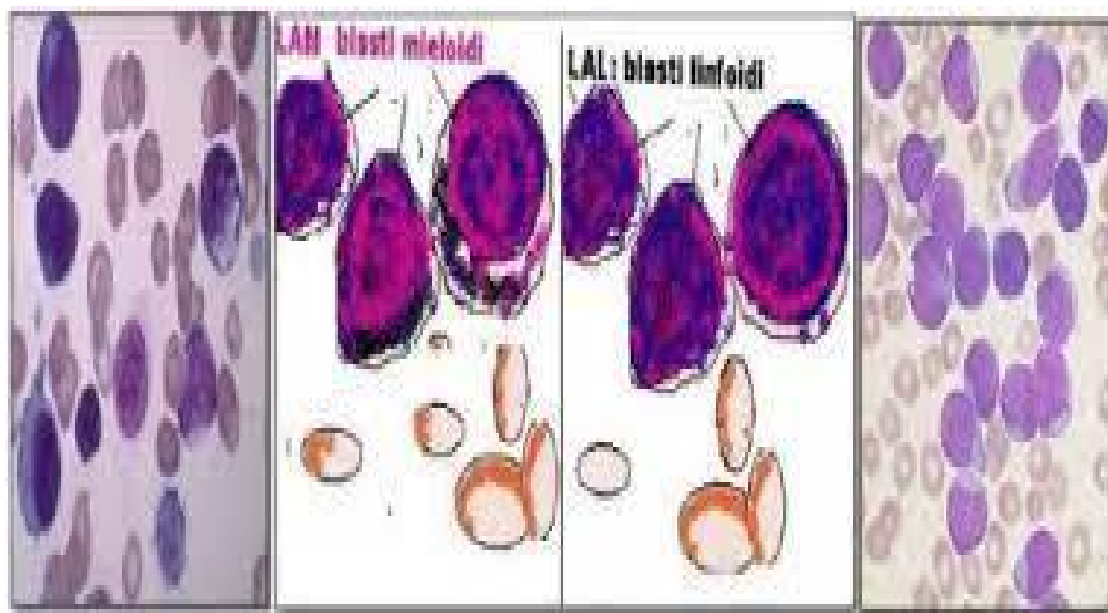
**Figure 47 :** Sang atteint par une leucémie lymphoblastique aiguë B contenant des blastes représentés en violet et des globules rouges en rose agrandis 1000 fois et colorés au MGG.

## Chapitre III : résultat

### I.3.2. Myélogramme :

- Le myélogramme a été réalisé au -CHU BENBADIS- chez 21 malades (soit 60%), non réalisé dans 8 cas (soit 23%) et 6 malades avaient déjà un myélogramme réalisé à MENSOURA (soit 17% des cas). Donc pour la classification nous nous sommes basés sur les résultats mentionnés dans le registre d'oncologie.

- Dans 26 cas, la L.A a été considérée comme lymphoblastique (soit 74%) et dans 9 cas a été considérée comme myéloblastique (soit 26%).



**Figure 48 :** La différence entre les blastes myéloïdes et lymphoïdes

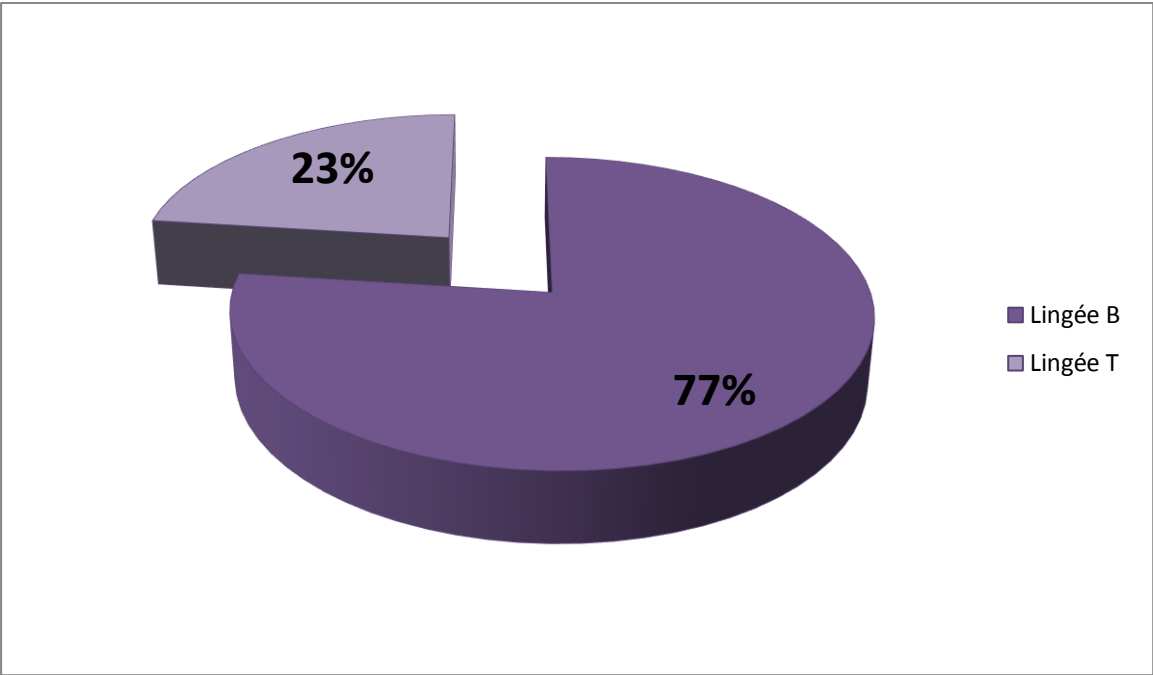
### I.3.3. Immunophénotypage :

Nous avons noté :

- 27 patients parmi 35 avaient un immunophénotype de la lignée B (soit 77%)
- 08 patients avaient un immunophénotype de la lignée T (soit 23%)

**Tableau 15 :** Différents types de l'immunophénotypage

Type d'immunophénotypage	Nombre de cas	Pourcentage
Immunophénotypage lignée B	27	77%
Immunophénotypage lignée T	8	23%



**Figure 49 :** Fréquence de la lignée B par rapport à la lignée T

### **I.4. Bilan d'extension:**

#### **I.4.1.La radiographie thoracique:**

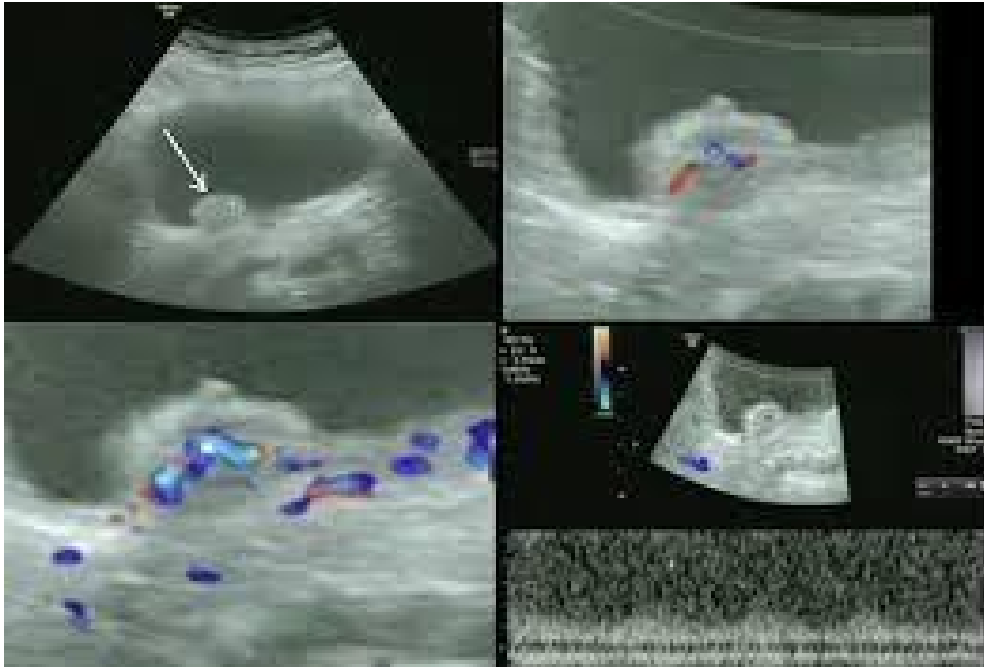
- Une radiographie thoracique de face a été faite dans 11 cas (soit 84% des cas) à la recherche d'une atteinte médiastinale et une atteinte pleurale.
- Toutes les radiographies réalisées ont été normales.



**Figure 50:** Tumeur médiastinale et épanchement pleural droit dans  
Une LAL-T

#### **I.4.2.L'échographie:**

- L'échographie abdominale a été demandée chez 27 patients (soit 77%) suspects d'avoir une L.A, afin de rechercher des ADP profondes, un épanchement intra-abdominal, et permet aussi d'objectiver une SMG ou HMG suspectées à l'examen clinique.



**Figure 51:** L'échographie abdominale

**Tableau 16:** Résultats d'échographie

<b>RESULTATS D'ECHOGRAPHIE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
<b>HMG</b>	08	23%
<b>SMG</b>	16	45%
<b>ADP</b>	14	39%
<b>Epanchement abdominal</b>	03	8%
<b>Sans particularité</b>	03	8%
<b>Non réalisée</b>	08	23%

### **L.4.3. La ponction lombaire:**

Réalisée seulement dans 5 cas (soit 15%) dont le résultat a été : LCR normal

# DISCUSSION



## DISCUSSION

---

- L'analyse et la comparaison des résultats de cette étude avec les données de la littérature, permettent de faire certains commentaires.
- Avant d'entamer ce chapitre de discussion, il faut d'abord signaler certains problèmes auxquels on a été confronté au cours de l'exploitation des dossiers et surtout pour le suivi des malades.
- Les dossiers ont été incomplets, aucune information n'est écrite sur le dossier en ce qui concerne le suivi des malades après la chimiothérapie.

### **I. Epidémiologie:**

#### **I.1.Fréquence des LAL et LAM**

- Les leucémies aiguës représentent l'affection maligne la plus fréquente environ 30% de l'ensemble des cancers de l'enfant. Avec une fréquence variable des LAL et LAM soit respectivement 80% des LAL et 20% des LAM[21-22-23-24].
- Dans notre série de 35 malades, la L.A représente 35% de l'ensemble des cancers de l'enfant colligés durant la période allant de juin 2020 au mai 2021
- La répartition des LAL et LAM dans notre étude est superposable à celle de la littérature 74% versus 26% respectivement[24].

#### **I.2.Répartition selon l'âge:**

- Nous savons que l'âge est un facteur de pronostic important.
- Dans notre série, 17% des cas avaient un âge de mauvais pronostic tous ont été âgés de plus de 10ans.
- Les enfants les plus touchés ont un âge entre 2 ans et 10 ans (29 cas) soit 69%, et ce c'est identique à la littérature qui a précisé que la L.A (surtout LAL) touche plus souvent les enfants de moins de 10 ans [50].

#### **I.3.Répartition selon le sexe:**

- Le sexe est également un facteur pronostic connu où le sexe associé à une mauvaise évolution.[25-50].

## DISCUSSION

---

Dans notre série, il y'a une prédominance masculine (57%) avec une sex-ratio de 1.33 pour les leucémies aigüe (tous types confondus), ce chiffre existe dans la fourche précisée dans la littérature consulté et qui varie de 1,2 à 4 [25].

### **I.4. Répartition des patients en fonction de la présence ou non de la consanguinité:**

- En ce qui concerne la consanguinité, nos résultats démontrent qu'un pourcentage élevé de nos patients sont issues d'un mariage non consanguin (43%, mais cette information n'était pas mentionnée dans 17% des dossiers étudiés)
- Cette fréquence s'explique probablement par l'absence ou la faible influence de la consanguinité dans la survenue d'une leucémie aigüe.

### **I.5. Niveau socio-économique:**

- On a constaté dans notre série la prédominance des L.A chez les enfants de bas niveau socio-économique (100%). Cette répartition ne reflète que celle du niveau socioéconomique de notre population et n'a rien de spécifique au L.A. Cependant le bas niveau socio-économique joue un rôle dans le retard de consultation et dans le suivi thérapeutique chez ces malades .Ces derniers sont souvent dans l'impossibilité d'acheter les médicaments nécessaires aux traitements et de se déplacer tous les 3 ou 4 semaines vers le centre hospitalier de **BENBADIS** pour recevoir leurs cures de chimiothérapie, ce qui augmente les risques d'abandon et donc de rechute et de mortalité plus rapide chez ces malades.

### **I. Symptomatologie clinique:**

- Le diagnostic de L.A est classiquement évoqué devant la présence d'un tableau d'insuffisance médullaire associé ou non à un syndrome tumoral.

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

- Les trois signes qui le constituent : Fièvre, Hémorragie et Pâleur sont le plus souvent le mode de révélation de la L.A et par conséquent le mode de consultation. Ces trois signes peuvent être présents soit de façon isolée ou associée.

### **II.1.1.Syndrome anémique**

- C'est un syndrome subjectif plus ou moins apprécié selon les cas. Il est fait d'une pâleur cutané muqueuse trouvée dans 100% des cas de notre série, donc tous les malades sont anémiques [40-43].

### **II.1.2.Syndrome hémorragique**

- Le syndrome hémorragique peut être fait d'hémorragies cutanées muqueuses ou viscérales révélant parfois la LAM.
- Il a été retrouvé chez 88% des malades de notre série. Il peut être le motif de consultation quand il s'agit de formes extériorisées. Mais dans notre série, l'hémorragie n'a jamais été le seul motif de consultation, elle a été toujours associée à l'un ou les deux signes d'insuffisance médullaire (Fièvre, pâleur) ce qui est conforme à la littérature [39-40].

### **II.1.3.Syndrome infectieux**

- La fièvre révèle un syndrome infectieux, et peut être d'intensité variable.

Cette fièvre nécessite, avant tout traitement, la pratique d'examens biologiques et bactériologiques afin de dépister son origine, le germe responsable est détruit avec les antibiotiques efficaces. En l'absence de foyer infectieux précis, la fièvre est rapportée à la maladie elle-même.

- Dans notre série, la fièvre a été présente chez 34% dont elle a constitué le motif de consultation. Ces trois signes d'insuffisance médullaire ont été présents tous les trois chez 46% des malades.

## **II.2.Syndrome tumoral:**

- Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il est plus fréquent dans les LAL que dans les LAM. [42-43].
- Dans notre série il a été présent dans 100% (35 cas sur 35), et nous étions surpris de le constater dans 06 cas de LAM parmi les 09 étudiés, ce qui représente 67%.

## DISCUSSION

---

- Ce syndrome a été présent majoritairement dans notre série sous forme d'adénopathies (77% des cas). Les chaînes cervicales sont les plus touchées suivies par des adénopathies inguinales.
- La splénomégalie a été présente chez 69% et a été de volume variable allant de modérée à volumineuse. Elle a été rencontrée dans 70% des cas de LAL et dans 66% des cas de LAM, alors que dans la littérature on parle de 75% de LAL et 50% de LAM[42].
- En général, l'augmentation du volume du foie est parallèle à celle de la rate, elle est rencontrée dans 50% des cas [44].
- Dans notre série, elle a été retrouvée chez 54% des malades ce qui va avec les données de la littérature[44].
- L'infiltration testiculaire doit être cherchée systématiquement chez tous les garçons porteurs de L.A et surtout de LAM. L'atteinte testiculaire initiale est rare elle est le plus souvent une forme de rechute, d'où l'intérêt de contrôler assez souvent les testicules de l'enfant atteint de L.A même après le début du traitement et même après une rémission complète car cette hypertrophie peut être révélatrice d'une rechute de L.A. en effet ,comme dans les méninges, les testicules constituent un sanctuaire difficilement accessible par la chimiothérapie [44].
- Dans notre série, l'hypertrophie testiculaire a été retrouvée chez 2 garçons parmi 20, soit une fréquence de 10% des cas. Il s'agissait d'une atteinte initiale et non pas de rechute.
- L'atteinte osseuse peut se manifester par des douleurs osseuses spontanées, de siège extrêmement variable, dans notre série elle a été rencontrée chez 03 cas (soit 7.7%) siégeant en juxta-articulaire ce qui prêtait initialement à confusion avec le rhumatisme articulaire aigu.
- L'atteinte neuroméningée est le plus souvent asymptomatique et fréquente dans les formes myéloïdes (surtout M4 et M5) et dans les formes hyper leucocytaires [47].
- Dans notre série aucun malade n'a eu une atteinte méningée.
- Les localisations cutanées spécifiques sont en relation avec l'infiltration du derme par les cellules leucémiques. Dans notre série elle a été retrouvée chez 03 cas (soit 7.7%) sous forme d'érythème noueux au niveau des jambes ce qui est conforme à la littérature[47].

## DISCUSSION

---

- L'atteinte cutanée peut être la manifestation initiale des L.A ceci indique une xamenh hématologique afin d'éliminer ou de confirmer la présence de L.A, en même temps que la biopsie cutanée et ne pas banaliser toutes les atteintes cutanées en donnant un traitement local symptomatique. Ces lésions cutanées d'origine leucémiques disparaissent rapidement après les premières cures de chimiothérapie.

### **II. Etude biologique:**

- On fait appel à l'étude biologique afin de confirmer ou infirmer le Diagnostic de L.A sur la symptomatologie clinique.
- L'hémogramme qui oriente vers le diagnostic de L.A, montre le plus Souvent l'atteinte de trois lignées ; blanche, rouge et plaquettaire.
- Dans notre série, tous nos malades (35 cas) ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, dont 31% des malades ont eu une anémie très profonde (inférieur à 5g/100ml).
- La présence d'une anémie nécessite des transfusions sanguines en fonction de sa profondeur et de son retentissement sur l'activité du malade.  
Des transfusions de culot globulaire ont été données dans 54% des cas.
- Les anomalies leucocytaires sont diverses. L'hyperleucocytose, a été rencontrée chez 22 enfants (soit 62% des cas), dont 21 enfants ont présenté une hyperleucocytose  $>50000/\text{mm}^3$  de mauvais pronostique (soit 60% des cas étudiés)
- Dans une étude effectuée au service de pédiatrie Hôpital d'enfants **MENSOURA**, les formes hyper leucocytaires ( $\text{GB} > 100000/\text{mm}^3$ ) ont représenté 20% des cas de l'ensemble des L.A colligés au service durant 4ans [32], Dans notre série les GB n'ont jamais dépassé les  $100000/\text{mm}^3$  ce qui est contradictoire.
- La forme à granulocytaire est aussi grave à cause des complications infectieuses qu'elle peut entraîner.

Dans notre série 5 malades (15% des cas) ont eu une leucopénie.

## DISCUSSION

---

- Les GB ont été normaux dans notre série chez 8 enfants (soit 23%). Ce qui est proche des données citées dans la littérature[49-35].
- Le signe le plus important pour établir le diagnostic de L.A sur l'hémogramme est la présence de cellules blastiques dans le sang périphérique.  
L'absence des cellules blastiques ne veut pas dire absence de L.A, mais plutôt absence d'envahissement sanguines par les blastes.
- Dans notre série les blastes ont été absents dans 5 cas (soit 15% des cas) et positives dans 22 cas (soit 62%). Parmi les cas ayant des blastes, le taux cellules leucémiques a été supérieur à 20.000/mm<sup>3</sup> dans la majorité des cas.
- 69% de nos malades ont été exposés au risque hémorragique (24 malades sur35), et 23% des cas de notre série ont été exposés à une hémorragie grave (surtout cérébroméningée) puisqu'ils avaient un taux de plaquette < à10.000/mm<sup>3</sup>.
- Le myélogramme permet de poser le diagnostic de L.A, d'apprécier la richesse médullaire et le degré d'envahissement médullaire par les blastes qui doit être supérieur à 30% pour parler de L.A et Plus récemment, la classification de l'OMS a établi ce seuil à 20%incluant l'entité « anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation » [47].
- Dans notre série les blastes n'ont été mentionnés sur le myélogramme que dans 05 cas avec un taux qui varie entre 70% et 99%, et la classification ont montré que 74% des cas ont présenté une LAL et 26% ont eu une LAM
- concernant immunophénotypage tous nos malades ont bénéficié d'une étude immunophynotypique vu son importance dans le diagnostic et le traitement et pronostics au cours de l'évolution de la Maladie.
- sur 35 cas malades tous prélevés on a objectivé pré dominance de L'immunophénotypage B (27 malades soit 77%) contre (8 malades soit 23 %) de L'immunophénotypage T.
- immunophynotype T est le moins fréquent mais le plus grave nécessitant donc un protocole thérapeutique adapté (chimiothérapie plus lourde et plus longue) et une surveillance.

### **III. Etudes radiologiques:**

## DISCUSSION

---

La radio du thorax ainsi que l'échographie ont été dans la majorité des cas demandé de façon systématique pour 84% des cas ; permettant d'objectiver le degré d'éventuelle infiltration des organes hématopoïétiques et extra hématopoïétiques.

**Tableau17:** Comparaison des données cliniques et échographiques du syndrome tumoral

	<b>Clinique</b>	<b>Echographie</b>
<b>HMG</b>	24	08
<b>SMG</b>	19	16

On voit que l'hépatomégalie et la splénomégalie ont été objectivées cliniquement plus qu'à l'échographie, tout en sachant que c'est un examen plus performant que l'examen clinique. Ce résultat peut être expliqué par l'absence de résultats de l'échographie sur 11 dossiers.

### **I. Score pronostique :**

Les facteurs de mauvais pronostique trouvés chez les patients de notre série sont les suivants

:

## DISCUSSION

---

**Tableau 18:** Différents facteurs pronostiques

<b>Facteurs pronostiques</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Sexe masculin</b>	20	57%
<b>Age &gt; 10 ans</b>	06	17%
<b>Age &lt; 1an</b>	00	00%
<b>GB &gt; 50000/mm3</b>	21	60%
<b>ADP périphériques</b>	27	77%
<b>SMG</b>	19	54%
<b>HMG</b>	24	69%
<b>Atteinte testiculaire</b>	02	06%
<b>Signes neurologiques</b>	00	00%
<b>Médiastin élargie</b>	00	00%



# CONCLUSION

## Conclusion

---

### CONCLUSION :

- La leucémie aiguë (LA) est la forme du cancer pédiatrique la plus fréquente représentant 30 à 35% des cas de pathologies malignes chez l'enfant. Le diagnostic de leucémie aiguë se fait par l'hémogramme, le frottis sanguin et surtout myélogramme qui mis en évidence les cellules blastiques.
- Et à ce bilan ajouter immunophénotypage depuis quelques années qu'est d'une importance primordiale pour différencier les deux phénotypes de leucémie aiguë ligne B et T et orienté la prise en charge et le protocole thérapeutique.
- Les L.A surtout les formes hyper leucocytaires. se caractérisent par une rapidité d'installation en quelques jours à un mois; un syndrome tumoral omniprésent, un risque élevé de décès précoce par des troubles métaboliques et hémorragiques et un pronostic de guérison faible en l'absence d'un traitement très agressif, le plus souvent sous couvert de greffe de moelle osseuse ; d'où la nécessité d'un service de réanimation hématologique afin de maîtriser ces complications susceptibles de survenir durant la phase d'aplasie médullaire.
- Au service de pédiatrie CHU BEN BADIS, l'étude rétrospective de 35 cas de LA enregistrés de juin 2020 au mai 2021 a montré :
- Que cette maladie représente 35% des cas de cancers de l'enfant traités au -CHU BEN BADIS.
- Que les LAL sont plus fréquentes que les LAM (74% pour 26%).
- Que le délai de diagnostic est de 1 mois dans la moyenne des cas.
- Qu'elle touche les âges supérieurs à 1 an, avec une médiane superposable à celle des L.A en général (8 ans). 17% ont plus de 10 ans tandis que 83% ont un âge entre 2 et 10 ans et 0% des patients âgés moins d'un an.
- Que la prédominance masculine est nette. 20 enfants sont des garçons (57%).
- Que plus de 50% des malades ont un syndrome tumoral
- (Adénopathie 77%. Splénomégalie 69%, Hépatomégalie 54%)
- On est frappé par la fréquence du syndrome anémique. 100% des malades ont une Hb inférieure à 10 g/dl. Est-ce due à l'association à des anémies carencielles ?
- Que les formes hyperleucocytaires sont fréquentes (soit 62% des cas).

## Conclusion

---

- Ce travail a permis de noter un certain nombre de points importants :
- La nécessité de créer un service d'hématologie pédiatrique afin de donner les meilleures conditions de prise en charge des malades atteints de cancer.
- La nécessité de mettre au point un registre hospitalier des cancers, en attendant un registre régional ou national. Cet outil permettrait de connaître avec précision la part qui revient à chaque pathologie, son évolution et ses variations au cours du temps.
- La nécessité d'implication de la société civile à travers les associations de bienfaiteurs
- En plus des progrès thérapeutiques, obtenir des résultats meilleurs « est pas un but facile à atteindre car plusieurs problèmes se posent :
- L'absence de mutuelle ou d'assurance maladie capable de prendre en charge les malades.
- Le bas niveau socio-économique.
- L'éloignement des malades des centres de traitement.
- L'absence des centres régionaux de traitement des cancers de l'enfant

## Les Références Bibliographiques

- 1. Valensi, F.** Classification des leucémies aiguës.  
Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-05.
- 2. Benard J, Varet B, et al.** (1998) Hématologie .Abrégé. Masson ,9ème édition ;  
Paris, 352 p.
- 3. Elaine Marieb. , Katja Hoehen.** (2010).Anatomie et physiologie humaine. 8ème édition. Paris : Person éducation, Inc., 1293P.
- 4. Binet C.** (Janvier 2003) .Le sang .Ed .FMC, Faculté de Médecine de tours.
- 5. Provan D.,Gribben J** (2005).Molecular hematology,second edition  
;Blackwell publishing ISBN :1-4051-1255-7.
- 6. Taib J.** (2007) .Les leucocytes, Hématologie, Faculté de médecine Montpellier-Nimes, 5p.
- 7. Ferrant A.** (2004).hématologie .Tome 1.Faculté de Médecine Unité d'Hématologie.
- 8. Lévy JP.,Clauvel JP.,Varet B., et al.**(2008).Hématologie  
et Transfusion. Masson.Paris :2008 ,pagination multiple .
- 9 .M Atul .B,Hoffbrand A.Victor** ,Hématologie.De Boeck.Paris 2003 ,208p
- 10. Sébahoun G.(2005).**Hématologie clinique et biologique .Arnette.Paris  
:Groupe Liaisons SA ,578p

- 11. Drouet F., Lagrange J.L.**(2010)Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : La moelle osseuse. *Cancer /Radiothérapie*, 14, P.392-404
- 12. Benbahouche N.**Études et examens biologiques et génétiques appliquées au diagnostic des leucémies dans la région de Constantine .Mémoire de Master en Génétique moléculaire. Constantine : Université Mentouri Constantine, 2011,108P.
- 13. Bryon P.** (1998) Anatomie et histologie de la moelle osseuse .*Encycl Méd chir Hématologie* (Elsevier, Paris) 1998 ; 13-000- M-80 :1-10.
- 14. Fliedner TM, Graessle D.,Paulsen C et al .**(2002). Structure and function of bone marrow hematopoiesis :mechanisms of response to ionizing radiation exposure .*Cancer Biother Radiopharm*,17 :405-26
- 15. Mauch P.,Constine L.,Greenberger J.,et al,**(1995) Hematopoietic stem cell compartment :acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,31 :1319-39.
- 16. C. Debru, P. Triadou.** Histoire de la médecine et des sciences. Les leucémies aiguës : une vue historique des classifications *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 491-5
- 17. Ching-Hon Pui.** Childhood leukemia  
Cambridge University Press 1999
- 18. Gordon J. Piller, A, Great W.**Historical Review  
LEUKAEMIA ± A BRIEF HISTORICAL REVIEW FROM ANCIENT TIMES TO 1950  
*British Journal of Haematology*, 2001, 112, 282-292
- 19. French- American-British (FAB) cooperative group.**  
Proposals for the classification of acute leukaemias.  
*BritJ Haemat* 1976; 33: 451-458
- 20. Airlie House, Virginia.**World Health Organization Classification of neoplastic disease of haematopoietic and lymphoid tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting.November1997. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3835-3849

**21 .Liesner RJ, Goldstone AH.** ABC of clinical haematology:The acute leukaemias.  
Br Med J 1997; 314: 733-743

**22 .Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA,** Acute Lymphoblastic leukemia, Diagnosis and classification.  
Brest Pract Res Clin Heamatol.2002; 15:597-621

**23. Lewis B. Silverman, MD.**

Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy .Pediatr Blood Cancer 2007;49:1070–1073

**24. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M and Biondi Ab.**

Acute Lymphoblastic Leukemia

Orphanet Encyclopedia Creation date: December 2004

**25 .Christian. B.**Leucémies aiguës lymphoblastiques Publié le : 20 décembre 2004.

**26. Baudard M, Marie JP, Cadiou M, Viguié F, Zittoun R.**

Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients.

Br J Haematol1994; 86: 82-91

**27. Chauvenet AR et al.**High WT1 Expression After Induction Therapy Predicts High Risk of Relapse and Death in Pediatric Acute Myeloid Leukemia

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

VOLUME 24 NUMBER 10 APRIL 1 2006

**28. Perillat F,** Cancer Causes Control 2001; 12: 935-41

**29. Delphine C. Christine C, Jacqueline C, Dominique D, Eugénia G.**

do Esperito Santo, Claire G, Dominique L, Céline L.

Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallaan (Essonne)

Rapport d’investigation – Mai 2003 - Résumé du rapport

30- International Agency for Research on Cancer

PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001

**31-.C. BENNET.** Cours d’hématologie

Faculté de médecine –Tours- 2003

**32. Zandecki.** Hématologie biologique

Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France

**33. Larsen C.** Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives

Bull Cancer vol. 94, n° 10, octobre 2007

**34. Gueyffier F.** Modèle physiopathologique de la leucémie aiguë lymphoblastique

UMR 5558 : Evaluation et Modélisation des effets Thérapeutiques.

**35. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al.** Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia.

Nature 2007, 446: 758-64.

**36. Claude P.** Biologie moléculaire et leucémies aiguës .Revue Française des Laboratoires,

juin 2002, N ° 344

**37. Meydoun H, Alcade H, Berthier C, et al.** Targeting calcineurin activation as a therapeutic strategy for T-cell acute lymphoblastic leukemia.

Nature Med 2007, 13: 736-41.

**38. Mullican SE, Zhang S, Konopleva M, et al.** Abrogation of nuclear receptors Nr4a3 and

NR4a1 leads to development of acute myeloid leukemia. Nature Med 2007, 13: 735.

**39. Wiernik PH, De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds.** Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott 2000:1809-1835

**40. Campus National d'Hématologie TICEM – UMVF.** Leucémie aiguë

Société Française d'Hématologie MAJ : 22/03/2006

**41. Liesner RJ, Goldstone AH.** ABC of clinical haematology: the acute leukaemias.

Br Med J 2001; 314: 733-743

**42. Poplack DG, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ.**

Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia.

Hematology basic principles and practice.

New York : Churchill Livingstone 1999 : 776-784

**43. Le BLANC.T, BARUCHEL.A, GTRIER.B, AUCLERC.M.F, SCHAISON.G :**

Leucémies aiguës myéloblastiques .EMC(Paris) 4-080-E10, 1995.

**44. Baer MR.** Management of unusual presentations of acute leukemia.

Hematol Oncol Clin North Am 1993; 7: 275-292

**45. Miller KB, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ.**

Clinical manifestations of acute non lymphocytic leukemia.

Hematology basic principles and practice.

New York : Churchill Livingstone 1991 : 715-731

**46 .L. ELARQAM, T.BENOUCANE, M.KHORASSANI, M.KHATTAB,**

**F.M' SEFFER-ALAOUI.**

LEUCEMIES AIGUES TRES HYPER-LEUCOCYTAIRES DE L'ENFANT

Experience de l'unité d'hématologie-oncologie pédiatrique, service de pédiatrie

II - Hôpital d'Enfants – Rabat

Médecine du Maghreb n°121.

**47.F Bauduer.** Aspects cliniques des leucémies aiguës

Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10.

**48. Riccardo S. Cosimo G. Gianluca B. Stefania V. Luigi Z. Sisto.**

Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia

J Pediatr Orthop 2008; 28:20Y28

**49. A. Kim Ritchey, M.D.** Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment

Children's Hospital of Pittsburgh.

**50. KALDOR JM, DAY NE, CLARKE AE, et al.** Leukemia following Hodgkin's disease

N Engl J Med 1999 ; 322 : 7-13

**51. HURTWITZ CA, SCHELL MJ, PUI CH, et al.** Adverse prognostic factors in 251

children treated for acute myeloid leukemia.

Med Pediatr Oncol 1993; 21: 1-7



**52. Castaigne.S, Cheveret.S, Lepage E et al :**

Prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children and adults.

Results from two multicentric trials Nouv. Rev.Fr. Hematol.1990; 32:297-300

**53. N Broccard et A .DURRER, DIAGNOSTIC Leucemie et maintenant ?,Berne ,éditions ligue suisse contre le cancer ,2001.**

### **Liste des Références des Figures**

[1] : <http://www.medespace.com/cancero/doc/leuenf.html>.

[2] : <http://www.cancer.ca/>.

[3] : <http://www.ligue-cancer.asso.fr>.

[4] : <http://psydocfr.broca.inserm.fr/Recherche/Psychanalyse/OpendoorSectD.html>.

[5] : <http://www.cerfasy.ch/cours.php>.

[6] : <http://www.iarc.fr>.

[7] : [www.fondsanticancer.org](http://www.fondsanticancer.org).

[8] : [www.ligwww.ligue-cancer.netue-cancer.net](http://www.ligwww.ligue-cancer.netue-cancer.net).

[9] : <http://www.funzionegamma.edu/inglese/number14/onnis.asp>.

[10] : [http://www.eftacim.org/doc\\_pdf/metaphors.pdf](http://www.eftacim.org/doc_pdf/metaphors.pdf).

[11] : [http://www.chubordeaux.fr/chub/fileadmin/pdf/patient/cancer/fiches/leucemies\\_aigues.pdf](http://www.chubordeaux.fr/chub/fileadmin/pdf/patient/cancer/fiches/leucemies_aigues.pdf).

[12] : <http://enfants-sante.blogspot.com/2013/07/avancee-majeure-dans-le-traitement-des.html>.

[13] : [http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1125\\_leucemie\\_enf.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1125_leucemie_enf.htm).



# Leucémies aiguës

## FICHE D'EXPLOITATION

### I. Identification :

Nom ..... Prénom.....

Age .....

Sexe M F

Niveau socio-économique .....  .....

Originaire de.....

Lieu de résidence.....

Hospitalisé le ...../...../.....N° du dossier.....

ATCDs oncologiques familiaux

- Non

Non précisés

Oui

Consanguinité OUI  NON  Non précisée

Adressé par :

pédiatre

Généraliste

Référé

II. Diagnostic clinique :

Motif de consultation.....

Date du 1er symptôme...../...../.....

Date du diagnostic...../...../.....

Syndrome d'insuffisance médullaire :

Pâleur OUI NON

Hémorragie OUI  NON

Syndrome tumoral :	Fièvre	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
	Splénomégalie	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
	Hépatomégalie	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
	Adénopathies	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>

Hypertrophie gingivale OUI

Infiltration testiculaire OUI

Douleurs osseuses

OUI

Autres

NON NON NON

**Nom et Prénom : GUENDOUZI LINA ASSIA**  
**Nom et Prénom : KHELAS SARA**  
**Nom et Prénom : BOUKEBAB RANIA**

**Encadreur : TEBANNI FETHI**

**Titre : Étude biologique des leucémies aigues dans la région de Constantine**

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :**

**Master en IMMUNOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE**

**Résumé :**

Les cancers les plus fréquents chez les enfants sont les leucémies aiguës ; qui résultent d'une anomalie dans le développement des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse (cellules précurseurs de l'ensemble des cellules sanguines : globules rouges et blancs, plaquettes).

Dans le but d'évaluer l'expérience de prise en charge des malades atteints de cette maladie au sein de service de pédiatrie – CHU BEN BADIS-, nous avons réalisé une étude rétrospective de 35 cas colligés dans le même service sur une période de 11 mois allant de juin 2020 au mai 2021.

Durant cette période, les L.A ont représenté 35% de l'ensemble des pathologies malignes colligés au service, dont 74% des LAL et 26% des LAM. La plupart des patients reçus dans notre service proviennent des villes de la région de l'est.

L'âge a été compris entre 2 et 13 ans. Il y'a eu une prédominance masculine dans 57% des cas avec une sex-ratio de 1.33. Tous nos patients ont été de bas niveau socio-économique.

Les examens biologiques ont objectivé une leucocytose supérieure à 50000/mm<sup>3</sup> dans 60% et une leucopénie dans 15% des cas.

Le taux d'hémoglobine a été inférieur à 10g/dl dans tous les cas (100%). Une blastémie a été noté dans 62% des cas.

L'identification et la résolution des causes responsables des taux bas ou moyen des rémissions complète continue et de survie globale, tels le manque de la logistique, des drogues et d'indigence, l'absence de la couverture sociale ainsi que l'éloignement des patients de distance jusqu'au 500 Km ; pourraient améliorer les résultats thérapeutiques de certaines L.A.

Pour remédier aux causes d'échec, il faut avoir des médicaments disponibles constamment à l'hôpital, la généralisation de l'assurance maladie, la création des centres régionaux de traitement des cancers pour être plus proche des patients, éviter le cout de l'éloignement et les causes d'abandon du traitement.

**Mots clés : Les leucémies aiguës, LAL, LAM.**

**Laboratoire de recherche, service, CHU, hôpital militaire, Laboratoire (faculté) :**

**SERVICE DE PEDIATRIE CHU BENBADIS**

**Jury d'évaluation :**

**Présidente du jury : Dr El ouar Ibtissem**

**grade : MCA UMC1**

**Rapporteur : Dr Tebbani Fethi**

**grade : MCB UMC1**

**Examineur: Dr Messaudi Saber**

**grade : MCB UMC1**

**Examineur: Dr Mechaty Chahinez**

**grade : MA UMC1**

**Date de soutenance : septembre 2021**

