



**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**Université Constantine Frères Mentouri**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine : Biologie Moléculaire et Cellulaire**  
**Spécialité : Biologie Cellulaire Physiologie et Physiopathologie**

**Thème :**

# ***LA LEUCEMIE AIGUE***

# ***CHEZ L'ENFANT***

**Soutenu par : NEMDILI IKHLAS**  
**DJERRI MOUNA**

**Le : 16/06/2015**

**Jury d'évaluation :**

**Présidente de jury : Rouabah Leila (Professeur) UFM**

**Rapporteur : Tebbani Fethi (Maitre-assistant) UFM**

**Examinatrice : Bellir Nousseiba (Maitre-assistant) UFM**

## *Remerciement*

*D'abord et avant tout nous remercions le dieu qui nous a donné du courage et de volonté pour terminer ce modeste travail.*

*Nous adressons nos remerciements à notre encadreur monsieur **TÉBBANIFETHI** pour ces conseils ces encouragements et surtout ces patiences dans le suivi merci monsieur. Nous remercions également les membres du jury professeur **ROUABAH LEILA** et madame **BELLIR NOUSSAIBA** d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nous tenons à remercier tous nos enseignants qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans.*

*Et toute personne qui a participé de loin ou de près pour l'accomplissement de ce travail.*

## Dédicaces

D'abord et avant tout nous remercions le dieu qui nous a donné du courage et de volonté pour terminer ce modeste travail.

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*Je dédie cette thèse à ....*

*A mes très chers parents :*

### **DJERRI ABD EL WAHEB ET CHOUCHE FELLA**

*Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but.*

*-Mon cher frère : HICHEM*

*Ma chère sœur YASMINA et son mari HAMOUDI HAMZA et leurs adorable petite enfants LOJAYN, LOUAY,RAOUNAK*

*-À mon binôme et chère sœur : NEMDILI IKHLAS*

*- Mille merci pour votre affection, votre aide et votre soutien qui ont marqué tous les stades de ma vie.*

*-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.*

**DJERRI MOUNA**

*Et à tous ceux que j'aime.*

*Merci, merci mille fois merci.*

## Dédicaces

D'abord et avant tout nous remercions le dieu qui nous a donné du courage et de volonté pour terminer ce modeste travail.

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*Je dédie cette thèse à ....*

*A mes très chers parents :*

**NEMDILI AHMED ET NEBTI SABRINA**

*Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but.*

*-Mes chers frères : seif el dine et oussama*

*-À mon binôme et chère sœur :djerri mouna*

*- Mille merci pour votre affection, votre aide et votre soutien qui ont marqué tous les stades de ma vie.*

*-Une spéciale dédicace :*

*Mon future marie : kissoume rabahe et sa famille.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer*

*Mon affection et mes pensées, Je vous remercie énormément et j'espère un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*-En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*-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.*

**NEMDILI IKHLAS**

*Et à tous ceux que j'aime.*

*Merci, merci mille fois merci.*

## **Table Des Matières**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

### **Chapitre I : Synthèse bibliographique**

#### **I. Généralité**

<b>I.1.Le Sang.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.1. Le plasma.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.2. Les Elément Figurés (Cellules) .....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.2.1. Les Hématies ou les globules rouges.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1.2.2.Les polynucléaires Neutrophiles.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2.3.Les polynucléaires Eosinophiles.....</b>	<b>6</b>
<b>I.1.2.4. Les polynucléaire Basophiles.....</b>	<b>7</b>
<b>I.1.2.5.Les Monocytes .....</b>	<b>7</b>
<b>I.1.2.6.Les Lymphocytes .....</b>	<b>8</b>
<b>I.1.2.7.Les Plaquettes .....</b>	<b>8</b>
<b>I.2. La Moelle osseuse.....</b>	<b>9</b>

<b>II .EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>11</b>
-------------------------------	-----------

<b>II.1.Epidémiologie descriptive .....</b>	<b>11</b>
<b>II.1.1.Leucémies aiguës lymphoïdes .....</b>	<b>11</b>
<b>II.1.1.1.LAL de la lignée B.....</b>	<b>12</b>
<b>II.1.1.2. LAL de la lignée .....</b>	<b>12</b>
<b>II.1.2.La leucémies aiguës myéloïdes.....</b>	<b>12</b>
<b>II.2. Epidemiologie analytique.....</b>	<b>12</b>
<b>II.2.1.Antécédent familiaux .....</b>	<b>12</b>

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

<b>VII.2 .Leucémies aiguës lymphoblastiques du nourrisson .....</b>	<b>34</b>
<b>VIII. PRISE EN CHARGES DES LEUCEMIES AIGUES .....</b>	<b>34</b>
<b>VII.1. Diagnostic de gravité .....</b>	<b>35</b>

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

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

## **Chapitre III : RESULTAT ET DISCUSSION**

### **RESULTAT**

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

**CONCLUSION.....80**

**Références bibliographiques**

**Références des figures**

## Illustration

Liste des figures :

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

<b><u>Figure 18</u></b> : Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée T.....	<b>42</b>
<b><u>Figure19</u></b> : 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.....	<b>43</b>
<b><u>Figure20</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>44</b>
<b><u>Figure 21</u></b> : Leucémie Aigue Myéloblastique chez un enfant de 10 ans (frottis sanguine) présence d'un bâtonnet rouge (flèche) appelé corps d'Auer, caractéristique des LA Myéloïdes.....	<b>44</b>
<b><u>Figure 22</u></b> : le prélèvement du LCR.....	<b>45</b>
<b><u>Figure23</u></b> : Radiographie thoracique.....	<b>45</b>
<b><u>Figure 24</u></b> : Fréquences des LAL par rapport aux LAM.....	<b>50</b>
<b><u>Figure 25</u></b> : Fréquence de la L.A par rapport aux cancers de l'enfant.....	<b>51</b>
<b><u>Figure 26</u></b> : Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation.....	<b>52</b>
<b><u>Figure 27</u></b> : Répartition des patients en fonction de le sex-ratio.....	<b>53</b>
<b><u>Figure 28</u></b> : Répartition des patients en fonction de la Résidence.....	<b>54</b>
<b><u>Figure 29</u></b> : Répartition des patients en fonction de la Résidence (LAL).....	<b>54</b>
<b><u>Figure 30</u></b> : Répartition des patients en fonction la Résidence (LAM) .....	<b>55</b>
<b><u>Figure 31</u></b> : Répartition des patients en fonction de l'âge.....	<b>55</b>
<b><u>Figure 32</u></b> : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques.....	<b>56</b>

<b><u>Figure 33</u></b> : Répartition des patients en fonction de la présence ou non de consanguinité.....	57
<b><u>Figure 34</u></b> : Image de deux malades atteints de syndrome hémorragique.....	58
<b><u>Figure 35</u></b> : Gingivorragies révélatrices d'une leucémie aiguë de l'enfant.....	59
<b><u>Figure 36</u></b> : les syndromes de la Splénomégalie chez un nourrisson hospitalisé dans un service pédiatre de CHU BEN BADIS.....	61
<b><u>Figure 37</u></b> : Hépatomégalie chez un nourrisson.....	61
<b><u>Figure 38</u></b> : Adénopathie axillaires chez un enfant de 4 ans .....	62
<b><u>Figure 39</u></b> : Répartition des patients selon leurs Taux d'Hémoglobine.....	64
<b><u>Figure 40</u></b> : Répartition des patients selon leurs Taux de réticulocytes.....	64
<b><u>Figure 41</u></b> : La différence entre le sang d'une personne normale et une personne leucémique.....	65
<b><u>Figure 42</u></b> : Répartition des patients selon leurs Taux de Globules blancs.....	66
<b><u>Figure 43</u></b> : Répartition des patients selon leur taux des plaquettes.....	67
<b><u>Figure 44</u></b> : Purpura affectant les jambes d'un garçon hospitalisé dans un service pédiatre de CHUBEN BADIS.....	67
<b><u>Figure 45</u></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 MGG.....	68
<b><u>Figure 46</u></b> : La différence entre les blaste myéloïdes et lymphoïdes.....	69
<b><u>Figure 47</u></b> : Tumeur médiastinale et épanchement pleural droit dans Une LAL-T.....	70
<b><u>Figure 48</u></b> : L'échographie abdominale.....	71

## Liste Des Tableaux

<b><u>Tableau 1</u></b> : Cytologie LAL, classification « FAB ».....	29
<b><u>Tableau 2</u></b> : Cytologie LAM, classification « FAB ».....	30
<b><u>Tableau 3</u></b> : Facteurs pronostic dans les LAL de l'enfant.....	33
<b><u>Tableau 4</u></b> : Symptomologie clinique.....	38
<b><u>Tableau 5</u></b> : Les valeurs normales des types cellulaire par l'hémogramme.....	39
<b><u>Tableau 6</u></b> : Tableau descriptif des malades leucémique hospitalisés au CHUc.....	49
<b><u>Tableau 7</u></b> : Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation.....	51
<b><u>Tableau 8</u></b> : Répartition des patients en fonction de le sex- ration.....	52
<b><u>Tableau 9</u></b> : Répartition des patients en fonction de l'habitat.....	53
<b><u>Tableau 10</u></b> : Répartition des patients en fonction de l'Âge.....	55
<b><u>Tableau 11</u></b> : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques.....	56
<b><u>Tableau 12</u></b> : Répartition des patients en fonction de la présence ou non de consanguinité.... .....	57
<b><u>Tableau 13</u></b> : Fréquence des différents signes d'insuffisance médullaire.....	60
<b><u>Tableau 14</u></b> : Différents aspects du syndrome tumoral des L.A.....	63
<b><u>Tableau 15</u></b> : Associations syndromiques.....	63
<b><u>Tableau 16</u></b> : Taux des globules blancs.....	66

<b><u>Tableau 17</u></b> : Résultats d'échographie.....	<b>71</b>
<b><u>Tableau 18</u></b> : Comparaison des données cliniques et échographiques du syndrome tumoral.....	<b>78</b>
<b><u>Tableau 19</u></b> : Différents Facteurs Pronostiques .....	<b>79</b>

## **RESUME :**

Les leucémies aiguës (L.A) de l'enfant représentent 30 à 35% des cancers de l'enfant. Elles posent un double problème, la mortalité initiale et les rechutes.

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 2014 au mai 2015.

Durant cette période, les L.A ont représenté 29% 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 acute leukemia of children represents 30 % to 35 % of pediatric cancers. It poses a dual problem, the initial mortality and relapse.

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 2014 to May 2015; during this period acute leukemia accounted for 29 % 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

يمثل الالبيضاى الحاد عند الطفل حوالي 30 إلى 35 ٪ من مجموع السرطانات التي تصيب الطفل، وهو يطرح مشكلا مضاعفا على مستوى كل من الوفيات والنسبة العالية للنكسات.

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 بـ 11 شهرا ممتدة بين جوان 2014 وماي 2015. خلال هذه المدة مثل الالبيضاى الحاد 29 ٪ من مجموع الأمراض الخبيثة المسجلة في المصلحة بحيث 74 ٪ منها هي ابيضاى حاد لمفاوي و 26 ٪ ابيضاى حاد نخاعي. 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 الإقتصادي والإجتماعي للحالات المدروسة فقد كانت كلها من ذوي الدخل المحدود.

قد بينت الفحوصات البيولوجية كثرة الكريات البيضاء أعلى من 5000/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 الالبيضاى الحاد مرتبط باستمرارية العلاج بشكل منتظم وكذا تحسين المستوى الإقتصادي والإجتماعي لأولياء أمورهم مع توفير الوحدات الاستشفائية والكفاءات الطبية في جميع مناطق الوطن لتقريب المسافة على المرضى الذين يتحملون عناء السفر والتنقل إلى المدن الكبرى لأخذ العلاج.

**الكلمات الرئيسية:** الالبيضاى الحاد , ابيضاى حاد لمفاوي , ابيضاى حاد نخاعي.

# INTRODUCTION

## **INTRODUCTION :**

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, 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 ».

Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes. Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie, et leurs conséquences cliniques.

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

On distingue en fonction de la lignée atteinte et selon la classification Franco-américano-britannique (FAB) [1].

- ✓ Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (80 à 85% des cas de L.A de l'enfant)
- ✓ Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (15 à 20% des cas de L.A)

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

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

Si le traitement est du ressort des centres spécialisés - basé sur la chimiothérapie, Parfois associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques - la place du Médecin de premier recours reste important notamment pour ce qui concerne le diagnostic, la surveillance pendant le traitement puis le suivi après la rémission.

## **Objectif**

Notre travail a pour objectif de rapporter l'expérience du service de pédiatrie– CHU benbadis- dans la prise en charge des leucémies aiguës de l'enfant durant une période de 11 mois, allant de juin 2014 à mai 2015

Le travail comporte trois parties :

- Un rappel concernant les leucémies aiguës chez l'enfant.
- Une description des caractéristiques épidémiologiques de 35 cas colligés au service de pédiatrie benbadis de juin 2014 à mai 2015
- Enfin une discussion de notre étude.

# 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].

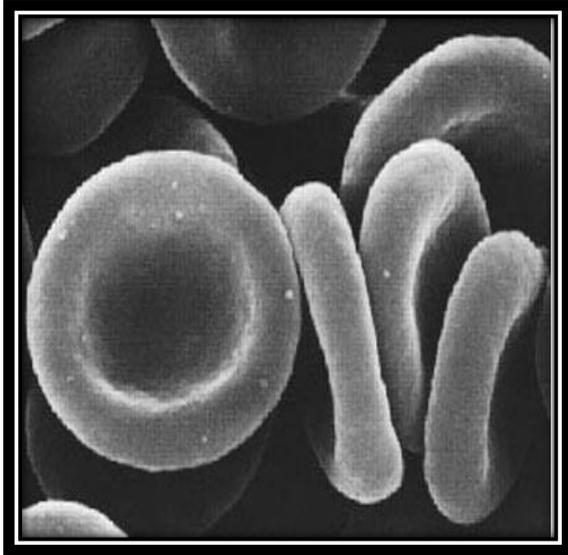
### **I.1.2.1. Les hématies ou les globules rouges :**

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.

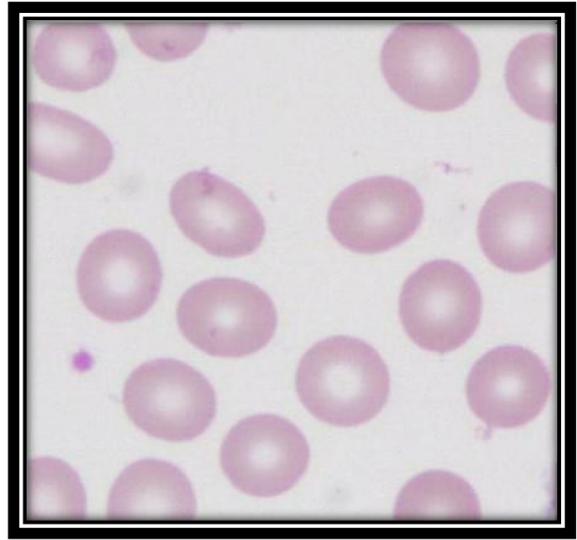
La membrane de l'hématie est très complexe composée d'une bicouche lipidique, de glycoprotéines membranaires dont certaines supportent les antigènes de groupes sanguins et de protéines de soutien dont la spectrine, véritable cytosquelette au rôle prépondérant dans le maintien de la forme en disque biconcave, 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 cellule) 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) :**

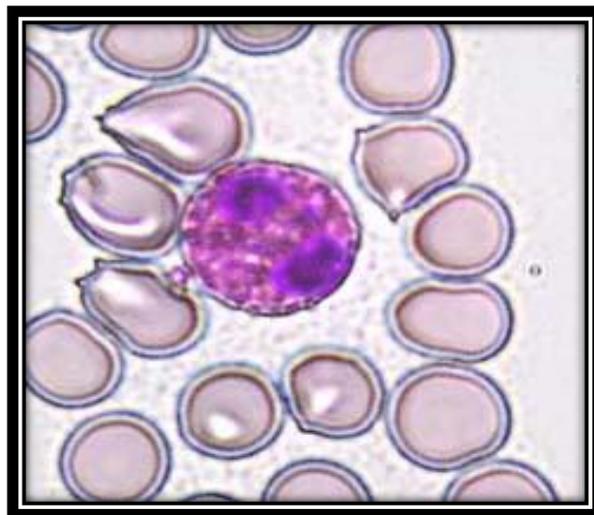
Les polynucléaire participent à la défense antibactérienne non spécifique, grâce à leur propriété de déplacement (chimiotactisme), d'englobement(phagocytose) et d'extinction de la vie bactérienne ( bactéricide ) , la granulopoïèse neutrophile se déroule dans la moelle osseuse ,sous l'influence de facteurs 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 adhérant 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) :**

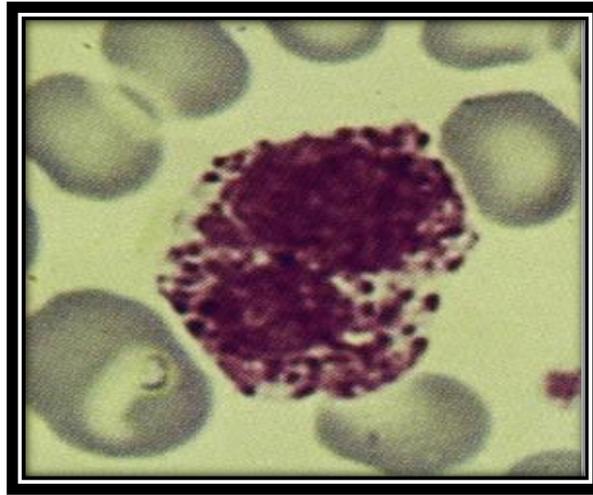
Ils ont une structure similaire à celle des PNN et en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Ils ont un rôle préférentiel dans la défense antiparasitaire [4-5].



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

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

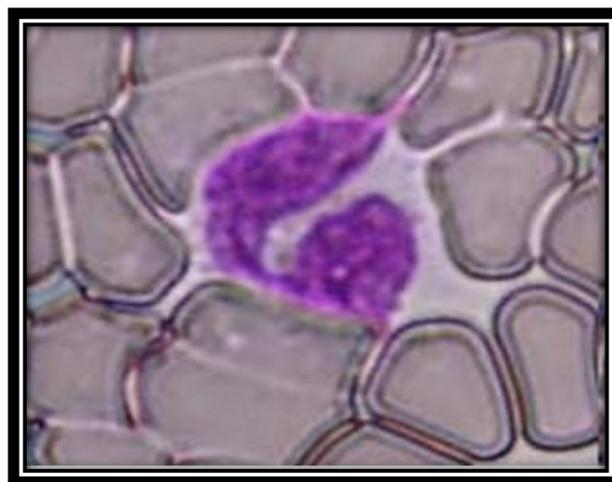
Ils sont de structure globalement comparable à celle des polynucléaires neutrophiles .Ils en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Leur contenu est le support et leur fonction particulière en matière d'hypersensibilité immédiate et de lutte antiparasitaire [5].



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

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

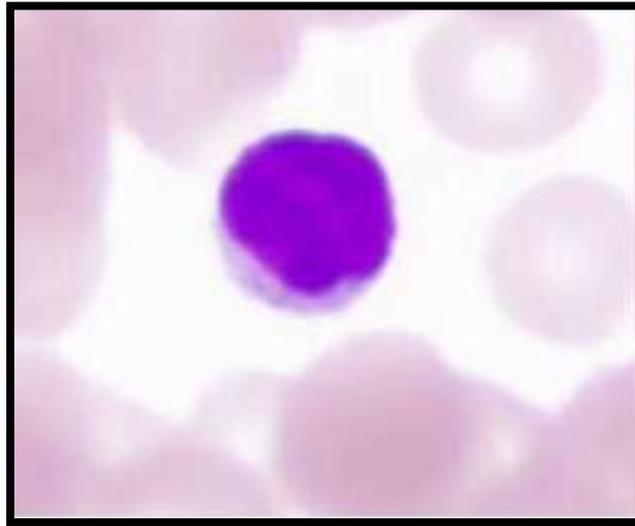
Ces cellules constituent la forme circulante du système des « phagocytes mononuclée ».dont le progéniteur médullaire est commun à la lignée granuleuse .après leur séjour intravasculaire, les monocytes se rendent vers les différents tissus (moelle osseuse, rate, ganglion, tissus conjonctif, tissus sous-cutané, 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 murissent 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 recircules dans la circulation périphérique , via les vaisseaux lymphatiques, pour revenir aux gonglions ,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 lymphocytesB et T ainsi que leurs différentes sous-populations [6-7-8].



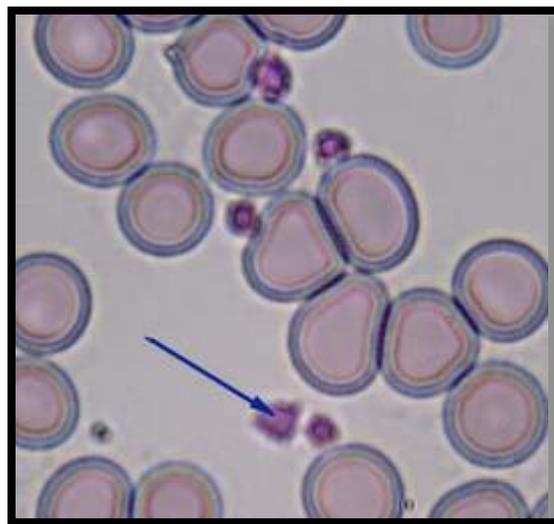
**Figure 7 :**Les lymphocytes sous microscopie optique[8].

#### **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.

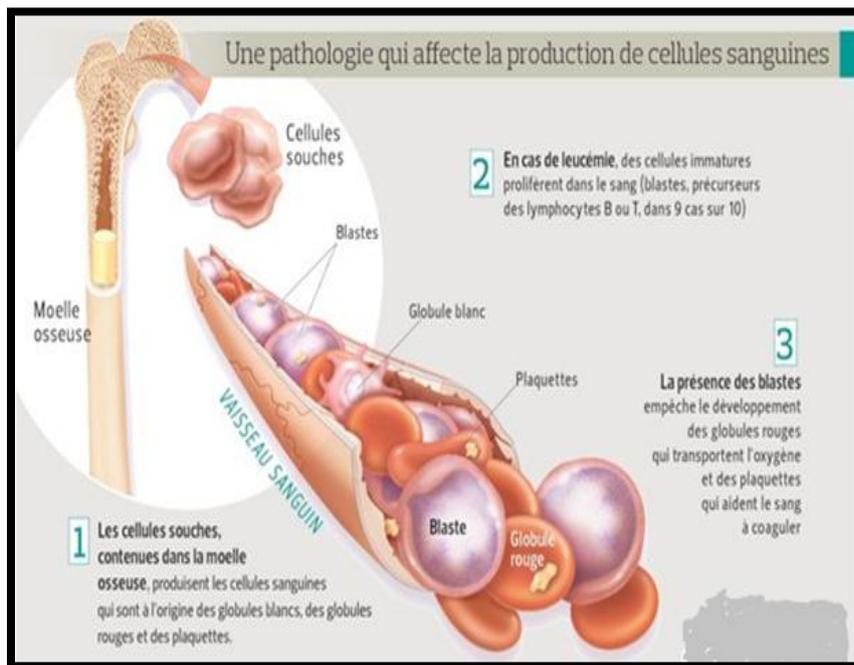
La moelle osseuse hématopoïétique assure plusieurs fonctions : hématogène (production des cellules du sang), immunologique (c'est un organe lymphoïde primaire, lieu de différenciation et de maturation des lymphocytes B) et ostéogène (assurant la formation, la croissance et le modelage du tissu osseux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

## II. EPIDEMIOLOGIE

### II.1. 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 aigues 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 conclu 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

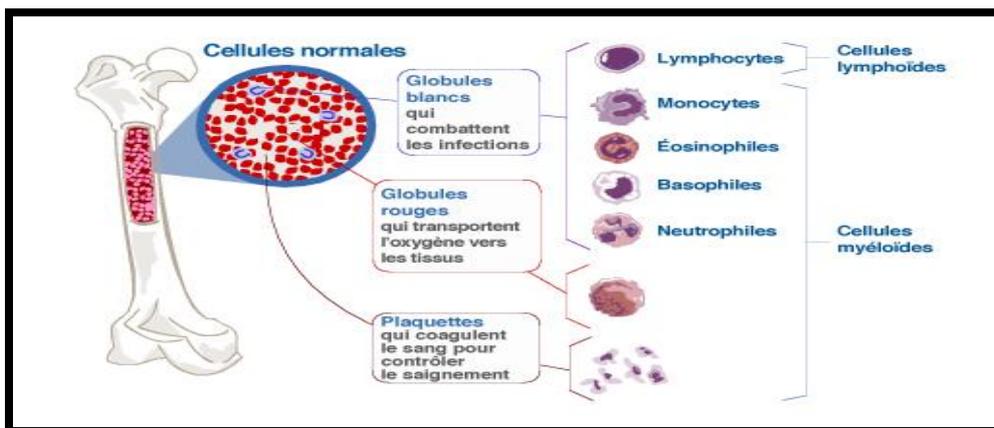
enfants. Néanmoins, plusieurs hypothèses de recherche devraient se préciser prochainement pour expliquer l'étiologie des leucémies.

### 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>e</sup> mois de vie fœtale. Après la naissance elle est exclusivement médullaire.

#### III.1.2. Cellules de l'hématopoïèse :

Constituée de deux principaux volets (Myélopoïèse et Lymphopoïèse), elle peut

Schématiquement définir 4 compartiments cellulaires :

#### **III.1.2.1. 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 rhombotome (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. 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].



**Figure13** : syndrome de 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  $100.10^3/\text{mm}^3$ ), 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 artérioles 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 monocytaire (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, ces 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.

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.

## **IV.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  $50000/\text{mm}^3$ . Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée.

- 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.

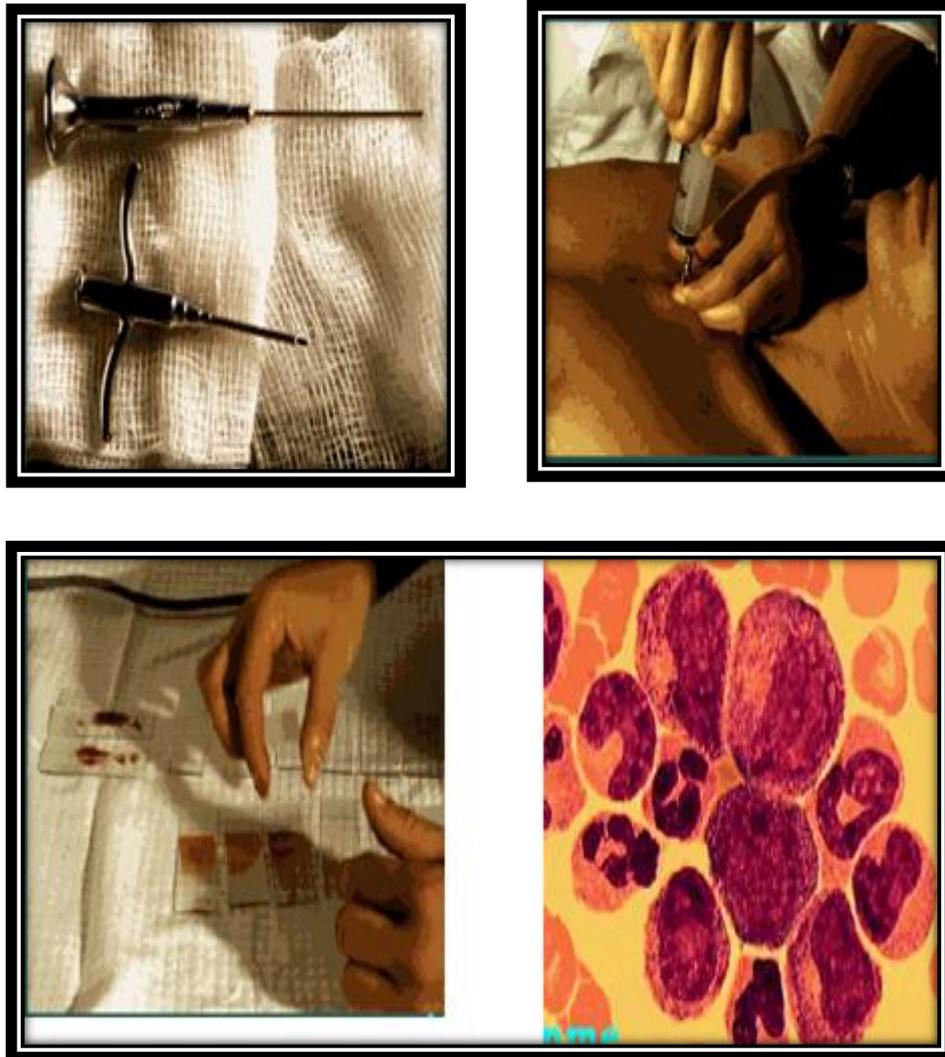
Le médecin réalise une anesthésie locale en injectant par une fine aiguille un produit insensibilisant la peau, les tissus sous cutanés et le périoste (la membrane qui recouvre l'os). Le produit injecté est la lidocaïne, un anesthésique local qu'utilisent habituellement les dentistes.

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). Vous êtes invité 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 inclus des critères pronostics de certaines anomalies génétiques [1].

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

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

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  $50000/\text{mm}^3$  ; La cytogénétique :

L'hyperdiploïdie est un facteur pronostic très favorable :

- 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 aigues 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]

## **VIII. PRISE EN CHARGES 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].

### **VIII.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).

#### **VII.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.

#### **VII.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.

### **VIII.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.

### **VIII.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)

## **IX. MATERIEL ET METHODES**

### **I.1. Matériel :**

Notre échantillon est constitué de 35 cas de leucémie aigüe enregistrés entre **juin** 2014 et **mai** 2015 au service de pédiatrie -**CHU BEN BADIS**-. Leurs âges variaient entre 3 et 12 ans.

### **I.2. Méthodes :**

Nous avons étudié tous les dossiers des L.A archivés entre 2014 et 2015.

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 déplacé à leurs domiciles ; ou nous leurs avons posé quelques questions en suivant la chronologie de notre questionnaire validé et légèrement modifié suivant les conditions et coutumes de la société algériennes pour statuer sur leur maladies ainsi que son évolution.

**Tableau 04 :** Symptomatologie clinique

Signes D'insuffisance Médullaire	Signes anémiques	Pâleur	
		Asthénie	
		Tachycardie	
		Dyspnée d'effort	
	<b>Signes infectieux</b>	Fièvres (en rapport avec la neutropénie)	
		Foyers infectieux	Bucco pharyngées
			Génitaux
			Anaux
			Autres
	Fièvre leucémique		
Signes Tumoraux	<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>	

## **X. EXPLORATIONS PARACLINIQUES**

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

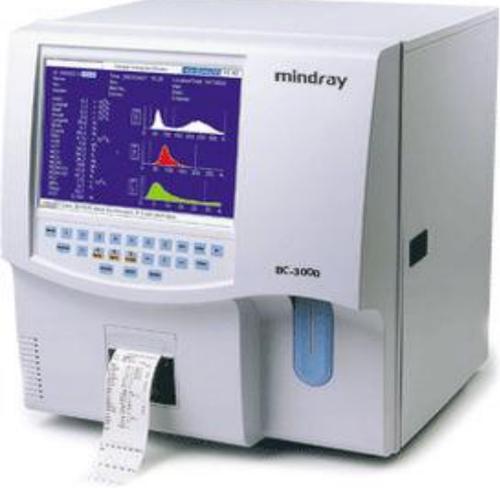
#### **II.1.1.Hémogramme :**

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 donnant
- Les pourcentages des différents types de leucocytes : polynucléaires neutrophiles, polynucléaires, éosinophiles, basophiles, lymphocytes.

**Tableau05 :** Les valeurs normales des types cellulaires par l'héogramme

EXAMEN	TYPE CELLULAIRE	VALEURS NORMALES
 <p>The image shows a Mindray BC-3000 hematology analyzer, a white laboratory instrument with a color touchscreen display showing various graphs and data. A printed report is emerging from the front. The brand name 'mindray' and model 'BC-3000' are visible on the device.</p>	<b>Polynucléaires neutrophiles</b>	2 à 7, 5X10 <sup>9</sup> /L (45-70%)
	<b>Polynucléaires éosinophiles</b>	0.04 à 0.5 X10 <sup>9</sup> /L (1-3%)
	<b>Polynucléaires basophiles</b>	0.01 0.1 X10 <sup>9</sup> /L (0-0.8%)
	<b>Lymphocyte</b>	1.5 à 4X10 <sup>9</sup> /L (20-40%)
	<b>Monocyte</b>	0.2 à1 X10 <sup>9</sup> /L (2-10%)
	<b>Plaquettes</b>	200000 à 500000/ml

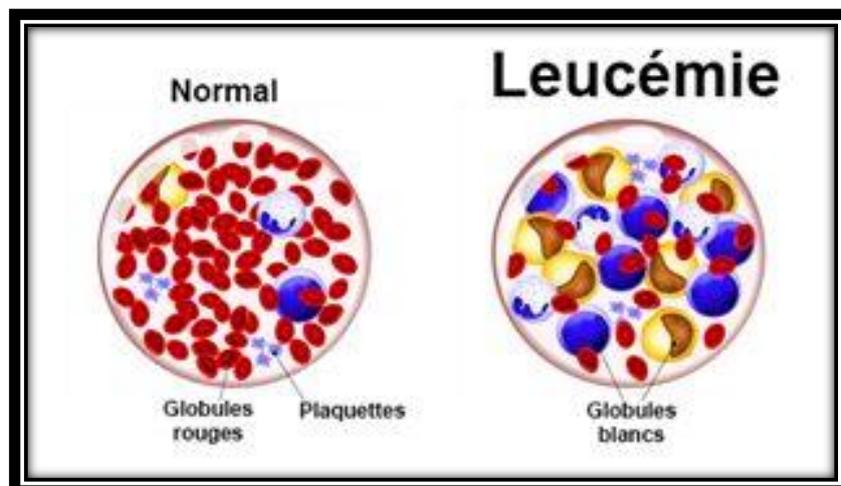
**II.1.1.1. La sémiologie complète comporte :**

- 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.



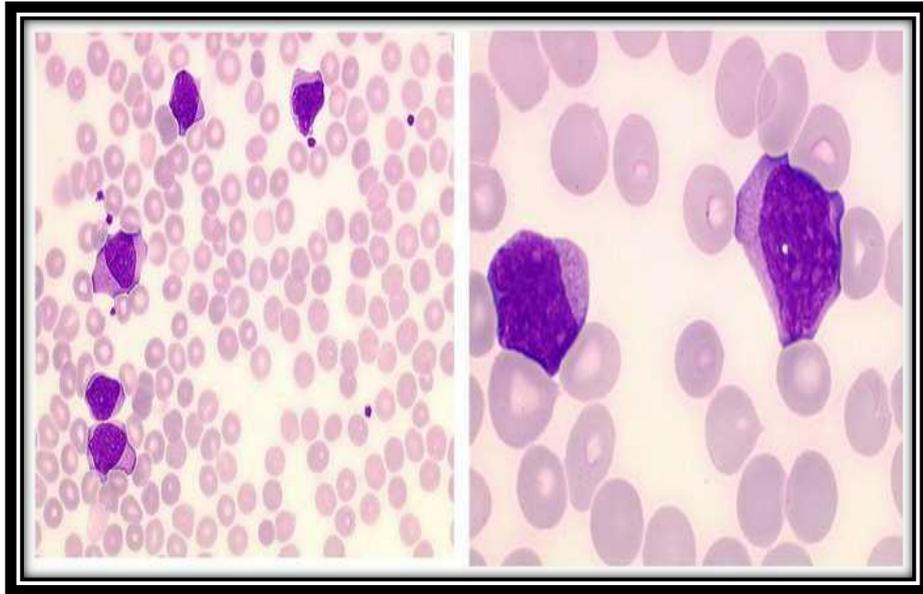
**Figure 15 :** Purpura affectant les jambes d'un garçon hospitalisé dans un service pédiatre de CHU BEN BADIS

- 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.

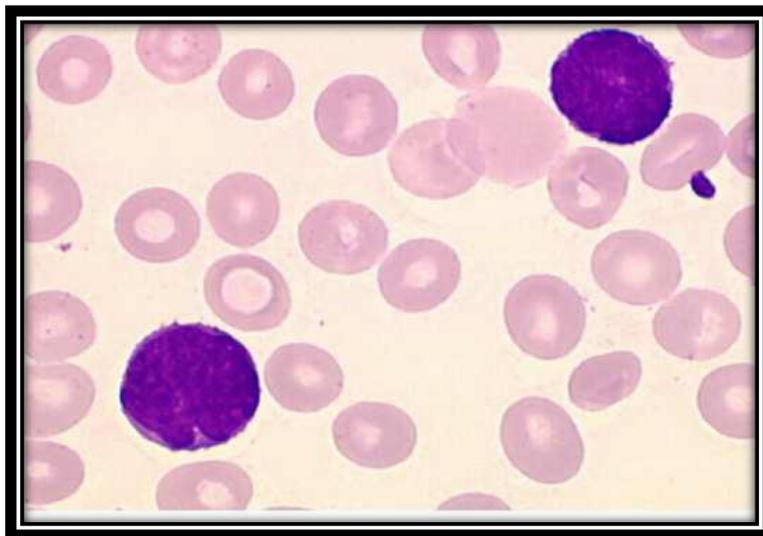


**Figure 16 :** La différence entre le sang d'une personne normale et une personne leucémique

- 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.



**Figure17:** Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée B



**Figure18 :** 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.

### **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

.



**Figure19 :** Les instruments utilisés lors d'une biopsie vue au laboratoire du CHU.

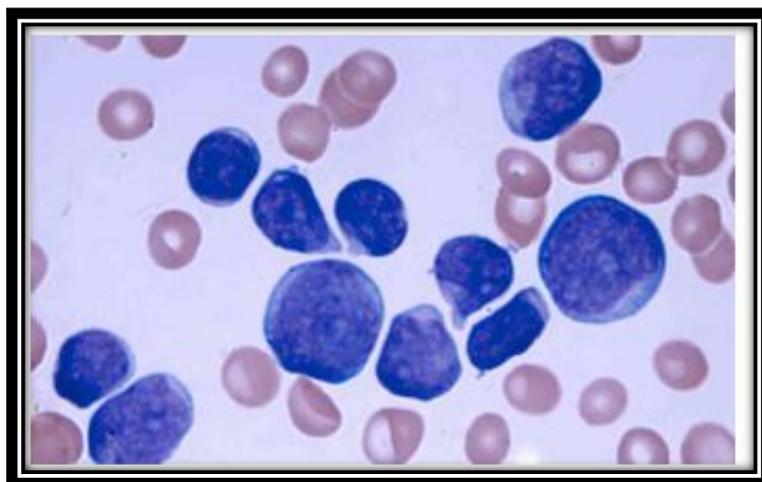
En haut Le pousoir puis le mandrin.

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

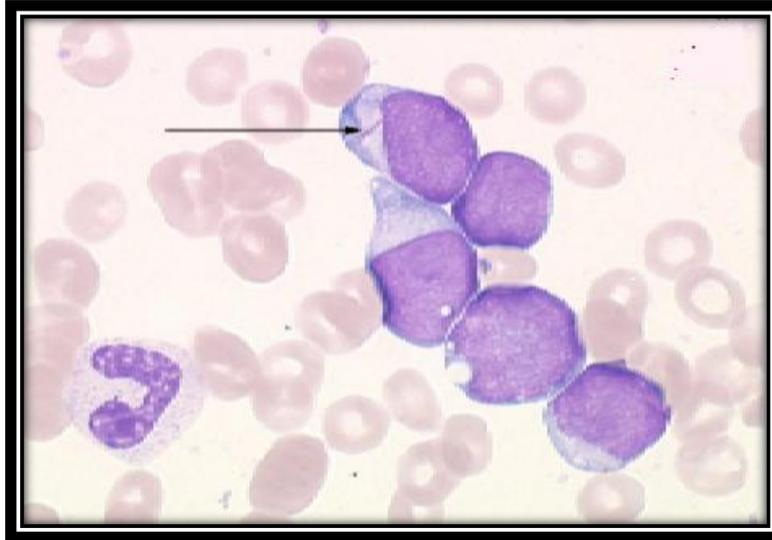
#### **II.1.4. Le frottis sanguin :**

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



**Figure20 :** 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 21 :** Leucémie Aigue Myéloblastique chez un enfant de 10 ans (frottis sanguine) présence d'un bâtonnet rouge (flèche) appelé corps d'Auer, caractéristique des LA Myéloïdes

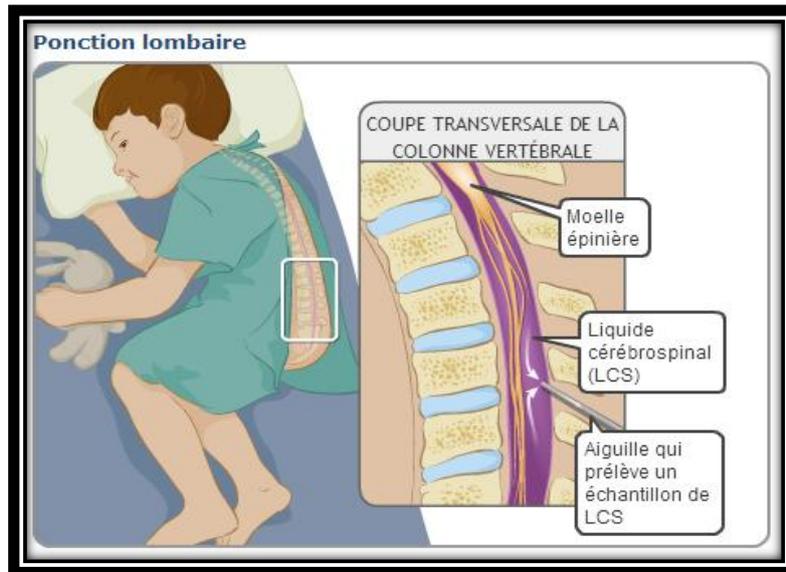
## **II.2. Bilan d'extension**

### **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 22** : le prélèvement du LCR

### 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.



**Figure23** : 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 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. Bilan hydro-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 à 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....

## **I. PRESENTATION DE RESULTAT**

Cette étude a concerné tous les patients chez lesquels une leucémie aigüe a été diagnostiquée entre le 01 juin 2014 et le 11 mai 2015 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 aiguës, 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 aiguës manquent cruellement d'informations utiles pour procéder à une enquête épidémiologique rétrospective (consanguinité, présence d'antécédents familiaux de pathologies cancéreuses ou autre).

**Tableau 06 :** 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	04/06/2014
02	M	04	M	LAL	OUI	OUI	07/06/2014
03	M	03	C	LAL	NON	OUI	10/06/2014
04	M	12	C	LAL	OUI	Non précisé	11/06/2014
05	F	04	O	LAL	NON	OUI	24/06/2014
06	F	01	Bt	LAM	OUI	OUI	25/06/2014
07	M	04	C	LAL	OUI	NON	28/06/2014
08	M	04	J	LAL	NON	OUI	02/07/2014
09	M	08	J	LAL	NON	OUI	06/07/2014
10	M	10	J	LAL	NON	NON	21/07/2014
11	F	11	C	LAM	Non précisé	Non précisé	25/07/2014
12	M	09	C	LAL	NON	NON	06/08/2014
13	F	02	M	LAM	NON	OUI	14/08/2014
14	M	05	C	LAL	NON	OUI	19/08/2014
15	F	07	O	LAL	OUI	OUI	02/09/2014
16	F	05	S	LAL	OUI	OUI	17/09/2014
17	M	08	C	LAL	NON	OUI	22/10/2014

18	F	02	T	LAM	OUI	NON	28/10/2014
19	F	12	C	LAM	Non précisé	OUI	03/11/2014
20	M	08	C	LAL	NON	OUI	04/11/2014
21	F	02	T	LAL	OUI	NON	05/11/2014
22	F	03	J	LAL	NON	OUI	27/11/2014
23	M	09	G	LAM	OUI	NON	06/12/2014
24	M	08	O	LAL	Non précisé	Non précisé	12/12/2014
25	M	03	M	LAL	OUI	OUI	02/01/2015
26	M	09	Os	LAL	OUI	NON	06/01/2015
27	M	11	C	LAL	NON	OUI	21/02/2015
28	F	12	Ms	LAL	OUI	OUI	03/03/2015
29	M	03	Bt	LAL	OUI	NON	13/03/2015
30	F	09	Bt	LAM	NON	OUI	17/04/2015
31	F	13	J	LAM	NON	OUI	23/04/2015
32	M	08	Os	LAL	Non précisé	OUI	07/05/2015
33	M	07	S	LAL	Non précisé	NON	08/05/2015
34	F	04	B	LAL	Non précisé	NON	08/05/2015
35	F	03	C	LAM	OUI	OUI	11/05/2015

**M** : Mâle **F** : Femelle

**LAL** : Leucémie aigüe lymphoïde

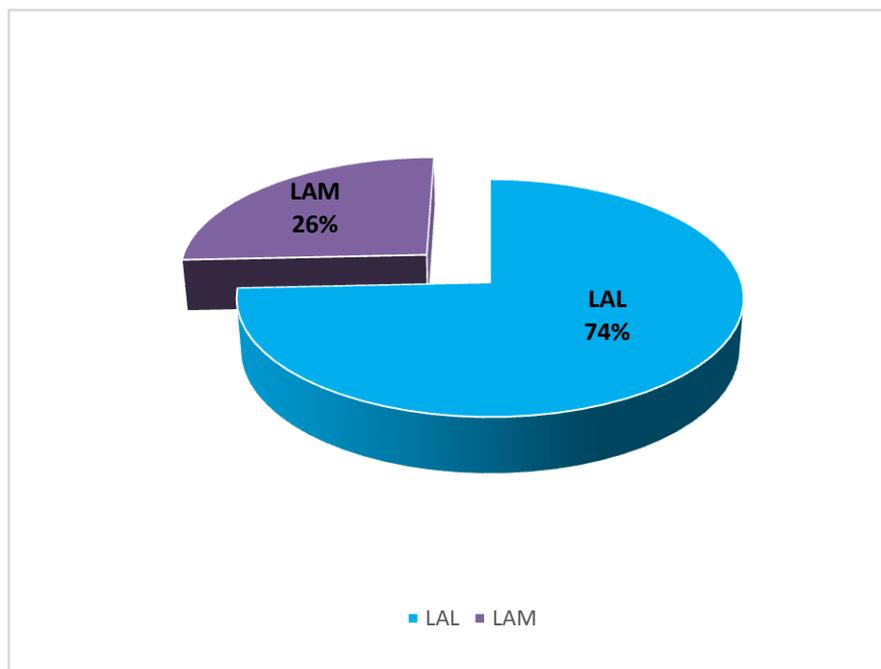
**LAM** : Leucémie aigüe myéloïde **B**: Biskra **C**: Constantine **J**: Jijel **M**: Mila **O**: Oum el bouaghi **S**: oued souf **T**: Tébessa **S**: Skikda **G**: Guelma **Ms**: Msila **Bt**:Batna

**ATCDs**: Antécédents

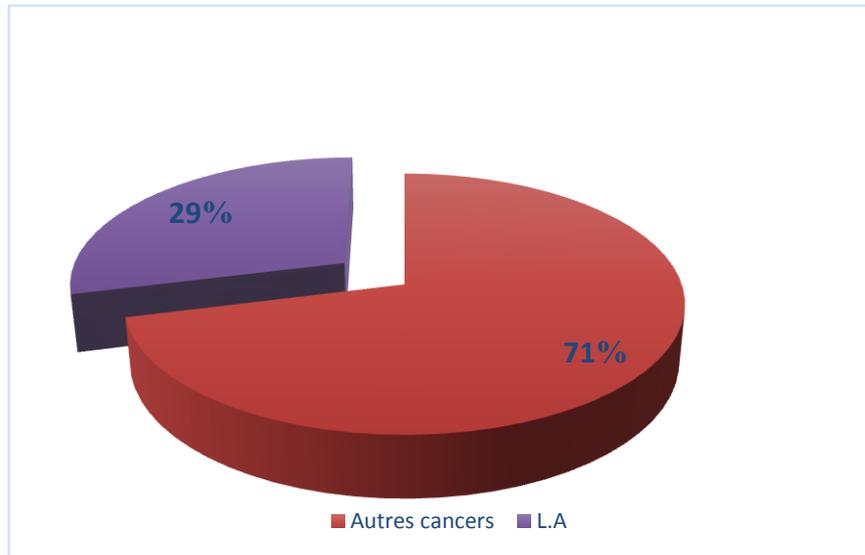
## **I.1.Epidémiologie :**

### **I.1.1.Fréquence :**

- a) Durant la période allant de Juin 2014 au Mai 2015, 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 29% de la totalité des cas.



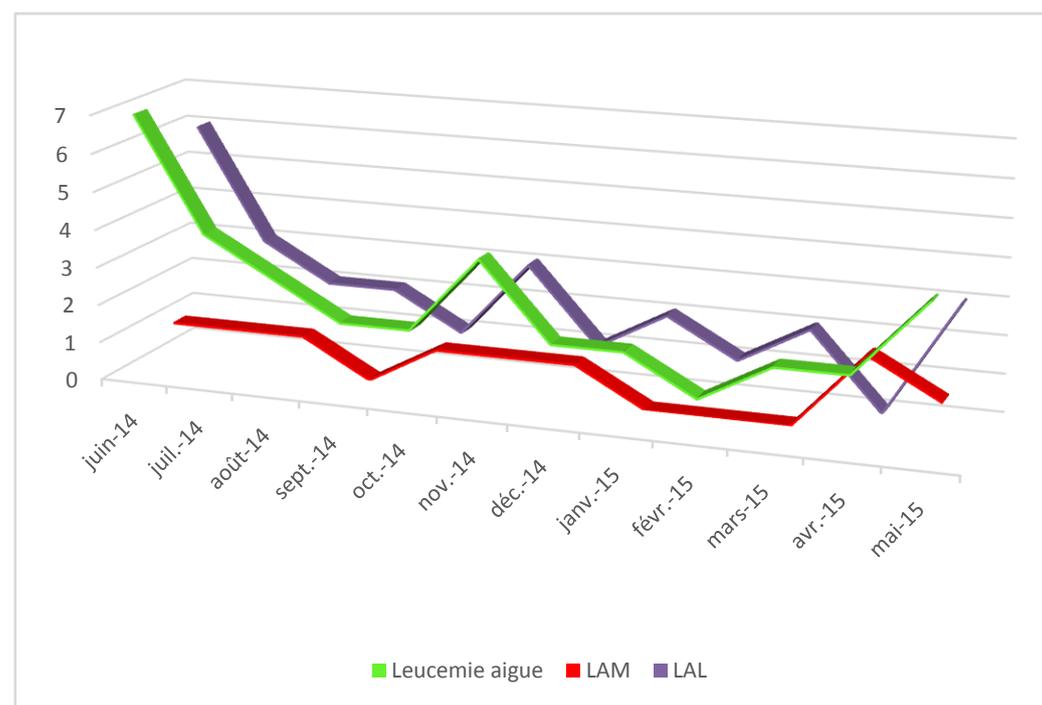
**Figure 24 :** Fréquences des LAL par rapport aux LAM



**Figure 25 :** Fréquence de la L.A par rapport aux cancers de l'enfant

**Tableau07 :** Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation

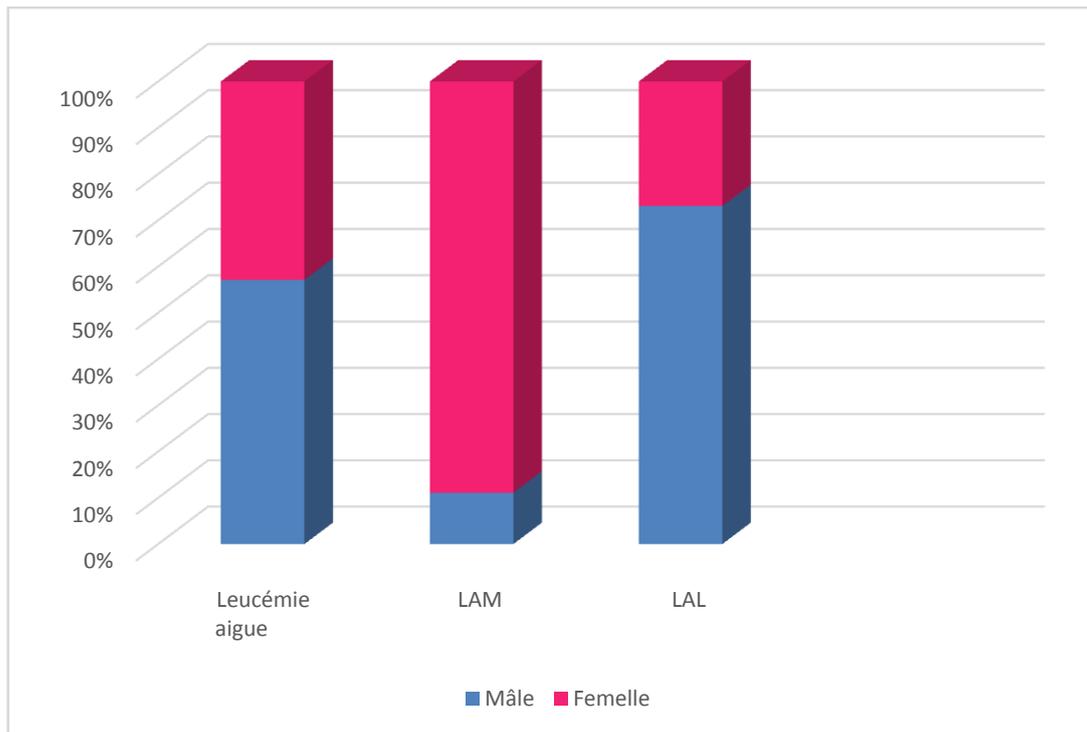
Date d'hospitalisation	Leucémie aigüe		
	(Tous types confondus)	LAM	LAL
<b>06/2014</b>	07	01	06
<b>07/2014</b>	04	01	03
<b>08/2014</b>	03	01	02
<b>09/2014</b>	02	00	02
<b>10/2014</b>	02	01	01
<b>11/2014</b>	04	01	03
<b>12/2014</b>	02	01	01
<b>01/2015</b>	02	00	02
<b>02/2015</b>	01	00	01
<b>03/2015</b>	02	00	02
<b>04/2015</b>	02	02	00
<b>05/2015</b>	04	01	03
Moyenne	<b>2.91</b>	<b>0.75</b>	<b>2.16</b>



**Figure 26 :** Répartition des patients en fonction de la période d'hospitalisation

**Tableau 08 :** Répartition des patients en fonction de la sex-ratio

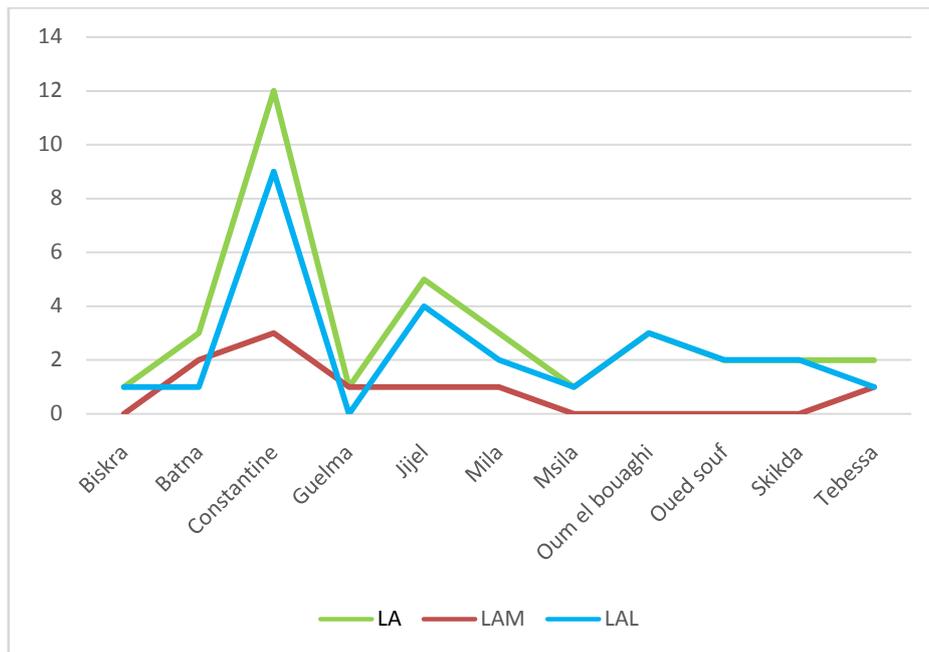
Sexe	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
Mâle	20	01	19
Femelle	15	08	07
<b>Sex-ratio</b>	<b>1.33</b>	<b>0.13</b>	<b>2.71</b>



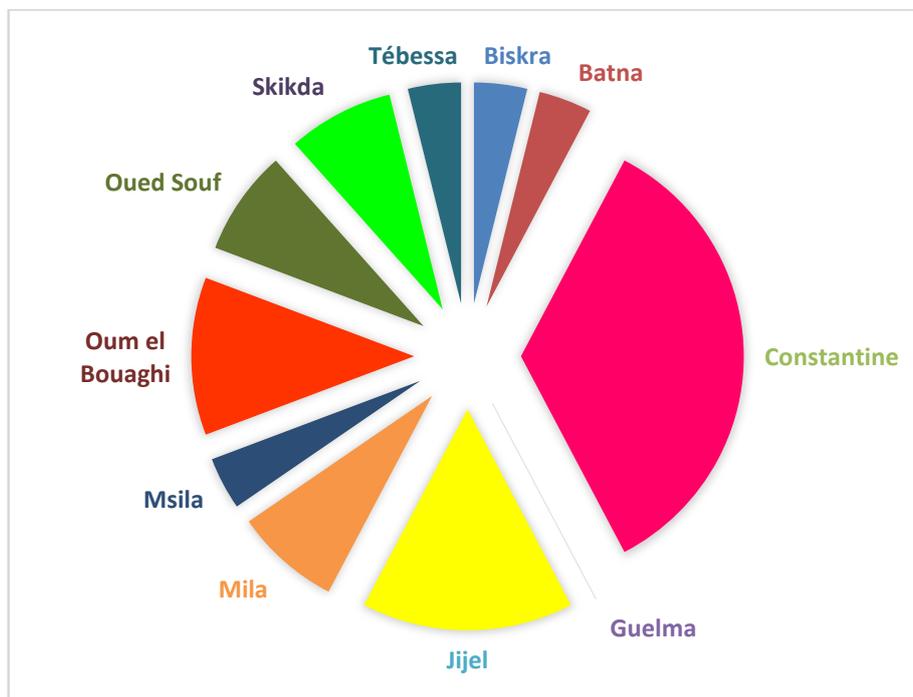
**Figure 27 :**Répartition des patients en fonction de le sex-ratio

**Tableau 09 :**Répartition des patients en fonction de Résidence

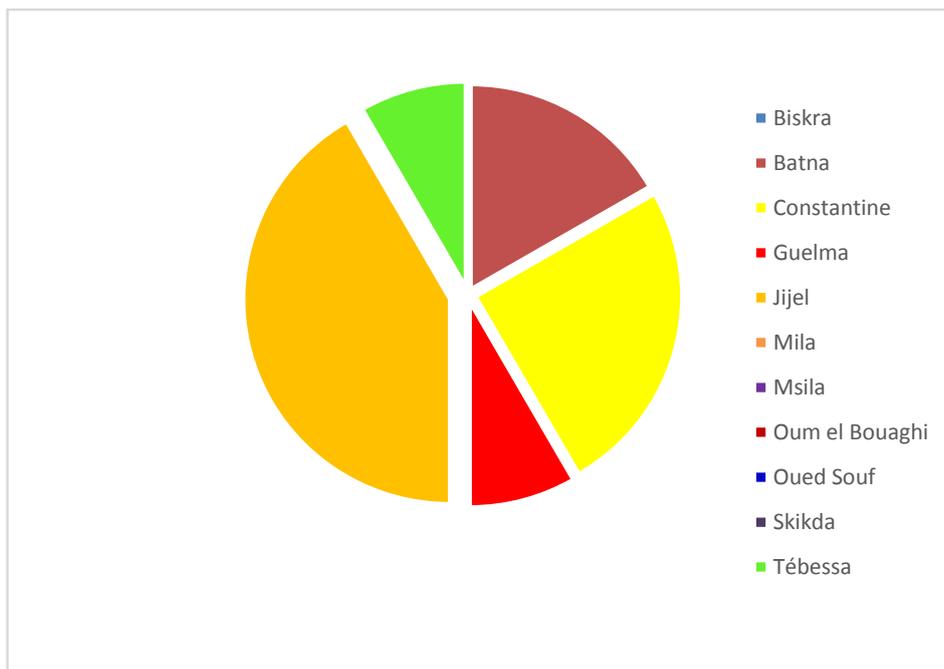
Habitat	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
BISKRA	01	00	01
BATNA	03	02	01
CONSTANTINE	12	03	09
GUELMA	01	01	00
JIJEL	05	01	04
MILA	03	01	02
MSILA	01	00	01
OUM EL BOUAGHI	03	00	03
OUED SOUF	02	00	02
SKIKDA	02	00	02
TEBESSA	02	01	01



**Figure 28:** Répartition des patients en fonction de Résidence



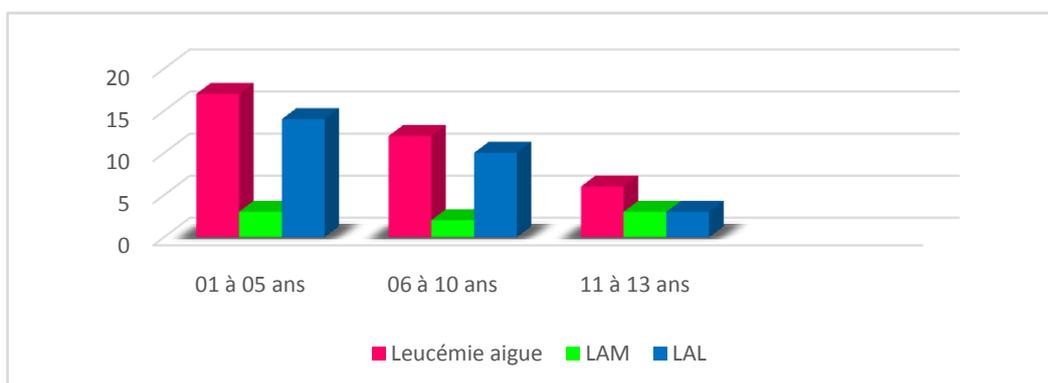
**Figure 29 :** Répartition des patients en fonction de la Résidence (LAL)



**Figure 30 :** Répartition des patients en fonction de la Résidence (LAM)

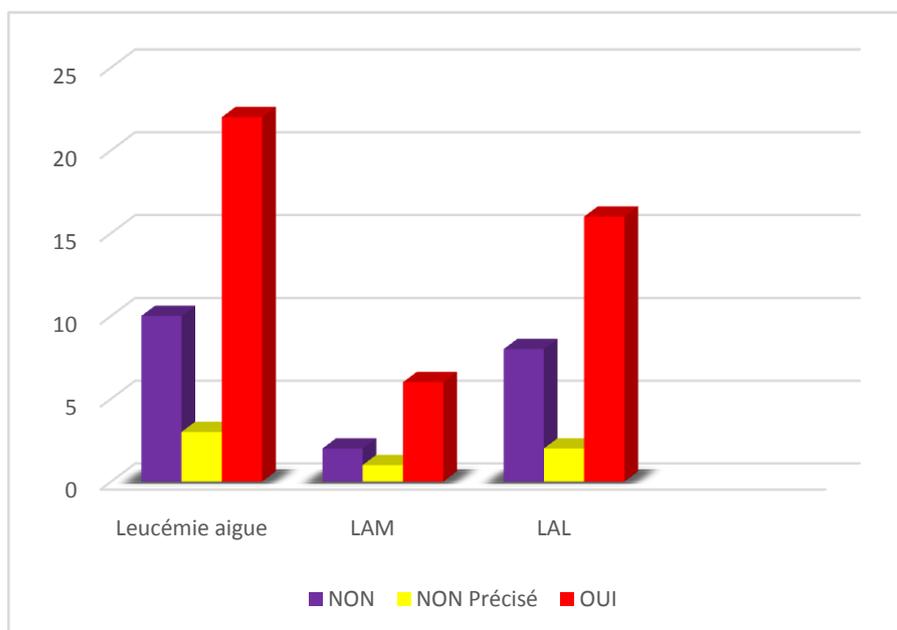
**Tableau 10 :** Répartition des patients en fonction de l'Âge

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



**Tableau11** : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques

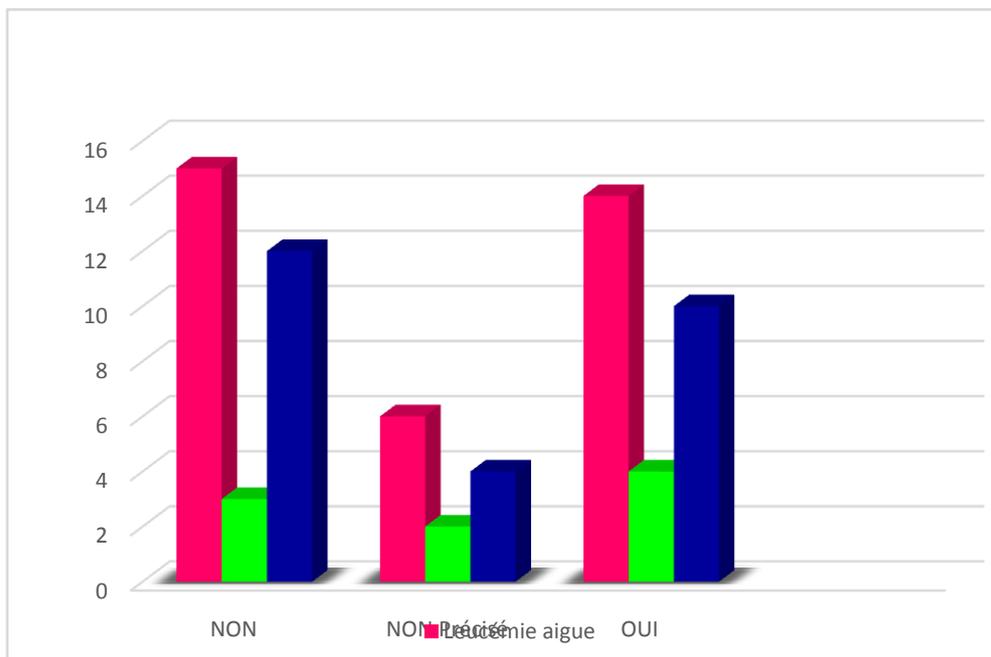
Antécédents pathologiques	Leucémie aigue (Tous types confondus)	LAM	LAL
Non	10	02	08
Non précisé	03	01	02
Oui	22	06	16



**Figure 32** : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'antécédents pathologiques

**Tableau 12 :** 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



**Figure 33 :** 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 32 enfants, c'est-à-dire dans 92 % des cas, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse 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 29 enfants, soit 84% des cas. Cette hémorragie est parfois cutanée (purpura, ecchymose,...) parfois intéresse les muqueuses (épistaxis, gingivorragies...).



**Figure 34** : image de deux malades atteints de syndrome hémorragique

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

Présent chez 16 enfants parmi les 35 étudiés, soit 46% des cas, due à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire.

Les 19 patients restants n'ont pas présenté un syndrome infectieux.



**Figure 35 :** Gingivorrhagies révélatrices d'une leucémie aiguë de l'enfant

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

Trouvés tous les trois chez 16 enfants parmi 35 (soit 46%)

**Tableau 13 :** 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>	32	92%
<b>Syndrome hémorragique</b>	29	84%
<b>Syndrome infectieux</b>	16	46%
<b>Syndrome anémique + syndrome hémorragique</b>	29	84%
<b>Trois signes associés</b>	16	46%

### **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 36 :** 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.



**Figure 37 :**Hépatomégalie chez un nourrisson

#### **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 38 :** Adénopathies axillaires chez un enfant de 4 ans

#### **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 14 :** 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%

**Tableau15 :**Associations syndromiques

	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
<b>Syndrome anémique isolé</b>	03	08%
<b>Syndrome tumoral isolé</b>	00	00%
<b>Association des deux syndromes</b>	32	92%

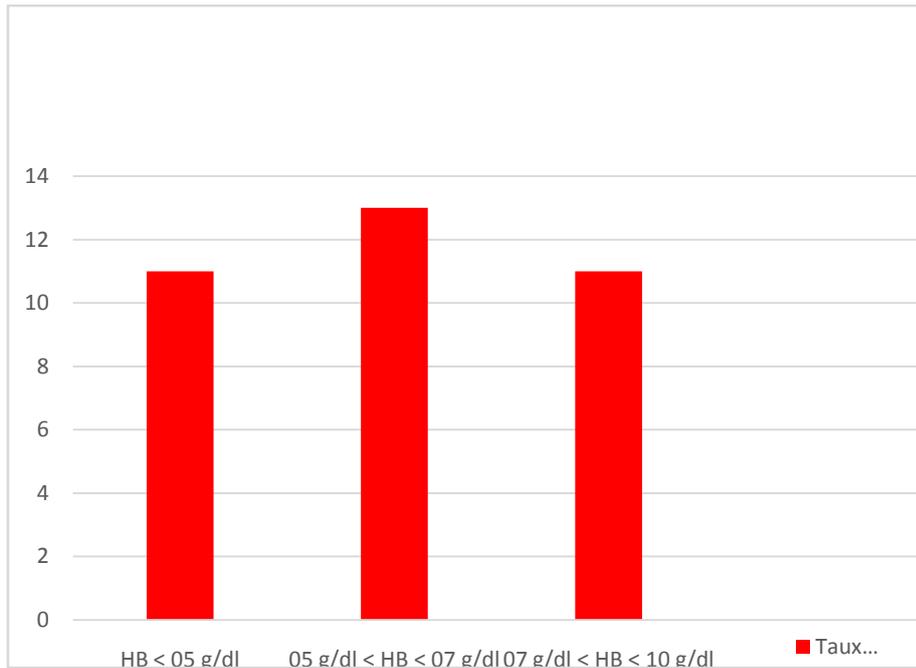
### **I.3.Étude biologique :**

#### **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)



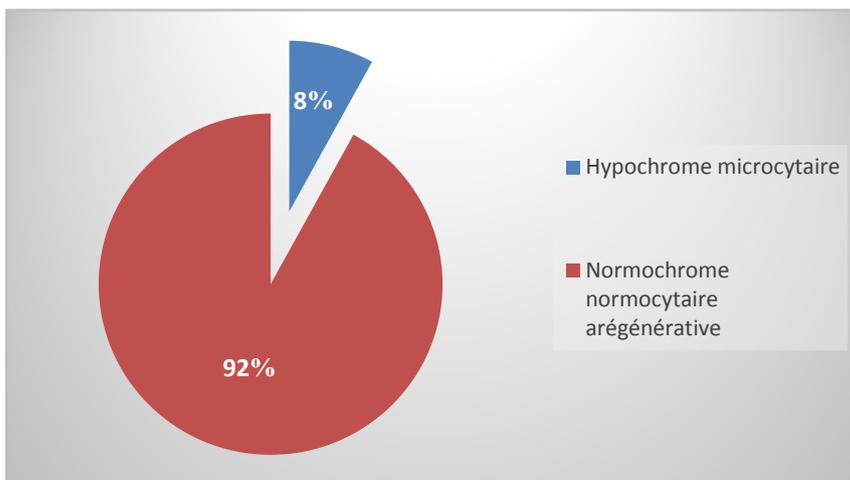
**Figure 39:** Répartition des patients selon leurs Taux d'Hémoglobine

### **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)

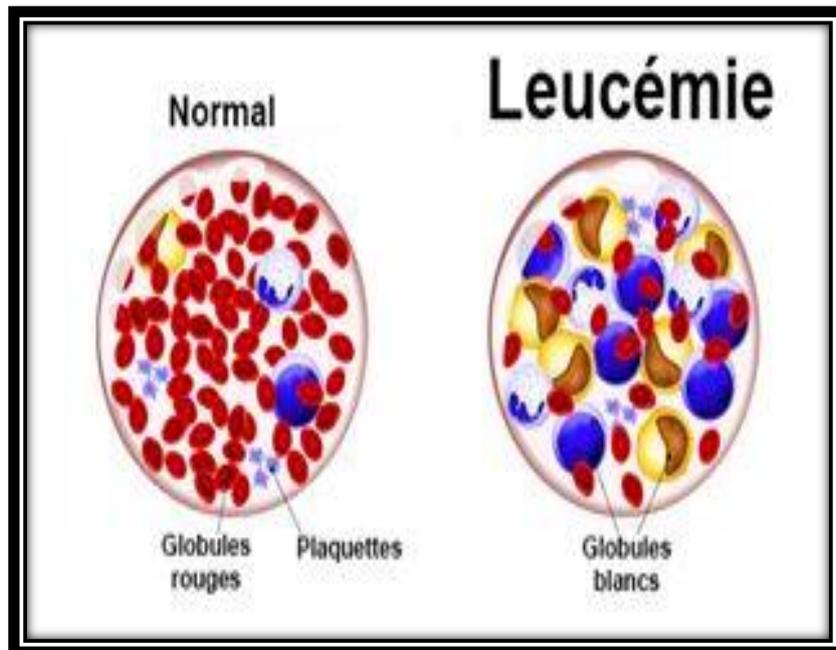


**Figure 40 :** Répartition des patients selon leurs Taux de réticulocytes

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

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

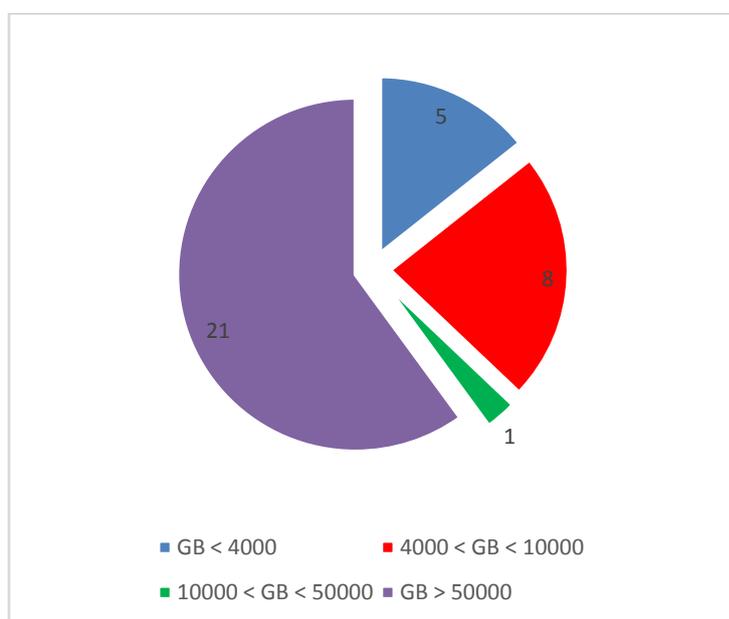
- 05 enfants ont eu une leucopénie (soit 15%).
- 08 enfants ont eu un taux normal de GB (soit 23%)
- 22 enfants ont eu une hyperleucocytose (soit 62%).
- 01 enfant a eu un taux de GB entre 10000 et 50000/mm<sup>3</sup>
- 21 enfants ont eu un taux de GB > 50000/mm<sup>3</sup>.



**Figure41 :** La différence entre le sang d'une personne normale et une personne leucémique

**Tableau 16 :** 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>

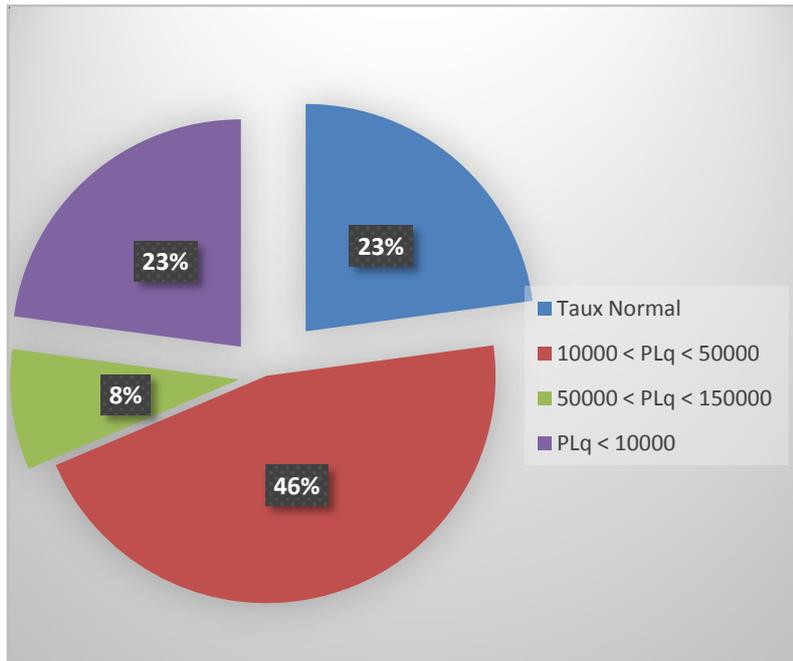


**Figure 42 :** Répartition des patients selon leurs Taux de Globules blancs

#### **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 (soit 23%).
- 03enfantsont eu un taux de plaquettes entre 50000 et 150000/mm<sup>3</sup> (Soit 8%).
- 16 patients ont eu un taux de plaquettes entre 10000 et 50000/mm<sup>3</sup> (soit 46%).
- 08 patients ont eu un taux de plaquettes < à 10000/mm<sup>3</sup> (soit 23%).



**Figure 43 :** 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 44 :** Purpura affectant les jambes d'un garçon hospitalisé dans un service pédiatre de **CHU BENBADIS**

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

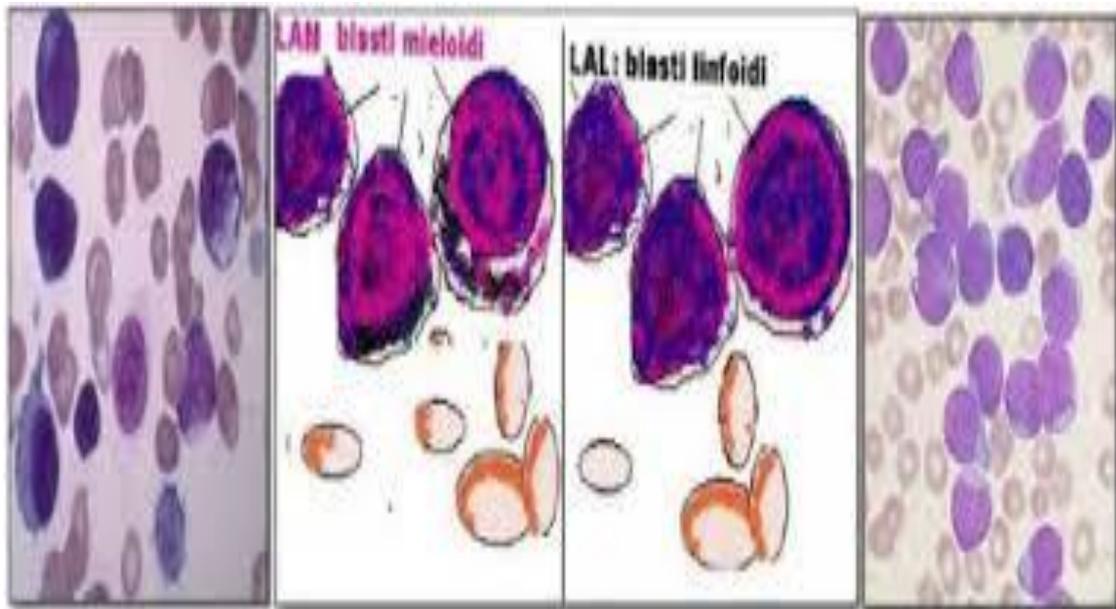
- Mentionné sur 27 dossiers parmi 35 ce qui représente 77% des cas.
- Les blastes ont été absents dans 5 cas (soit 15% des cas) et présents dans 22 cas (soit 62%).



**Figure 45 :** 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.

### 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 46 :** La différence entre les blastes myéloïdes et lymphoïdes

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

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

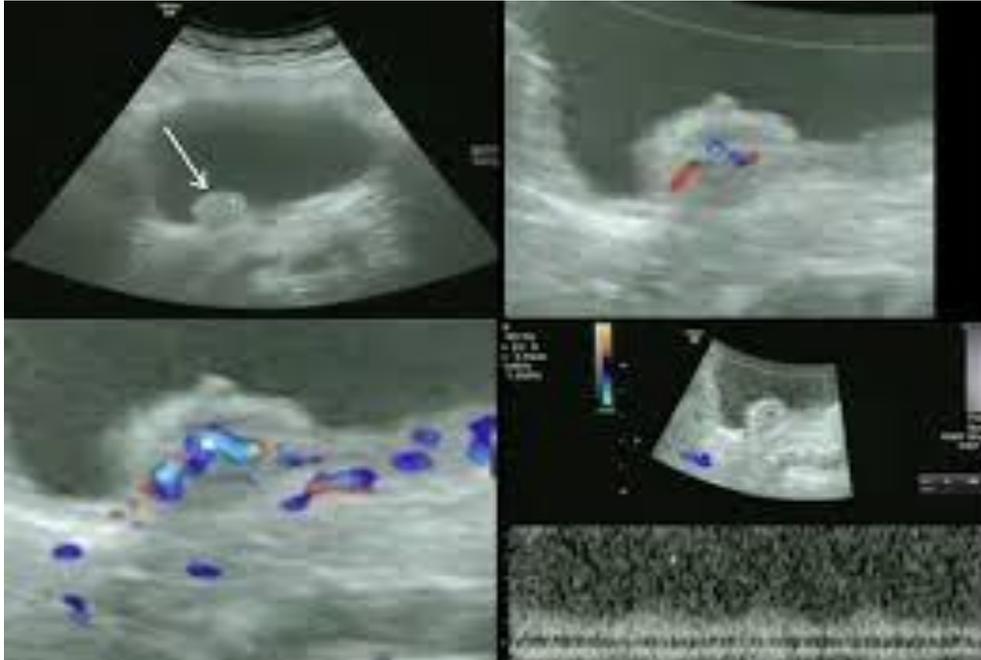
- Une radiographie thoracique de face a été faite dans 11 cas (soit 84% des cas) à la recherche d'une atteinte médiastinale et une atteinte pleurale.
- Toutes les radiographies réalisées ont été normales.



**Figure 47 :** 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 48:** L'échographie abdominale

**Tableau17 :** 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%

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

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

## **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 29% de l'ensemble des cancers de l'enfant colligés durant la période allant de juin 2014 au mai 2015
- 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 pronostique important.
- Dans notre série, 17% des cas avaient un âge de mauvais pronostique tous ont été âgés de plus de 10 ans.
- Les enfants les plus touchés ont un âge entre 2 ans et 10 ans (29 cas) soit 69%, et ceci est identique à la littérature qui a précisé que la L.A (surtout LAL) touche plus souvent les enfants de moins de 10 ans [50].

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

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

Dans notre série, il y'a une prédominance masculine (57%) avec une sex-ratio de 1.33 pour les leucémies aigües (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.

## **II. 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 cutanéomuqueuse trouvée dans 92% des cas de notre série, d'intensité variable en fonction de la précocité de la consultation et de l'importance de l'hémorragie qui peut s'y associer. L'anémie a été isolée chez trois patients (soit 8% des cas) et associée à d'autres syndromes notamment l'hémorragique chez 29 patients (Soit 84%) ce qui est conforme à la littérature [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 84% 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 46% 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 92% (32 cas sur 35), et nous étions surpris de le constater dans 06 cas de LAM parmi les 09 étudiés, ce qui représente 67%.

- 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].

- L'atteinte cutanée peut être la manifestation initiale des L.A ceci indique un examen 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.

### **III. 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 pronostic (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.

- 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 sanguins 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 sur 35), et 23% des cas de notre série ont été exposés à une hémorragie grave (surtout cérébro-méningée) puisqu'ils avaient un taux de plaquette < à 10.000/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

#### **IV. Etudes radiologiques :**

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.

**Tableau18 :** 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.

#### **V. Score pronostique :**

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

**Tableau 19:** 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%

# Leucémies aigues

## 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
- Fièvre OUI  NON

### Syndrome tumoral :

- Splénomégalie OUI  NON
- Hépatomégalie OUI  NON
- Adénopathies OUI  NON

- Hypertrophie gingivale OUI  NON
- Infiltration testiculaire OUI  NON
- Douleurs osseuses OUI  NON
- Autres

## 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. Meydoug 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).

