



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physiologie Cellulaire

Laboratoire des Biotechnologies, Environnement et Santé

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme

de Master en science de la nature et de la vie

Filière Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème :

**Etude rétrospective de la leucémie chez les enfants
avec étude de cas sur le plan génétique et
environnemental**

Réalisé par : M^{lle} Temmaria Meriem

M^{lle} Younes Zohra

Soutenu le : 14 /07/2019

Devant le jury composé de:

Nom Prénom	Grade	Lieu	Qualité
M ^{me} HAMZI W.	MAA	USDB1	-Présidente
M ^{me} EDDAIKRA A.	MCB	USDB1	-Examineur
M ^r MOHAMED SAID R.	MCB	USDB1	-Promoteur
M ^{me} GHEMGHAR S.	MAA	USDB1	-Co-promotrice

Promotion 2018-2019

Liste des abréviations et acronymes :

- ABL1 : *Abelson proto oncogene 1*
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ARN : Acide RiboNucléique
- BCR : *Breakpoint Cluster Regions*
- CBF : Core Binding Factor
- CD : Cluster de Différentiation
- CEBPA : *CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha*
- CLP : Progéniteur Lymphoïde Commun
- CMP : Progéniteur Myéloïde Commun
- CSH : Cellule Souche Hématopoïétique
- CSL : Cellule Souche Leucémique
- EPO : ErythroPoïétine
- ERG : *Ets Related Gene*
- ETV6 : *ETs Variant 6*
- FAB : Franco-Américano-Britannique
- FC : Facteur de Croissance
- **FLT3** : *Fms-Like Tyrosine kinase 3*
- FT : Facteur de transcription
- FTs : Facteur de Transcription
- GATA1 : *GATA Binding Protein 1*
- GATA 2 : *GATA Binding Protein 2*
- GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
- *KMT2A* : *Lysine MethylTransferase 2A*
- IL : InterLeukine
- LA : Leucémie Aiguë
- LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
- LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde
- LLC : Leucémie Lymphoblastique Chronique
- LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
- LMMP : Progéniteur LymphoMyeloïde restreint
- LMO2 : *LIM Domain Only 2*
- LT-HSC : *Long Term – Hematoipoietic Stem Cell*
- M-CSF : Macrophage-Colony Stimulating Factor
- MLL : *Mixed-Lineage Leukemia*
- MPP : Progéniteurs MultiPotents
- MYH 11 : Heavy chain of Myosin 11
- NLC : Nurse Like Cells
- NPM1 : NucléoPhosMine 1
- NK : *Natural Killer*
- NUP214 : *Nucleoporin 214kDa*

- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PML : Leucémie aiguë ProMyélocytaire
- RAR α : Récepteur de l'Acide Rétinoïque α .
- RUNX1 : *Runt-related transcription factor 1*
- ST-HSC : *Short term – Hematopoietic Stem Cell*
- TEM : MicroEnvironnement Tumoral

Liste des tableaux :

Tableau1 : cytologie de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), classification franco-américano-britannique « FAB» (**Gordon *et al*, 2001**).

Tableau 2 : Aspect morphologique des LAL - Classification FAB.

Tableau 3 : Selon l'OMS : Classification immunophénotypiques des leucémies aiguës lymphoïdes (Valensi, 2003) et selon OMS (1999) (Bell, 2010).

Tableau 4 : distribution des patients atteints de leucémie aiguë selon les différents types et les sous types.

Tableau 5 : distribution des patients atteints de leucémie aiguë selon l'évolution de la maladie.

Tableau 6 : distribution des patients atteints de leucémie aiguë selon le type d'alimentation.

Tableau 7 : distribution des patients atteints de leucémie aiguë selon les facteurs cytogénétiques.

Tableau 8 : distribution des patients atteints de leucémie aiguë selon la nature psychologique.

Liste des figures :

Figure 1. Les cellules sanguines matures.

Figure 2. Schéma de l'hématopoïèse classiquement admise

Figure 3. Schémas des derniers modèles de l'hématopoïèse

Figure 4. Les quatre grands types de leucémies

Figure 5 : Distribution des patients par sexes.

Figure 6 : Distribution des enfants atteints de la leucémie selon classes d'âge et sexe.

Figure 7 : distribution des patients selon l'habitation.

Figure 8 : distribution de type de leucémie selon le sexe.

Figure 9 : distribution par facteur environnementaux.

Figure 10 : la légende des symboles des arbres généalogique

Figure 11 : l'arbre généalogique de la première famille

Figure 12 : l'arbre généalogique de la deuxième famille

Figure 13 : l'arbre généalogique de la troisième famille

Figure 14 : l'arbre généalogique de la quatrième famille

Figure 15 : l'arbre généalogique de la cinquième famille

Résumé

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

La principale conséquence de cette prolifération est l'installation d'un tableau d'insuffisance médullaire associant à une neutropénie fébrile, un syndrome anémique et un syndrome hémorragique.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiogénétique des cas de leucémie aigue chez les enfants , diagnostiqués au sein du service d'oncologie du CHU de Blida .

Ce travail est une étude rétrospective de leucémie aigue (LA) chez les enfants de tout âge confondu diagnostiqués au service d'oncologie du CHU de Blida , durant une période de 2 mois allant d'avril au mois de juin 2019.

Nous avons précisé, pour chaque malade, l'âge, le sexe, l'origine, les antécédents familiaux, Poids, Taille, le régime alimentaire et le type d'habitation . 35 patients de leucémie aigüe ont été diagnostiqués , 30 de ces patients ont une leucémie aigue lymphoblastique (LLA) , et 5 possèdent une leucémie aigue myéloblastique (LAM) .

La plupart des cas diagnostiqués dans ce service proviennent de la commune de Blida 68.57%. L'âge était compris entre 11 mois ans et 14 ans, l'âge moyen était de 5.93 ans±. Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio de 1.50.

Le profil épidémiologique de la leucémie aigüe (LA) était comparable à celui rapporté dans la littérature avec quelques différences; ceci devrait être dû au faible effectif de notre étude.

Abstract :

Title : Retrospective study of leukaemia in children with a genetic and environmental case study

Acute leukaemias (LA) are a heterogeneous group of diseases that are caused by the clonal proliferation of immature hematopoietic precursors.

The main consequence of this proliferation is the installation of a medullar insufficiency picture combining febrile neutropenia, anemic syndrome and haemorrhagic syndrome.

The objective of this work is to describe the epidemiological and genetic characteristics of acute leukaemia cases in children diagnosed in the oncology department of Blida University Hospital.

This work is a retrospective study of acute leukemia (AL) in children of all ages diagnosed in the oncology department of Blida University Hospital, over a 2-month period from April to June 2019.

For each patient, we specified age, sex, origin, family history, weight, height, diet and type of housing. 35 patients with acute leukaemia have been diagnosed 30 of these patients have acute leukaemia (LA) is a heterogeneous group of conditions that are due to the clonal proliferation of immature hematopoietic precursors.

The main consequence of this proliferation is the installation of a medullar insufficiency picture combining febrile neutropenia, anemic syndrome and haemorrhagic syndrome.

The objective of this work is to describe the epidemiological and genetic characteristics of acute leukaemia cases in children diagnosed in the oncology department of Blida University Hospital.

This work is a retrospective study of acute leukemia (AL) in children of all ages diagnosed in the oncology department of Blida University Hospital, over a 2-month period from April to June 2019.

For each patient, we specified age, sex, origin, family history, weight, height, diet and type of housing. 35 patients with acute leukemia have been diagnosed 30 of these patients have acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 5 have acute myeloblastic leukemia (AML).

Most of the cases diagnosed in this service come from the municipality of Blida 56.66%. The age ranged from 11 months to 14 years, the average age was 46.96 years±. The male sex was predominant with a sex ratio of 3.29.

The epidemiological profile of acute leukaemia (LA) was comparable to that reported in the literature with some differences; this should be due to the small size of our study.

acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 5 have acute myeloblastic leukemia (AML).

Most of the cases diagnosed in this service come from the municipality of Blida 56.66%. The age ranged from 11 months to 14 years, the average age was 5.93 years±. The male sex was predominant with a sex ratio of 1.50.

The epidemiological profile of acute leukaemia (LA) was comparable to that reported in the literature with some differences; this should be due to the small size of our study.

اللوكيميا الحادة هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي يسببها الانتشار النسيلى لسلائف المكونة للدم غير الناضجة و نتيجة هذا الانتشار هو إنشاء صورة قصور النخاعية تجمع بين قلة العدلات الحموية ، ومتلازمة فقر الدم ومتلازمة النزيف الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الوبائية والجينية لحالات سرطان الدم لدى الأطفال الذين تم تشخيصهم في قسم الأورام في مستشفى جامعة البليدة للأطفال من جميع الأعمار. على هذا العمل هو دراسة بأثر رجعي لسرطان الدم الحاد مدى فترة شهرين من أبريل إلى يونيو 2019

لكل مريض، نحدد العمر والجنس والأصل وتاريخ الأسرة والوزن والطول والنظام الغذائي ونوع السكن. تم تشخيص 35 مريضا يعانون من سرطان الدم الحاد مع هؤلاء المرضى الذين يعانون من مجموعة غير متجانسة متكونة من من الحالات التي هي نتيجة لتكاثر السلائف المكونة سرطان الدم للدم غير ناضجة نتيجة هذا الانتشار هو إنشاء صورة قصور النخاعية تجمع بين قلة العدلات الحموية ، ومتلازمة فقر الدم ومتلازمة النزيف

الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الوبائية والجينية لحالات سرطان الدم لدى الأطفال من جميع الأعمار الذين تم تشخيصهم في قسم الأورام في مستشفى جامعة البليدة وهذا العمل كان على مدى فترة شهرين من أبريل إلى يونيو 2019 هذا العمل هو دراسة بأثر رجعي لسرطان الدم الحاد

لكل مريض، نحدد العمر والجنس والأصل وتاريخ الأسرة والوزن والطول والنظام الغذائي ونوع السكن. تم تشخيص 35 مريضا يعانون من سرطان الدم الحاد مع 30 من هؤلاء المرضى الذين يعانون من سرطان الدم الليمفاوي الحاد، و 5 مع سرطان الدم النخاعي الحاد

معظم الحالات التي تم تشخيصها في هذه الخدمة تأتي من بلدية البليدة 68.57%. تتراوح أعمارهم بين 11 شهراً و 14 عاماً، ومتوسط العمر 5.93 عاماً. كان جنس الذكور هو الغالب على نسبة الاناث 3.29 مماثلة لتلك الواردة في الأدب مع بعض الاختلافات هذا يجب أن يكون من كانت الصورة الوبائية لسرطان الدم الحاد الحجم الصغير لدراستنا

Table des matières :

Remerciement

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Résumé

Introduction

Chapitre I : partie bibliographique

I.1. Hématopoïèse

I.2. Généralité sur les leucémies

I.2.1. Définition de la leucémie

I.2.2. Type de leucémie

I.2.3. Leucémie chronique

I.2.3.a. leucémie myéloïde chronique

I.2.3.b. la leucémie lymphoblastique chronique

I.2.4. Leucémie aigue

I.2.4.a. leucémie aigue myéloblastique ; classification selon FAB et l'OMS

I.2.4.a. leucémie aigue lymphoblastique ; classification selon FAB et l'OMS

I.3. Épidémiologie

I.3.1. Epidémiologie descriptive

I.3.2. Epidémiologie analytique

I.3.2.1. facteur de risque

I.3.2.1.a. facteur génétique (Déficits congénitaux, Instabilité chromosomique, Instabilité génomique, Âge Antécédents familiaux)

I.3.2.1.b. facteur environnementaux et professionnels

(Chimiothérapie cytotoxique et radiothérapie Radiations ionisantes Champs électromagnétique Solvants Benzène et autres solvants organiques Le tabac Pesticides)

I.3.2.1.c. facteur acquise (Antécédents d'hémopathie maligne Agents infectieux)

I.4. leucémogénèse

Chapitre II : matériel et méthode

II.1. Matériel biologique

II.1.1. L'hémogramme

II.1.2. Myélogramme

II.1.3. immunophénotypage

II.1.4. cytogénétique

II.2. Matériel non biologique

II.2.1. Fiche du questionnaire

Chapitre III : Résultats et discussion

Chapitre VI: conclusion

Références bibliographique

Introduction :

La leucémie, ou cancer du sang, dite parfois tumeur liquide, est l'une des maladies du siècle. En effet, elle cause chaque année dans le monde plusieurs milliers de décès. Cette maladie décrite pour la première fois par Rudolf Virchow, histologiste allemand renommé, est un cancer affectant les cellules du sang, sous la forme d'une prolifération incontrôlée de cellules hématopoïétiques (des cellules à l'origine d'une lignée cellulaire ou cellule souche) dans la moelle osseuse.

En raison d'une modification de leur génome avec une accumulation de mutations acquises au niveau de leur ADN, les cellules leucémiques se comportent de manière anormale. Ces cellules souches, immatures, envahissent la moelle osseuse et s'interposent à la fabrication de cellules sanguines normales

C'est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intramédullaire 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.

Les leucémies aiguës touchent d'une manière plus fréquente la population infantile. Elles représentent un tiers des cancers en pédiatrie, avec une incidence annuelle de 4/100 000.

Les conséquences de cette prolifération sont l'inhibition de l'hématopoïèse normale conduisant à un syndrome d'insuffisance médullaire et l'envahissement d'organes, hématopoïétique (ganglions, rate) ou non gencives, (peau), à l'origine d'un syndrome tumoral.

En Europe et aux Etats-Unis, une augmentation de l'incidence des hémopathies malignes est observée depuis les années 70. Avec un gradient est ouest (taux d'incidence de la leucémie infantile de 39,3 par million pour les pays de l'Est à 45,7 par million pour les pays de l'Ouest). En France, environ 4 pour 100 000 enfants, de moins de 15ans, soit 500 à 600 cas par an sont enregistrés.

L'étiologie des leucémies aiguës demeure inconnue, cependant un certain nombre de facteurs de risque ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque de leucémie aiguë ; alors que d'autres facteurs ne sont que suspectés. De nombreux facteurs environnementaux sont maintenant bien établis dans l'étiologie des leucémies aiguës, l'effet leucémogénèse du benzène et de certains solvants organiques, des radiations ionisantes à forte dose, est particulièrement bien décrit dans les leucémies aiguës myéloïdes. De nombreuses études soulignent l'importance possible d'autres facteurs comme les radiations électromagnétiques, les pesticides, le radon et le tabac. Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis (trisomie 21, traitements immunosuppresseurs) favorisent le risque de leucémie, aiguë myéloïde mais aussi de leucémie, aiguë lymphoïde.

30 à 40 % des leucémies aiguës présentent une translocation équilibrée induisant classiquement la fusion de deux gènes avec production d'un ARN chimérique, dont la mise en évidence constitue un argument diagnostique objectif et permet de définir certaines entités de leucémie aiguë au pronostic bien établi avec une prise en charge thérapeutique la plus adaptée possible.

Le diagnostic et le pronostic repose sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'Immunophénotype et l'étude cytogénétique et moléculaire.

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

Notre objectif est de décrire les caractéristiques épidémiologiques des cas de leucémie aigue Chez les enfants notifiés dans le registre de cancer pédiatrique de Blida et ceux diagnostiqués au sein du service d'oncologie du CHU de Blida.

Chapitre I : partie bibliographique

I.1. Hématopoïèse (Hématopoïèse physiologique) :

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des diverses cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique.

Toutes les cellules du sang dérivent de la cellule souche hématopoïétique (CSH) localisée dans la moelle osseuse. Les cellules souches possèdent à la fois un potentiel d'auto-renouveau, un potentiel de prolifération et un potentiel de différenciation qui leur permettent de générer des cellules sanguines matures telles que représentées sur la Figure 1 [1].

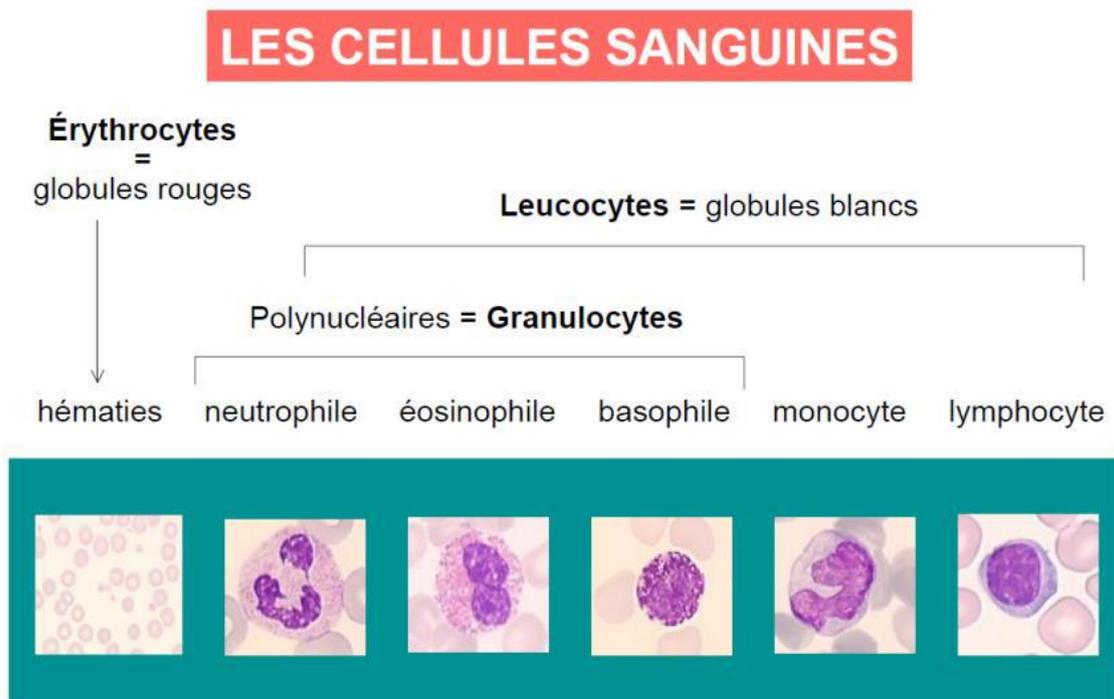


Figure 1. Les cellules sanguines matures (M. Gauthier Decool, 2016) .

Le fonctionnement normal correspond à un équilibre entre production et destruction des cellules.

Les CSH représentent 0.05% des cellules de la moelle osseuse et sont divisées en trois compartiments distincts :

- a. Les CSH avec renouvellement à long terme (LT-HSC), qui s'auto-renouvellent de façon illimitée tout au long de la vie de l'individu, reconstituant et pérennisant l'hématopoïèse physiologique.

- b. Les CSH avec renouvellement à court terme (ST-HSC) capables d'auto-renouvellement mais pour une durée limitée d'environ 8 semaines.
- c. Les progénitures multipotentes (MPP), qui ont perdu leur potentiel d'auto-renouvellement, mais qui possèdent des capacités mitotiques et de différenciation élevées.

Selon le modèle stochastique le plus couramment admis, les LT-HSC se différencient en ST-HSC qui elles-mêmes donnent naissance aux MPP. Les MPP vont se différencier en progéniteurs myéloïdes communs (CMP) et en progéniteurs lymphoïdes communs (CLP), qui vont eux même se différencier pour aboutir aux cellules matures.

La différenciation et la maturation des CLP conduisent à la production des différents types de cellules lymphoïdes, à savoir les lymphocytes B et T et les *natural killer* (NK). Dans le cas des CMP, les granulocytes/monocytes, les plaquettes et les érythrocytes sont formés. Ces différentes étapes sont représentées sur la Figure 2 [2].

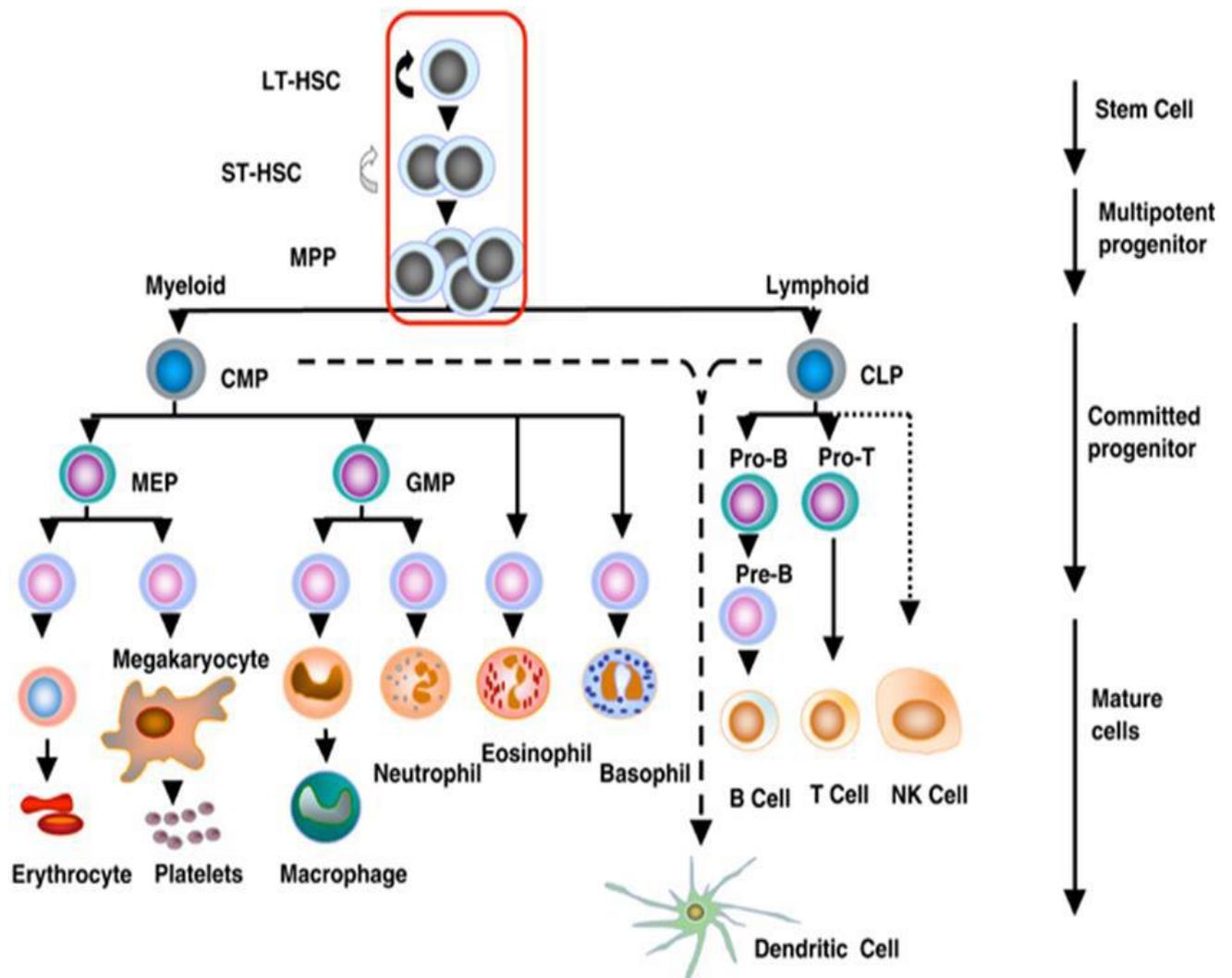


Figure 2 : Schéma de l'hématopoïèse classiquement admise. (M. Gauthier Decool, 2016) [2].

Cependant, ce modèle a été dernièrement remis [2] en cause par la présence d'un progéniteur lymphomyéloïde restreint (LMMP), dans un modèle alternatif où ce LMMP

serait situé à une place équivalente des CMP dans la hiérarchie des différentes lignées, ou encore dans le modèle du contournement où la lignée mégacaryocytaire pourrait se différencier indépendamment des CMP, comme l'illustre le schéma de la Figure 3 [2].

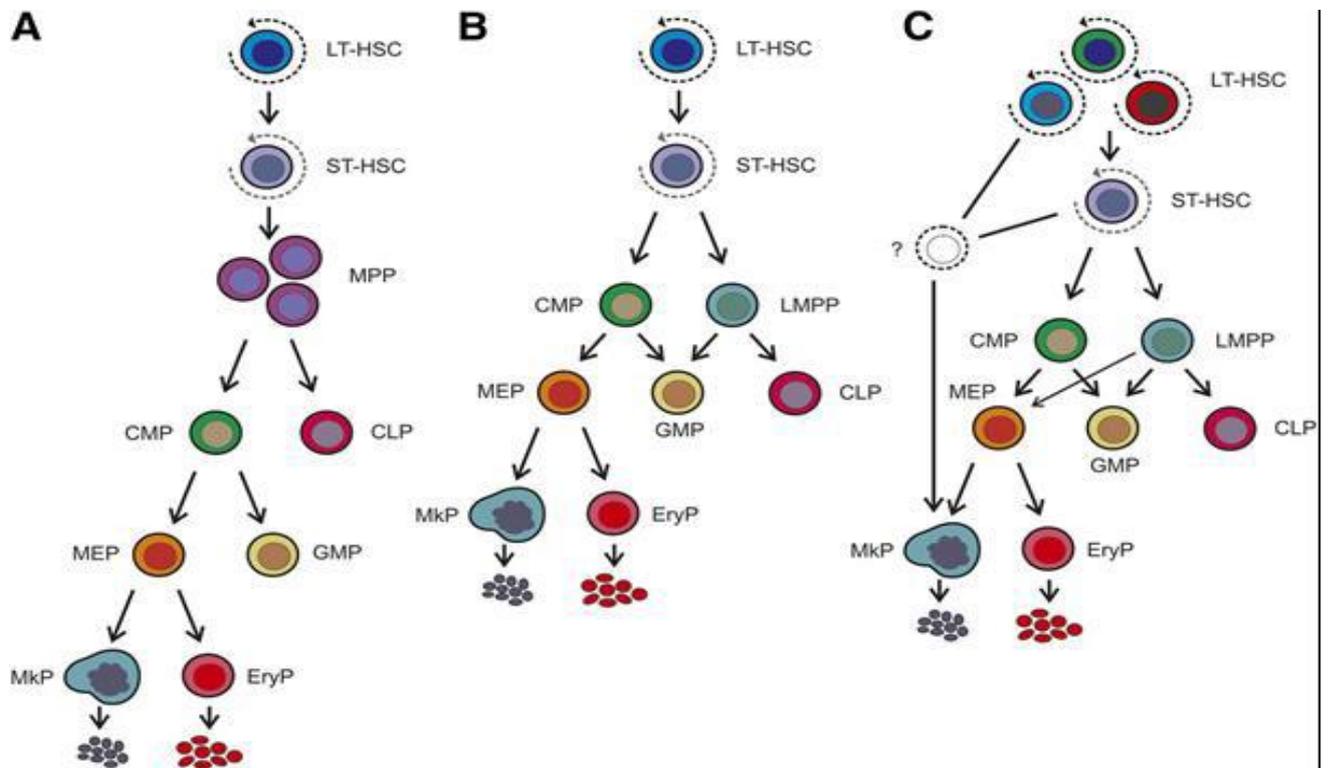


Figure 3 : Schémas des derniers modèles de l'hématopoïèse (M. Gauthier Decool, 2016) [2]

A : Schéma classique de l'hématopoïèse.

B : Schéma alternatif de l'hématopoïèse.

C : Modèle du contournement de l'hématopoïèse.

La régulation de l'hématopoïèse résulte d'une part d'une composante extrinsèque par le micro-environnement médullaire : les cellules stromales (fibroblastes, cellules endothéliales et adipocytes), les cytokines et les facteurs de croissance (FC). Certaines molécules agissent sur la CSH durant les premières étapes de l'hématopoïèse telles que l'IL-1 (interleukin-1), l'IL-3 (interleukin-3), l'IL-6 (interleukin-6), l'IL-11 (interleukin-11). D'autres sont plus spécifiques de lignée tels que l'IL-5 (éosinophiles, lymphocytes B), l'EPO (érythropoïétine), le M-CSF (macrophage-colony stimulating factor) et le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) [2]. D'autre part, de la régulation intrinsèque qui est assurée par les facteurs de transcription (FTs). Ce niveau de régulation regroupe des protéines de liaison à l'ADN dont un grand nombre est impliqué dans des translocations chromosomiques ou des mutations somatiques dans les hémopathies malignes. Alors que certains de ces FTs sont importants dans la formation et le fonctionnement de la CSH, d'autres sont primordiaux dans la différenciation en une lignée spécifique.

Parmi les gènes importants pour la formation et le fonctionnement de l'ensemble des CSH, on retrouve les gènes *KMT2A* (*Lysine Methyltransferase 2A*, aussi connu sous le nom de *MLL* (*Mixed-lineage leukemia*), *RUNX1* (*Runt-related transcription factor 1*), *ETV6* (*ets variant 6*) ou encore *LMO2* (*LIM Domain Only 2*).

D'autre part, des gènes tels que *CEBPA* (*CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha*) ou *GATA1* (*GATA Binding Protein 1*) sont importants dans la différenciation. Les facteurs spécifiques de lignée favorisent la différenciation en une lignée spécifique tout en réprimant des facteurs d'autres lignées. Un exemple de telles protéines antagonistes est *GATA1* et *PU.1* qui favorisent la différenciation des érythrocytes/mégacaryocytes et des éléments de la lignée myéloïde respectivement. [2]

I.2. Généralité sur les leucémies :

I.2.1. Définition de la leucémie :

Les leucémies sont des cancers du sang, représentent un groupe hétérogène de néoplasies caractérisées par une transformation maligne de précurseurs hématopoïétiques peu différenciées, incapables d'achever leur maturation qui prolifèrent d'abord dans la moelle interférant ainsi avec l'hématopoïèse normale et l'immunité, puis essaient par voies sanguine dans les autres organes (ganglion, foie, rate, peau, viscères, système nerveux centrale etc...). On distingue deux formes principales : la leucémie lymphoïde (ou lymphoblastique) et la leucémie myéloïde. Elles peuvent être aiguë ou chronique. [3]

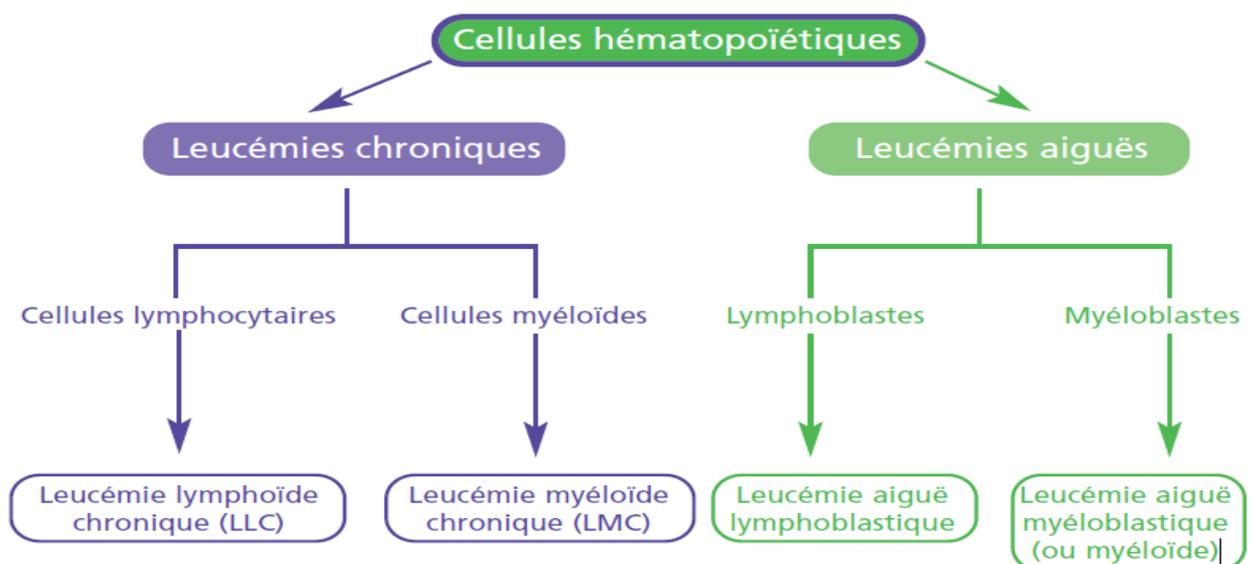


Figure 4 : Les quatre grands types de leucémies (Alain TREBUCQ, 2005) [4]

I.2.2. Type de leucémie :

I.2.3. Leucémie chronique :

Les leucémies chroniques caractérisées par une évolution clinique généralement longue (plusieurs années) et par la prolifération ou l'accumulation de cellules originaires de la moelle osseuse, à un stade avancé de leur différenciation en globules du sang. Suivant qu'il s'agisse de cellules lymphocytaires ou myéloïdes, on parlera de **leucémie lymphoïde chronique** ou de **leucémie myéloïde chronique**.

I.2.3.a. leucémie myéloïde chronique :

Le syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse associée à une anomalie cytogénétique spécifique, la translocation t (9 ; 22) appelée aussi chromosome Philadelphie (du nom de la ville des Etats-Unis où travaillaient les deux chercheurs qui l'ont découvert dans les années 60) [5].

Sur le plan moléculaire la translocation (9 ; 22) (q34 ; q11) déplace le proto-oncogène C-ABL (Abelson) depuis le chromosome 9 sur le chromosome 22, à proximité d'un point de cassure appelé BCR (Breakpoint Cluster Region). Le gène hybride s'appelle BCR-ABL, qui est présent uniquement dans les cellules de la maladie [6].

Le gène de fusion BCR-ABL code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée. Cela est dû à l'absence de domaines responsables de l'auto-inhibition de la kinase, combinée à la présence de domaines responsables de l'auto-activation. La protéine BCRABL est active de manière constitutive entraînant ainsi l'activation de divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire [7].

Le chromosome Philadelphie est une anomalie génétique acquise par les cellules souches anormales ; elle n'est donc pas héréditaire. Les causes de son apparition sont jusqu'à présent inconnues [8].

Il a toutefois été constaté une fréquence plus importante de la LMC parmi les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki. Les radiations ionisantes ont donc été suspectées de pouvoir provoquer la maladie, mais cela n'a jamais été formellement démontré.

I.2.3.b. la leucémie lymphoïde chronique :

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine, parfois ganglionnaire, constituée de lymphocytes matures de morphologie normale et de phénotype B.

Les lymphocytes atteints sont dans la grande majorité des lymphocytes de type B, peu différents des cellules normales. Ces LLC sont peu évolutives et, comme elles surviennent le plus souvent après 60 ans, leur pronostic est assez favorable dans la majorité des cas [9]. La leucémie lymphoïde chronique B (LLC) est la plus fréquente de ces proliférations.

En raison de l'existence de cas sans ou avec mutation des zones VDJ des gènes des immunoglobulines, cette prolifération pouvait avoir une double origine ; soit une cellule naïve en amont du centre germinatif soit une cellule post centre germinatif ou mémoire [10]. L'analyse de l'expression d'un très grand nombre de gènes semble montrer que les LLC sont toutes développées à partir de cellules ayant rencontré l'antigène et donc des cellules mémoire [11].

Les cellules de la LLC prolifèrent dans des sites microanatomiques distincts, appelés centres de prolifération, qui permettent des interactions intimes avec les composants du TME microenvironnement tumoral (Les cellules B leucémiques lymphocytiques chroniques, mais pas les cellules B normales, sont sauvées de l'apoptose par contact avec des cellules stromales de moelle osseuse normales.) , notamment les cellules de type infirmière NLC (Les cellules de type infirmière dérivées du sang protègent les cellules B de la leucémie lymphoïde chronique de l'apoptose spontanée par l'intermédiaire du facteur 1 dérivé des cellules stromales.) Ces cellules représentent une contrepartie associée à la leucémie des macrophages associés aux tissus, exprimant un taux élevé de CD68 et de CD163 (Caractérisation génomique et phénotypique de cellules de type infirmière qui favorisent la résistance aux médicaments dans la leucémie lymphoïde chronique.) et médiant une chimiorésistance au antibiotique.

En résumé il a été démontré que le TME, en particulier le NLC, pourrait avoir un impact sur la progression de la LLC [12].

Il existe peu de preuves de l'existence de cancérigènes provoquant une apparition de la LLC. Ainsi, l'exposition au benzène, connue pour induire des leucémies myéloïdes aiguës n'a aucune influence sur l'apparition de LLC. A ce jour, seuls les herbicides semblent avoir un lien avec l'apparition d'une LLC [13].

I.2.4.Leucémie aigüe :

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations monoclonales de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de leur maturation (blast). Le diagnostic repose sur les signes cliniques et biologiques d'insuffisance médullaire à partir de la numération/formule sanguine et le myélogramme : anémie, neutropénie, ou thrombopénie. Les LA sont classées en fonction de leur lignée d'origine (lymphoïde : LLA ou myéloïde : LMA) et du niveau de blocage de la maturation des blastes en se basant sur leur morphologie, leurs marqueurs de surface (immunophénotypage), l'immunocytochimie et sur les anomalies chromosomiques (cytogénétiques ou biologie moléculaire).

I .2.4.a. leucémie aigue myéloblastique :

La leucémie aiguë myéloïde est de nature cancéreuse. Elle est liée à la multiplication incontrôlée de blastes anormaux qui envahissent la moelle osseuse. Celle-ci ne peut plus alors fonctionner correctement et, notamment, assurer la production des cellules sanguines normales. On parle alors d'insuffisance médullaire. Les conséquences sont la survenue d'une anémie (diminution des globules rouges et de l'hémoglobine) qui entraîne fatigue, pâleur, essoufflement et palpitations. En raison de la baisse d'autres globules blancs appelés

polynucléaires neutrophiles (neutropénie), l'organisme est plus sensible aux infections, notamment pulmonaires. Enfin, la diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie) peut provoquer des saignements, en particulier au niveau des muqueuses (saignements de nez, des gencives) et de la peau (hématomes ou « bleus » au moindre choc).

L'accumulation des blastes dans la moelle osseuse, mais aussi dans d'autres organes peut provoquer d'autres troubles : douleurs osseuses, augmentation de la taille des ganglions, de la rate, du foie, des gencives... Dans de rares cas, les blastes passent dans le liquide céphalo-rachidien, qui est situé autour du cerveau et de la moelle épinière, pouvant entraîner une atteinte des nerfs et des méninges. Tous ces symptômes et troubles ne sont pas systématiques.

- **Selon Franco-Américano-britannique (FAB) [14]**

Classification franco-américano-britannique « FAB » : C'est une classification cytologique
Publiée en 1976 [14].

Elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois de la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastiques ou myéloblastique), avec son niveau de maturation, On distingue sous types de LAM (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7). [15]

Tableau1 : cytologie de leucémies aigues myéloblastique (LAM), classification francoaméricano-britannique « FAB» [14]

Définition		Anomalie Génétique
LAM0 Indifférenciée	Inclassable par morphologie et cytochimie MPO INTRACYTOPLASMIQUE + en immunophénotypage.	--
LAM1 Sans maturation	>90% de blastes sans maturation Granuleuse .Corps d'Auer +/-	--
LAM2 Avec maturation	30 à 90 % de blastes avec maturation granuleuse représentant >10% de la cellularité . Corps d'Auer fréquents	t (8 ; 21) (q22 ; q22)
LAM3 Promyélocytaire	Majorité de promyélocytes anormaux Corps d'Auer fréquents .	t (15 ; 17) (q24 ; q 2)
LAM4 Monoblastique	Moelle > 30% de blastes, 20 à 80% de cellules monocytaires sang > 5 G/L cellules monocytaires . M4 avec éosinophile (M4EO) granulation éosinophiles dans le cytoplasme	t (9 ; 11) t (1 ; 11) inversion ch 16
LAM5 Sans maturation	LAM5a : peu différenciée (monoblastes > 80% des cellules monocytaires) LAM5b : différenciées (monoblastes < 80 % des cellules monocytaires)	Anomalie impliquant la bande 11q 23
LAM6 Erythroleucémie	Blastes > 30 % des éléments non érythroblastique . Erythroblastes > 50% des éléments nucléés avec dysérythropoïse	--
LAM7 Mégacaryoblastique	Reconnaissance par anticorps monoclonaux le plus souvent	M t (1 ;22) (p 13 ; q 13) Anomalie du ch .21.

Selon l'OMS 2016 [16] :

Le système de classification de l'OMS est plus récent que le système FAB. Ce système se base sur les caractéristiques de la cellule et la génétique pour classer la LAM en plusieurs catégories générales.

On observe de nombreuses anomalies chromosomiques dans la LAM. Parmi les plus courantes, on trouve celles-ci :

- LAM avec t (8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1
- LA promyélocytaire avec PML - RARA
- LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFβ - MYH11
- LAM avec t (9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)
- LAM avec t (6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214
- LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t (3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM
- LAM (mégacaryoblastique) avec t (1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1
- LAM avec mutation NPM1
- LAM avec mutation bi allélique CEBPA
- Entités provisoires :
 - LAM avec BCR-ABL1
 - LAM avec mutation RUNX1

Leucémie aigue myéloblastique (LAM) avec anomalies cytogénétiques récurrentes :

LAM avec t (8;21) (q22;q22), la présence de blaste avec un corps d'Auer piqué dans le noyau est pathognomonique de cette translocation.

Leucémie aigue myéloblastique avec t (15;17) (q22;q12) :

PML-RAR α. Cette translocation est caractéristique de la leucémie aiguë à promyélocytes (LAM-M3).

Leucémie aigue myéloblastique avec éosinophiles médullaires anormaux et anomalies sur le chromosome 16 inversion (16) (p13;q22) ou t (16;16) (p13;q22) ; CBF β-MYH1.

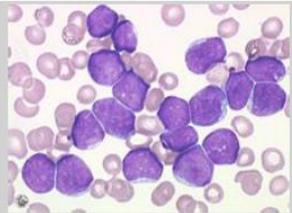
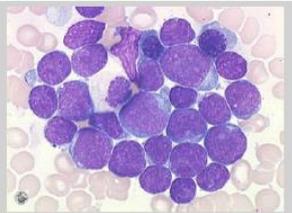
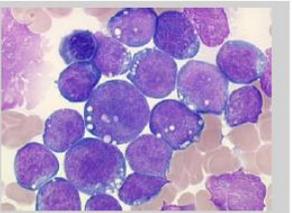
L'inversion du 16 est ainsi une anomalie caractéristique de la LAM4 à éosinophiles. Leucémie aigue myéloblastique avec anomalies chromosomiques 11q23 (MLL).

I .2.4.a. leucémie aigue lymphoblastique :

Les leucémies aiguës (LA) constituent une variété d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de blastes, cellules bloquées à un stade précoce de leur différenciation, au niveau de la moelle osseuse, du sang périphérique et éventuellement d'autres tissus (système nerveux central, ganglions, rate, foie) . Celle-ci ne peut alors plus fonctionner correctement et, notamment, assurer la production des cellules sanguines normales. On parle alors d'insuffisance médullaire. Les conséquences sont la survenue d'une anémie (diminution des globules rouges et de l'hémoglobine) qui entraîne fatigue, pâleur, essoufflement et palpitations. En raison de la baisse d'autres globules blancs appelés polynucléaires neutrophiles (neutropénie), l'organisme est plus sensible aux infections, notamment pulmonaires. Enfin, le moindre nombre des plaquettes (thrombopénie) peut provoquer des saignements, en particulier au niveau des muqueuses (saignements de nez, des gencives) et de la peau (hématomes ou « bleus » au moindre choc).

L'accumulation des lymphoblastes peut provoquer d'autres troubles: douleurs osseuses, augmentation de la taille des ganglions et de la rate. Elle n'est ni contagieuse, ni transmissible et n'est pas héréditaire. Cette forme de leucémie peut survenir à tout âge, chez le nourrisson comme chez la personne âgé. [2], [17] :

Selon Franco-Américano-britannique (FAB) [2] :

	<u>Petits lymphoblastes</u> LI	<u>Grands lymphoblastes</u> LII	<u>Lymphome de Burkitt</u> <u>disséminé</u> LIII
Taille des blastes	< 2 diamètres lymphocytaires	> 2 diamètres lymphocytaires (hétérogène)	Grande, homogène
Chromatine	+/- Fine	Fine	Mottes ; aspect dense
Nucléole	Non visible	1 ou plus (>25% Blastes)	2 à5
Rapport Nucléo/Cytoplasmique	>0,9	0,7-0,9 (hétérogène)	0,8-0,9
Contour noyau	Irrégulier	Irrégulier	Régulier
Basophilie cytoplasmique	Modérée	Variable	Intense
Vacuoles cytoplasmiques	Non	Non (ou rares)	Nombreuses
Commentaires	Surtout enfant	Surtout adulte	Rare (<5% des LAL)
Morphologie			

Aspect morphologique des LAL - Classification FAB.

Selon l'OMS : Classification immunophénotypiques des leucémies aiguës lymphoïdes (Valensi,2003) et selon OMS (1999) (Bell, 2010) [18]

--

Type	Diagnostic	Particularités
Pré -B	CD10 CD19 CD20 Chaîne cytoplasmique	75 % des LAL Présentation non spécifique Mauvais pronostic en cas de translocation associé
Pré-T	CD3 CD4 CD8 CD7 CD5 CD2 CD1	25 % des LAL Atteinte médiastinale et neurologique fréquente
B mature Burkitt	CD19 CD22	≤ 5% des LAL Evolution rapide, syndrome tumoral et lyse tumorale, bon pronostic

OMS 2001 Classification immunophénotypiques des leucémies aiguës lymphoïdes :

- a. Anomalies caryotypiques présentes dans les LAL B : Leucémies aiguës lymphoïdes hyperdiploïdes à plus de 50 chromosomes (entre 51 et 64). Il s'agit le plus souvent des LAL communes (B II) non hyperleucocytaires.
- b. Leucémies aiguës lymphoïdes hypodiploïdes à moins de 45 chromosomes. Il s'agit habituellement des LAL-B communes mais parfois des LAL T.
- c. Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t (12;21) (p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- d. Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t (1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1.
- e. Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t (9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL1, chromosome philadelphie.
- f. Leucémies aiguës lymphoïdes B avec anomalies du gène MLL (11q23).
- g. Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t (4 ; 11).
- h. 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. Le diagnostic est fortement suspecté sur la morphologie des blastes et sur leur nature lymphoïde B mature. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence de la t (8;14) (q24; q32) ou ses variantes t(2;8) ou t(8;22).

b. Anomalie caryotypiques présente dans les LAL T: Leucémies aiguës lymphoïdes T avec t (5;14) (q35;q32).

c. 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 les LAL B ou T pour lesquelles aucune anomalie génétique n'est actuellement détectée. **[19]**

I.3. Épidémiologie :

I.3.1-Epidémiologie descriptive :

La leucémie lymphoïde chronique est L'incidence annuelle en Algérie est d'environ 0.66/100 000 habitants. C'est une maladie du sujet âgé de plus de 50ans, d'évolution lente et indolente, avec un pic de fréquence à 65 ans [20].

La Leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 7 à 15% des leucémies chez l'adulte, Son incidence en Algérie est 0,4/100000 habitants en 2009 [21].

La leucémie myéloïde chronique (LMC) a une incidence de près d'une personne sur 100 000 habitants en France et n'a pas évolué depuis les cinquante dernières années. Bien que l'incidence de la LMC augmente de façon continue avec l'âge, toutes les tranches d'âges peuvent être touchées. Sa prévalence est de 1 sur 17 000 français. Sa fréquence représente 15% des leucémies de l'adulte.

L'âge médian au diagnostic est de 50 ans et chez l'adulte elle concerne en moyenne les personnes de 30 ans à 60 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans. L'incidence en progression en Algérie qui passe de 0,19 en 1994 à 0,40 en 2004 et à 0,44 en 2009. L'incidence globale, si on considère la période 1994 -2009, est de 0.34 /100 000 • Incidence spécifique à l'âge de plus de 14 ans en 2009 est de 0,69 • Une légère prédominance masculine est retrouvée avec un sexe ratio de 1,01 • L'âge moyen au diagnostic est de 43.5 ans avec un pic de fréquence entre 36 et 45 ans. [21]

La LAL représente 80 % des leucémies. C'est une affection qui se rencontre plus fréquemment chez la population pédiatrique. Elle représente 40% des cancers de l'enfant et environ deux tiers des cas surviennent entre 2 et 6 ans, avec un pic d'incidence entre 3 et 4 ans. [19]

Leucémies aiguës myéloïdes s'observe surtout chez l'adulte (90 % des cas au-delà de 20 ans). Sa fréquence croît avec l'âge, la moitié des cas étant diagnostiqués après l'âge de 60 ans. Elle ne représente que 15 à 20% des Leucémies aiguës chez l'enfant. [18]

I.3.2Epidémiologie analytique :

Cependant un certain nombre de facteurs de risques ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque de leucémie aiguë alors que d'autres facteurs ne sont que suspectés [19].

I.3.2.1. facteur de risque :

- Facteurs de risques de leucémies chroniques :

Les causes exactes de la plupart des leucémies demeurent inconnues. Certains facteurs peuvent augmenter le risque de développer la maladie.

- une exposition répétée ou durable à certains produits chimiques (benzène, formaldéhyde, par ex.), médicaments (cytostatiques, par ex.) ou rayons ionisants (rayons X).
- des thérapies antérieures : il arrive, dans de rares cas, que des personnes soignées par chimiothérapie ou radiothérapie pour un autre cancer développent tardivement une leucémie (leucémies dites secondaires).
- une exposition à des champs magnétiques basse fréquence (lignes à haute tension, par ex.), même si l'influence de ces derniers reste peu claire.
- des facteurs génétiques, même si leur rôle reste flou; le risque de développer une leucémie peut être légèrement augmenté dans les familles touchées à plusieurs reprises par ce cancer.
- la trisomie 21 (syndrome de Down). [22]

- Facteurs de risques de leucémies aiguës : [18]

I.3.2.1.a. facteur génétique :

*** Déficits congénitaux :**

La trisomie 21 constitue un facteur de risque majeur de leucémie chez l'enfant, en particulier de leucémie aiguë myéloblastique) [18] .

D'autres déficits congénitaux sont associés à une légère augmentation de la fréquence des leucémies aiguës comme le syndrome de Klinefelter (XXY), et le syndrome de Turner (X0). [18]

*** Instabilité chromosomique :**

Certains syndromes dus à des mutations ou des délétions génétiques identifiées, comme les syndromes d'instabilité chromosomique (anémie de Fanconi, syndrome de Bloom).

Le syndrome de Bloom est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par l'apparition de télangiectasies à la lumière, un poids faible à la naissance, des troubles du développement et présentant des anomalies de la réparation de l'ADN. L'anémie de Fanconi est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif caractérisée par l'apparition progressive dans l'enfance d'une aplasie médullaire, associée à des anomalies mal formatives (l'aspect clinique est variable mais présente souvent des taches café au lait, anomalies du squelette, absence du pouce, microcéphalie, petite taille).

*** Instabilité génomique :**

La transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique résulte de la modification d'une ou plusieurs séquences d'acides nucléiques par activation, inhibition ou fusion avec une autre séquence modifiant la fonction du gène.

* Âge :

L'instabilité génétique se majore à l'âge. Ainsi, l'augmentation de l'incidence des leucémies en général est proportionnelle avec l'âge. Ce phénomène de vieillissement des Cellules souches est marqué par l'érosion télomérique des chromosomes qui les protègent normalement d'accidents de la réplication.

De plus, le caryotype implique fréquemment des anomalies chromosomiques de risque favorable ou intermédiaire, telles que la t (8;21) ou la t (15;17) et la t (9;11), pour lesquelles le caractère secondaire de la leucémie n'ajoute pas un élément plus défavorable au pronostic.

Cela semble lié à l'utilisation des inhibiteurs de topo-isomérase-II, en particulier la mitoxantrone qui entraîne des points de cassure sur l'ADN du chromosome 15 au niveau du gène PML impliqué avec le gène RAR α dans la translocation t (15;17) caractéristique de ce type de leucémie.

* Antécédents familiaux :

Le risque devient très élevé pour le jumeau vrai d'un enfant atteint de leucémie aigüe, le risque est de 20 % si la leucémie aigüe est apparue avant l'âge de 6 ans et 100 % si elle est apparue avant 1 an.

I.3.2.1.b. facteur environnementaux et professionnels :

* Chimiothérapie cytotoxique et radiothérapie:

L'introduction et la large utilisation de certains traitements dans la prise en charge des néoplasies et d'autres pathologies primaires ont conduit à une augmentation de la survie des patients. Cependant dans certaines situations, les thérapeutiques agressives génèrent autant de risques que de bénéfices.

La radiothérapie utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie a aussi montré une augmentation du risque.

Les associations de cytotoxiques présentent un risque plus élevé que l'utilisation d'agents isolés. Les chimiothérapies contenant des anthracyclines (en particulier l'idarubicine) peuvent être responsables de mort foetale (4 %), de malformations (11 %), ou encore de fausses couches (7 %) .

Le risque de leucémie aigüe myéloblastique après exposition aux épipodophylotoxines est de 2 à 12 % La combinaison de la chimiothérapie à la radiothérapie augmente le risque de leucémie induite. Le risque de leucémie aigüe est quasi nul 10 ans après l'exposition au traitement.

Le risque leucémogénèse est surtout le fait des agents alkylants tels que le cyclophosphamide, des inhibiteurs de topo-isomérase II comme les épipodophylotoxines, et des anthracyclines.

*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.

D'autres études ont conclu à l'association d'une incidence élevée de leucémie aiguë observée autour de certains centres nucléaires.

Le radon gaz radioactif d'origine naturelle, est suspecté d'augmenter la fréquence de survenue de leucémies aiguës.

* Champs électromagnétique :

Les champs électriques et magnétiques d'extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) ont été classés comme possiblement cancérigènes par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) de l'OMS en 2002, essentiellement sur la base d'un risque accru de leucémie chez l'enfant.

L'étude publiée en 2005 par Gerald Draper met en évidence un risque accru de 1,7 fois de développer une leucémie chez les enfants résidant à moins de 200 mètres de lignes à haute tension.

La relation entre les leucémies aiguës et les champs électromagnétiques pourrait être une relation indirecte nécessitant la présence de polluants atmosphériques ce qui expliquerait les discordances des différentes études.

*Solvants Benzène et autres solvants organiques:

La responsabilité du benzène dans le développement de leucémie aiguë, et particulièrement de leucémie aiguë myéloïde, a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques. Les secteurs de l'industrie chimique, de la chaussure, du caoutchouc et de l'imprimerie ont donné lieu à de très fortes expositions, le benzène est clairement lié au risque de leucémie aiguë myéloïde, mais probablement aussi au risque de leucémie aiguë lymphoïde. Une étude professionnelle a montré qu'une exposition cumulative est associée à une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës.

*Le tabac :

La fumée de cigarette contient plusieurs composés, potentiellement leucémogènes: benzène, naphthalène... Certaines études sont en faveur d'un lien de causalité entre tabagisme et leucémie, chez l'adulte; un risque élevé dans la filiation de mères fumeuses. La consommation de tabac et l'inhalation de sa fumée ainsi que les expositions à l'essence et aux gaz d'échappement constituent les principales sources d'exposition au benzène de la population générale.

*Pesticides :

De nombreuses études ont été publiées sur le risque d'hémopathie lié aux activités agricoles et à l'exposition à des produits phytosanitaires. L'exposition aux pesticides et biocides (pesticides utilisés dans les habitations) se fait essentiellement par contamination alimentaire (chaîne alimentaire et eau) et par les voies respiratoires et cutanées.

Un lien entre leucémie et utilisation professionnelle de pesticides en milieu agricole a été mis en évidence.

Deux études réalisées par l'INSERM entre 1995 et 1999 puis 2003 et 2005 montrent que l'exposition à certains biocides en cours de grossesse et aux insecticides durant la petite enfance peut doubler le risque de leucémie aiguë. [18]

I.3.2.1.c. facteur acquise :

*** Antécédents d'hémopathie maligne:**

Les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs ont en commun la possibilité d'évolution vers une leucémie aiguë. L'actualisation traduit l'évolution même du clone malin initial et l'accumulation d'anomalies cytogénétiques. D'autres maladies hématologiques se compliquent avec une fréquence significative de leucémies, comme la leucémie lymphoïde chronique, le myélome, L'hémoglobinurie paroxystique nocturne, les lymphomes non hodgkiniens. Cependant la part respective de la maladie et des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) reste à préciser dans le processus de leucémogénèse .

*** Agents infectieux :**

Le rôle des agents infectieux a très souvent été évoqué et parfois confirmé dans l'apparition des leucémies aiguës d'origine lymphoïde. Le virus HTLV-1 a été le premier oncogène identifié ; il est responsable des cas de leucémie/lymphome T de l'adulte (**Clark et al, 1985**). Le virus d'Epstein-Barr a été identifié dans une grande proportion de lymphomes de Burkitt et de lymphomes de Hodgkin, mais aucun virus spécifique n'a jamais été mis en cause dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.

I.4. leucémogénèse :

Au cours d'une LA, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologique normaux. Cette même cellule se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, ce qui engendre une accumulation de cellules blastiques dans la moelle osseuse (MO) entraînant une défaillance de l'hématopoïèse normale.

En effet, la LAL se caractérise dans un premier temps par l'apparition de mutations somatiques à l'intérieur d'une cellule de la lignée des progéniteurs lymphoïdes médullaires. Cette cellule va subir une transformation maligne et générer une population monoclonale de précurseurs lymphoïdes immatures (lymphoblastes pré-B ou pré-T) incapables de maturation terminale et dont la prolifération et l'apoptose sont dérégulées. Cette population de précurseurs lymphoïdes va progressivement envahir la moelle osseuse et entraîner une insuffisance médullaire en perturbant l'hématopoïèse normale. Ce sont les précurseurs des lymphocytes B dans 80 à 85 % des cas [19].

leucémogénèse de Gilliland [23] considère que les leucémies résultent de la coopération entre une anomalie au niveau des facteurs de transcription hématopoïétiques qui inhibe la différenciation et une anomalie activatrice qui favorise la prolifération. D'autres mécanismes supplémentaires interviennent en réalité, notamment des facteurs épigénétiques par l'acétylation d'histones ou par méthylation, et les microARNs.

Les altérations génétiques retrouvées dans les leucémies affectent de nombreux gènes codant pour des protéines jouant des rôles clés dans le développement lymphoïde tels que les gènes PAX5 (Paired box 5), IKZF1 (IKAROS Family Zinc), EBF1 (Early B-Cell Factor 1) et LMO2, dans la régulation du cycle cellulaire comme les gènes CDKN2A/B (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A/B), PTEN (Phosphatase And Tensin Homolog) et RB1 (Retinoblastoma 1), dans la signalisation lymphocytaire, ainsi que dans la régulation transcriptionnelle tels que TBL1XR1 (Transducin (Beta)-Like 1 X-Linked Receptor 1), ETV6 et ERG (ets related gene).**[2]**

Chapitre II : matériel et méthode

II.1. Matériel biologique :

II.1.1. L'hémogramme :

L'hémogramme est l'examen de première intention, il permet très souvent le diagnostic d'une LA.

L'hémogramme se définit comme l'analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : Globules rouges, globules blancs et plaquettes (en mm³) ; l'hémoglobine (en g/100ml). [19]

II.1.2. Myélogramme :

Cet examen est indispensable pour confirmer le diagnostic positif de leucémie aiguë et préciser le type cellulaire exact, ce qui est fondamental pour le traitement et le pronostic. Il consiste en une analyse cytologique de la moelle osseuse où sont formés les éléments précurseurs du sang, suite à une aspiration au niveau sternal ou iliaque.

L'examen cytologique de la moelle permet d'affirmer la LA par la présence d'au moins 20% de cellules blastiques. Le prélèvement permet une analyse morphologique effectuée après coloration au MGG complétée par une étude cytochimique (myéloperoxydase négative évocatrice) afin d'orienter vers le caractère possiblement lymphoïde des blastes. [2, 14,15]

II.1.3. immunophénotypage :

L'expression variable, par les cellules leucémiques, d'antigènes membranaires ou intracytoplasmiques regroupés en « CD » (cluster de différenciation) permet de déterminer si les lymphoblastes appartiennent à la lignée B ou T et préciser leur stade de différenciation. Cette caractérisation se fait en cytométrie en flux à l'aide d'anticorps monoclonaux, chaque anticorps utilisé étant spécifique d'un antigène donné.

L'immunophénotype est défini par l'ensemble des CD exprimés par les cellules leucémiques. [2]

II.1.4. cytogénétique :

Le caryotype est devenu un examen obligatoire dans toute LA car il constitue un des plus puissants facteurs pronostiques. Les clones malins présentent souvent des anomalies cytogénétiques. On décrit des anomalies liées au nombre de chromosomes (hypodiploïdie - 45 Chr, ou hyperdiploïdie + 46 Chr) et des anomalies associées à la structure des chromosomes. [14]

II.2. Matériel non biologique

II.2.1. Fiche du questionnaire :

Ce travail portant sur l'étude rétrospective et prospective réalisée dans le service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital de HASSIBA BEN BOUALI du CHU de Blida (Ben Boulaïd). Il porte sur 35 enfants leucémique, 31 de ces patients ont une leucémie aigue lymphoblastique (LLA) , et 5 possèdent une leucémie aigue myéloblastique (LAM) , tous âges de 1 ans à 14 ans , sur une période de 2 mois allant du mois d'avril au mois de juin 2019.

Durant la consultation spécialisée, un questionnaire est soumis aux parents des malades, l'interrogatoire dure en moyenne une dizaine de minutes et porte sur les épidémiologies des enfants et les antécédents familiaux.

Le questionnaire :

L'enquête est basée sur une collecte d'information, exploitées à partir d'un questionnaire proposé aux parents d'enfants leucémique, le questionnaire comporte :

- ❖ Le nom, prénom, sexe, date de naissance de l'enfant.
- ❖ L'état de la vaccination (faite ou non à temps).
- ❖ Si l'enfant est né à terme ou prématuré
- ❖ Age découverte de la maladie (ans), A-t-il été hospitalisé.
- ❖ Développement de la maladie.
- ❖ Facteurs cytogénétiques.
- ❖ Facteurs environnementales.
- ❖ Le régime alimentaire.
- ❖ La consanguinité éventuelle des parents et si oui, son degré.
- ❖ Les antécédents familiaux. Selon l'annexe 1

Chapitre III : Résultats et discussion

1/ interprétation des donnés

I – corrélation leucémie aigüe / sexe et âge

1-sexe :

L'étude a porté sur 35 enfants atteints de la leucémie aigüe.

Les garçons atteints de LA au nombre de 21 représentent 60 % et les filles sont au nombre de 14 représentent 40 %.

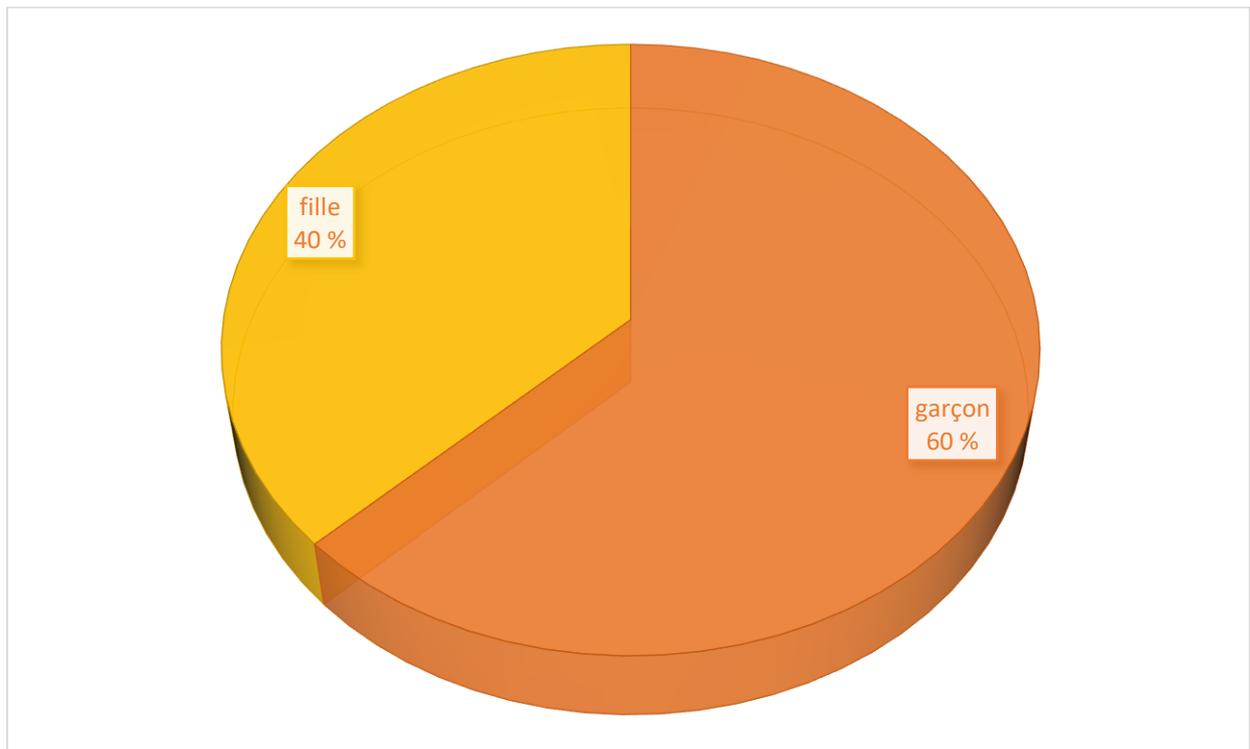


Figure 5 : Distribution des patients par sexes

Sur cette représentation graphique on remarque qu'il y a une prédominance masculine, avec un sexe ratio égale à 1,5.

Cette différenciation pourrait être expliquée par le fait que les garçons consultent plus et que socialement on évite de consulter pour une fille, ou alors la leucémie semble être une maladie liée à chromosome X.

2- âge :

Les résultats de la répartition des patientes selon les tranches d'âge sont représentés dans la figure 6.

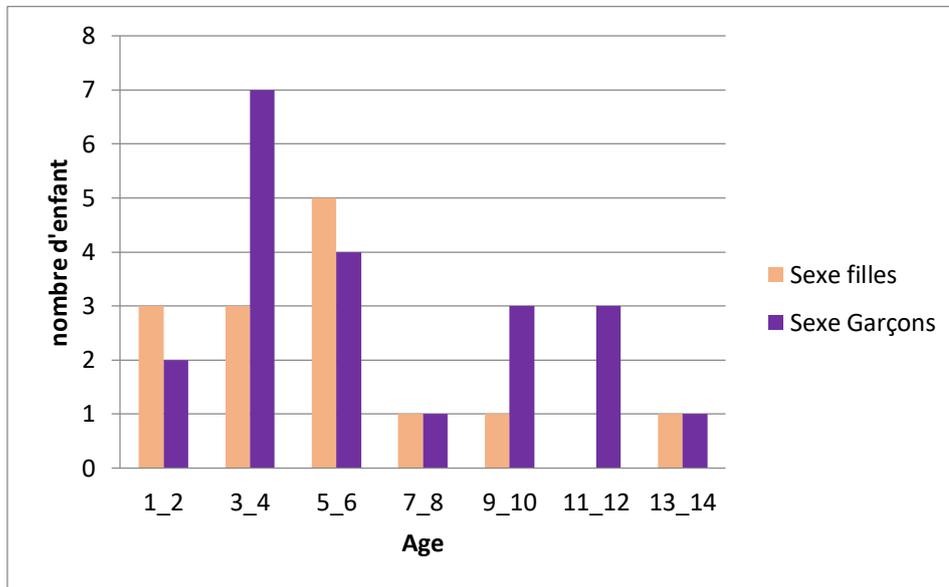


Figure 6 : Distribution des enfants atteints de la leucémie selon classes d'âge et sexe

L'âge de nos patientes varie entre 1 et 14 ans et une seule fille de 11 mois. Le pic de fréquence d'apparition de la leucémie aigüe est la tranche d'âge 3-4 ans.

Les patients entre l'âge de 1 à 4 ans atteint de leucémie aigüe pourrait être due au fait que pendant sa grossesse la mère a été exposée aux pesticides ou aux radiations, ou encore prise de médicaments à forte dose. Possible aussi qu'elle a été stressée facteur favorisant l'apparition de la leucémie. Enfin en dernier lieu la mutation génétique n'est pas à écarter. Ensuite on remarque des différents tranche d'âge au-delà de 5, les patients atteint de leucémie aigüe peut être au fait que ces patients exposée à des différents facteurs telle que les facteurs environnementaux (eau, zone industrielle, fumeurs, irradiations), ou des facteurs nutritionnelle (colorants, conservateurs, des toxiques), facteurs génétique, ou des conditions de stress.

II- Répartition géographique des enfants leucémiques :

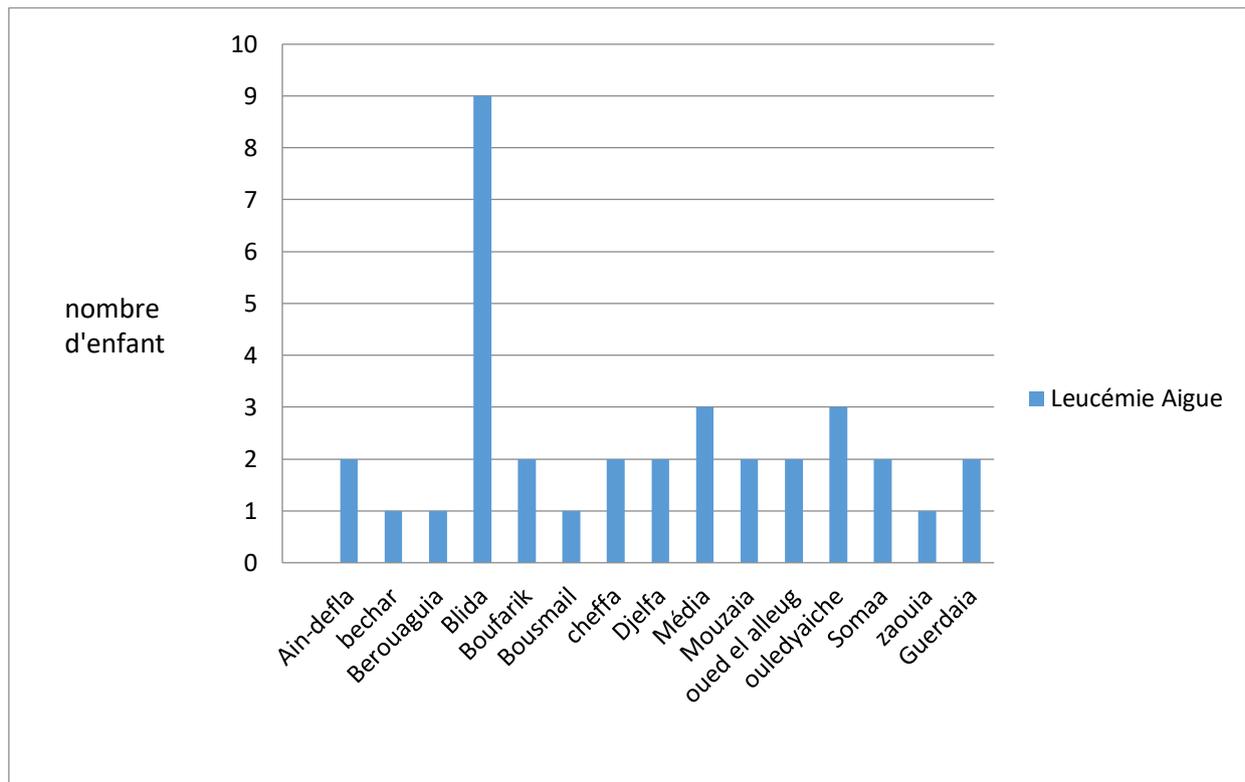


Figure 7 : distribution des patients selon l'habitation.

Dans cette présentation graphique montre un pic des patients qui habitent à la ville du Blida, on remarque par la suite une prévalence dans des différentes villes.

Cette différenciation pourrait être expliquée par la présence des zones industrielles qui entourent une grande partie de Blida, sans oublier le fort trafic de cette ville (présence de benzène, poussière).

Enfin en dernier lieu le risque de la présence des antennes téléphoniques.

III -Distribution de diverses variables par sexe :

La fréquence des enfants prématurés est égale à 0% dans notre étude, probablement n'a pas de relation entre la prématuration et le déclenchement de la leucémie

Tous les patients consultés ils ont été vaccinés à 100 % on dit que la vaccination c'est un facteur de risque, mais dans cette population y a pas des enfants non vaccinés qui sont pas atteints de leucémie aigüe donc on ne peut pas tirer une conclusion par rapport à la vaccination.

En ce qui concerne la consanguinité, nos résultats montrent qu'un pourcentage élevé de nos Patients sont issus d'un mariage non consanguin (91%). Cette fréquence s'explique probablement par l'absence ou la faible influence de la consanguinité dans la survenue d'une leucémie aigüe.

IV - Distribution de type de leucémie :

1-Distribution de type de leucémie selon le sexe:

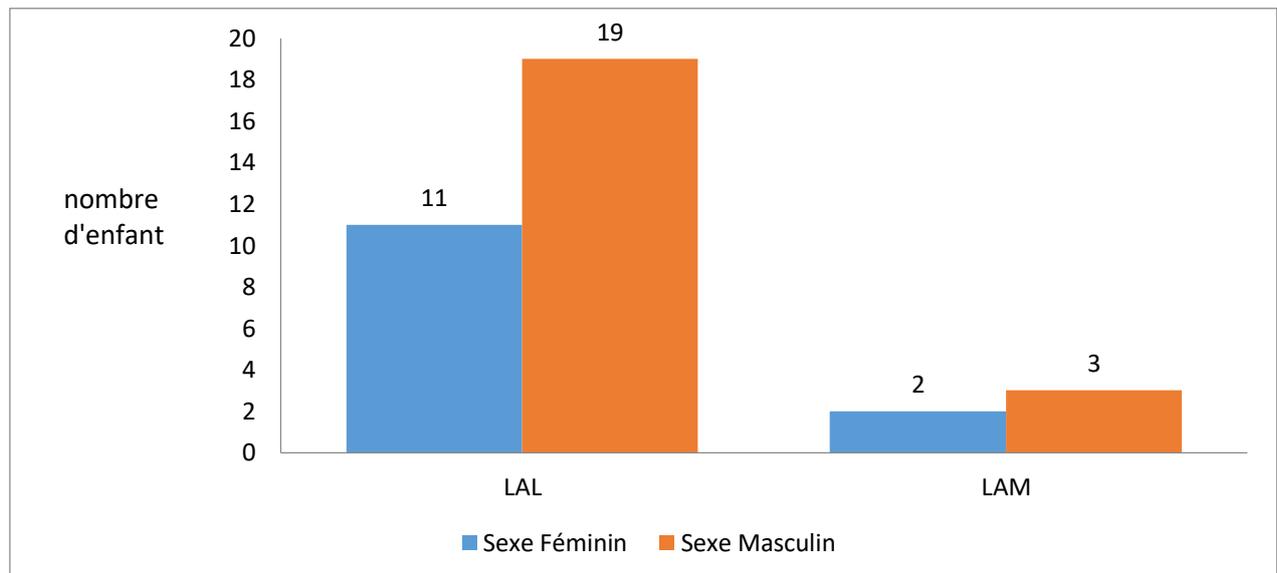


Figure 8 : distribution de type de leucémie selon le sexe

Cette représentation graphique montre un nombre élevé du patient atteint de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL).

2-Distribution de type de leucémie selon les différents sous types :

	Type de leucémie								
	LAL					LAM			
sexe	B	Pré-B	Pré-pré-B	T	Pro-T	M1	M2	M4 eos	M5
Féminin	9	1	0	1	0	0	0	1	1
Masculin	6	4	2	6	1	1	1	1	0
total	15	5	2	7	1	1	1	2	1

Tableau 4 : distribution des patients atteints de leucémie aigüe selon les différents types et les sous types.

Dans ce tableau ci-dessus, les résultats montrent un nombre important de patient atteint de leucémie aigüe lymphoblastique de sous type B (LAL-B).

V- Evolution de la maladie :

Sexe	vivants	rechutes	décès
Féminin	13	0	1
Masculin	14	6	7
total	27	6	8

Tableau 5 : distribution des patients atteints de leucémie aigüe selon l'évolution de la maladie.

Selon les résultats représenté dans le tableau ci-dessus on remarque qu'il y a un nombre important de guérison, et par rapport au rechute il est présent mais seulement pour le sexe masculin donc on pourrait concéder que le sexe masculin un mauvais pronostic. Enfin dans cette étude on a trouvé un petit nombre de décès.

VI- Les facteurs environnementaux et leucémie :

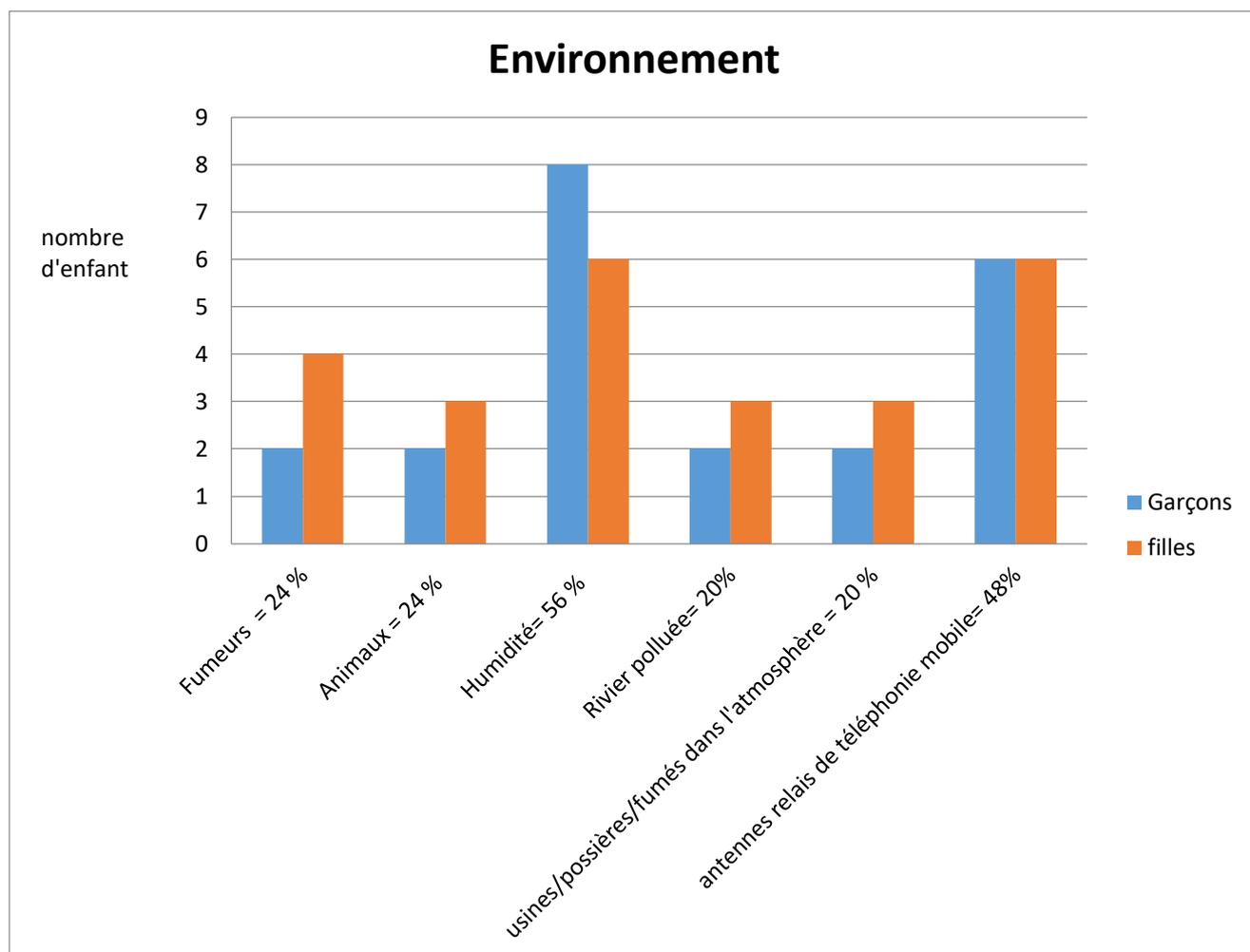


Figure 9 : distribution par facteur environnementaux

En ce qui concerne les facteurs environnemental, nos résultats montrent que le pourcentage en humidité est le plus élevé représente 56%, et une fréquence importante de présence des antennes relais de téléphonie mobile de fréquence de 48%, ensuite des fréquences plus au moins importante des autres facteurs tel que la présence : de fumeurs, animaux représente la fréquence de 20 % et les usines, poussière, Rivier polluée représente la fréquence de 20 %.

Ces facteurs pourrait être des facteurs déclenchent la leucémie à cause des ondes électromagnétiques, la pollution de l'environnement (la poussière, l'humidité, l'eau pollué,) et aussi pourrait être dû à la présence de certain composant tel que le benzène et le fumé de cigarette.

VII- les facteurs alimentaires :

alimentation	Garçons	filles	total	Pourcentage (%)
Lait , produit lactés	10	9	19	76
Chips	8	6	14	56
Limonades, sodas	7	8	15	60
Autres (pipete de tournesol et sucrerie)	3	2	5	20

Tableau 4 : distribution des patients atteints de leucémie aigüe selon le type d'alimentation

Dans le tableau si dessus montre des fréquences élevées de l'aliment reçus par les enfants atteints de leucémie telle que le lait représente 76 %, ensuite limonade et sodas représente 60 % puis les chips représentent 56 % de l'alimentation et une faible fréquence en sucrerie et pépite de tournesol représente 20 %.

Ces alimentations pourrait être la cause de cette maladie multifactorielle suit à leur composition : les conservateurs, les colorants, les additives, le plastique et les boites en cartons peut être des produits cancérigènes.

VIII- Distribution selon les facteurs cytogénétique provoquant la leucémie :

Facteurs cytogénétique	Garçons Pos/ Nég	Filles Pos/ Nég	Total Positifs	Total Général
Trisomie 21	2 / 19	0 / 14	2 (5, 71 %)	35
Philadelphie	1/ 20	1/13	2 (5, 71%)	35

Tableau 5 : distribution des patients atteints de leucémie aigüe selon les facteurs cytogénétique.

Dans nos études on a trouvé deux facteurs cytogénétique qui sont : la trisomie 21 et le chromosome de Philadelphie.

La trisomie 21 présente chez deux enfants atteints de la leucémie aigüe ce qui pourrait être la cause qui a déclenché cette pathologie.

IX- Nature des patients atteints la leucémie aigue :

l'enfant est (ou a été) plutôt	LAL, LAM	Pourcentage (%)
calme	23	65,74
stressé	12	34,29

Tableau 6 : distribution des patients atteints de leucémie aigüe selon la nature psychologique.

Dans ce tableau ci-dessus notre résultat montre la présence des enfants stressé qui représente la fréquence 34,29 %.

Possible que ces enfants a été stressée facteur favorisant l'apparition de la leucémie.

2/ discussion :

L'analyse et la comparaison des résultats de notre étude avec les données de la littérature, permettent de faire certains commentaires.

En prenant le sexe comme un facteur pronostique, dans notre travail, il Ya une Prédominance masculine avec un sexe ratio 1,5, nos résultats sont compatibles à l'étude faite en France. [23]

La cause qui explique la prévalence de leucémie chez les garçons plus que les filles est le déficit en Zfx qui est situé sur le chromosome Xp22.1 et code pour une protéine à doigts de zinc qui joue un rôle de facteur de transcription qui contrôle l'auto-renouvellement des cellules souches embryonnaire et hématopoïétique et participe de divers cancers (leucémie). [24]

Au vue de la littérature :

Les réarrangements de cette région 11q23 sont identifiés dans 70% des LAL de l'enfant de moins de 1 an. [25]

Exposition aux teintures de cheveux :

L'utilisation professionnelle maternelle de teintures de cheveux lors de la grossesse était significativement liée aux LA. [26]

Exposition aux pesticides :

L'exposition professionnelle aux pesticides lors de la grossesse de la mère au pesticide montre Une association positive et significative chez les enfants de moins de 5 ans pour les LAL. L'utilisation maternelle domestique de pesticides, était associée au risque de LA. Chez les enfants de moins de 5 ans, les effectifs étaient faibles, mais l'association observée avec l'exposition professionnelle aux pesticides semblait limitée aux enfants dont les mères avaient également utilisé des pesticides à domicile. [26]

Tabagisme:

La fumée de cigarette contient plusieurs composés : benzène, Oxydes d'azote (NOx), Nicotine

Certaine étude montre une relation avec le tabagisme de la mère durant sa grossesse et le risque porte sur la survenue de leucémie. [27]

Il y a aussi un lien entre ce cancer et l'exposition de la mère à la fumée secondaire durant la grossesse. Le risque associé à la fumée de cigarette semble plus élevé dans les cas de LAL infantile. L'exposition à la fumée de tabac provoque des suppressions de gènes chez les enfants, ce qui favorise l'apparition de leucémie.

Les chercheurs ont en effet découvert que les enfants atteints de LAL exposés à la fumée de tabac ont perdu certains gènes responsables du contrôle du cycle cellulaire et jouant un rôle dans l'immunité. Ces délétions de gènes expliqueraient pourquoi les cellules de ces

enfants se multiplient à une vitesse folle et envahissent leur moelle osseuse sans que le système immunitaire ne puisse freiner, voire arrêter, le phénomène. [28]

Habitation à proximité des polluants :

Les émissions des véhicules automobiles, contribuent à la pollution de l'air, dont différents composants sont des cancérogènes du groupe 1 : gaz d'échappement des véhicules diesel, benzo(a)pyrène, benzène (Ses cibles principales chez l'Homme sont les systèmes hématopoïétique et immunitaire) et 1,3-butadiène. Ces deux derniers sont connus pour leur lien causal avec la leucémie myéloblastique de l'adulte dans le cadre d'expositions professionnelles. Les concentrations en polluants des émissions du trafic automobile sont très importantes à proximité immédiate des routes, et diminuent graduellement en s'éloignant, pour se disperser au-delà de 500 mètres. [29]

Exposition au benzène (trafic routier, pollution industrielle) :

L'exposition au benzène et à ses métabolites augmente le risque d'attente la leucémie. les métabolites du benzène pouvaient nuire au transport de la chaîne électronique et à la fonction mitochondriale (3 eme Conférence OMS sur la santé des enfants et l'environnement, 7-10 juin 2009). Par conséquent, sont mis l'hypothèse que des altérations de la masse mitochondriale et de l'ADN mitochondrial (ADNmt) pourraient se produire dans les cellules de la moelle osseuse et les cellules leucémiques après une exposition au benzène afin de compenser les mitochondries endommagées. [30]

Antenne relais de téléphonie mobile :

Les rayonnements ionisants provoquent des dépôts d'énergie au sein de la structure moléculaire de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Malgré des mécanismes de réparation efficaces, certains dommages peuvent subsister et entraîner l'apparition d'aberrations chromosomiques observables au sein des lymphocytes sanguins lors de la division cellulaire (métaphase). [31]

Facteur cytogénétique:

Trisomie 21 :

Il existe de plus en plus de preuves cliniques indiquant que les patients atteints de trisomie 21 présentent également une incidence élevée de leucémie, mais les mécanismes sous-jacents restent à découvrir. L'élucidation de ces mécanismes a été entravée par les difficultés rencontrées pour isoler et développer suffisamment de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients. Les ARN circulaires (ARNc) constituent un

nouveau type d'ARN endogène non codant qui jouerait un rôle important dans les processus biologiques et pathologiques. [32]

Chromosome Philadelphie :

Le gène de fusion BCR-ABL, aussi appelé gène de Philadelphie ou chromosome Ph1, est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. La translocation t(9;22)(q34;q11) transpose un segment de l'oncogène ABL situé en position 9q34, à la place d'un segment du gène BCR situé en position 22q11, créant ainsi un gène hybride BCR-ABL.

Le gène de fusion BCR-ABL code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée. Cela est dû à l'absence de domaines responsables de l'auto-inhibition de la kinase, combinée à la présence de domaines responsables de l'auto-activation. La protéine BCRABL est active de manière constitutive entraînant ainsi l'activation de divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire. Ainsi, par l'activation directe ou indirecte de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, le chromosome Ph1 confère aux cellules un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales. [33]

Vaccination :

Travaux présentés en avril 2002 à la réunion de l'American Association for Cancer Research faisait état d'un lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la leucémie aiguë lymphocytaire. Les enquêteurs pensaient que le thiomersal pouvait être en cause car ses effets sont plus probables à doses répétées. Les travaux n'indiquent un lien qu'entre le thiomersal contenu dans le vaccin anti-hépatite B et la leucémie. [34]

Sous conditions de stress :

La myéloperoxydase (MPO) est une enzyme lysosomiale exprimée dans la moelle osseuse. Elle active les carcinogènes présents dans la fumée de cigarette tels que le benzo[a]pyrène et les amines aromatiques, transforme les solvants organiques en métabolites hautement réactifs et contribue au stress oxydant en catalysant la formation de radicaux libres. Une transition A vers G à la position - 463 de la région promotrice du gène *MPO* serait responsable de la variation de l'expression de l'enzyme pour laquelle il code, en abolissant le site de liaison du facteur de transcription SP1. D'ailleurs, un lien de cause à effet a été démontré entre un niveau élevé de transcription de MPO et le risque de leucémie et de cancer du poumon chez l'adulte. [35]

Au moment de notre étude on n'a pas trouvé de littérature qui argumente ou qui incrimine le mode d'alimentation et son influence sur l'atteinte de la leucémie aigüe chez les enfants.

Analyse des arbres généalogique

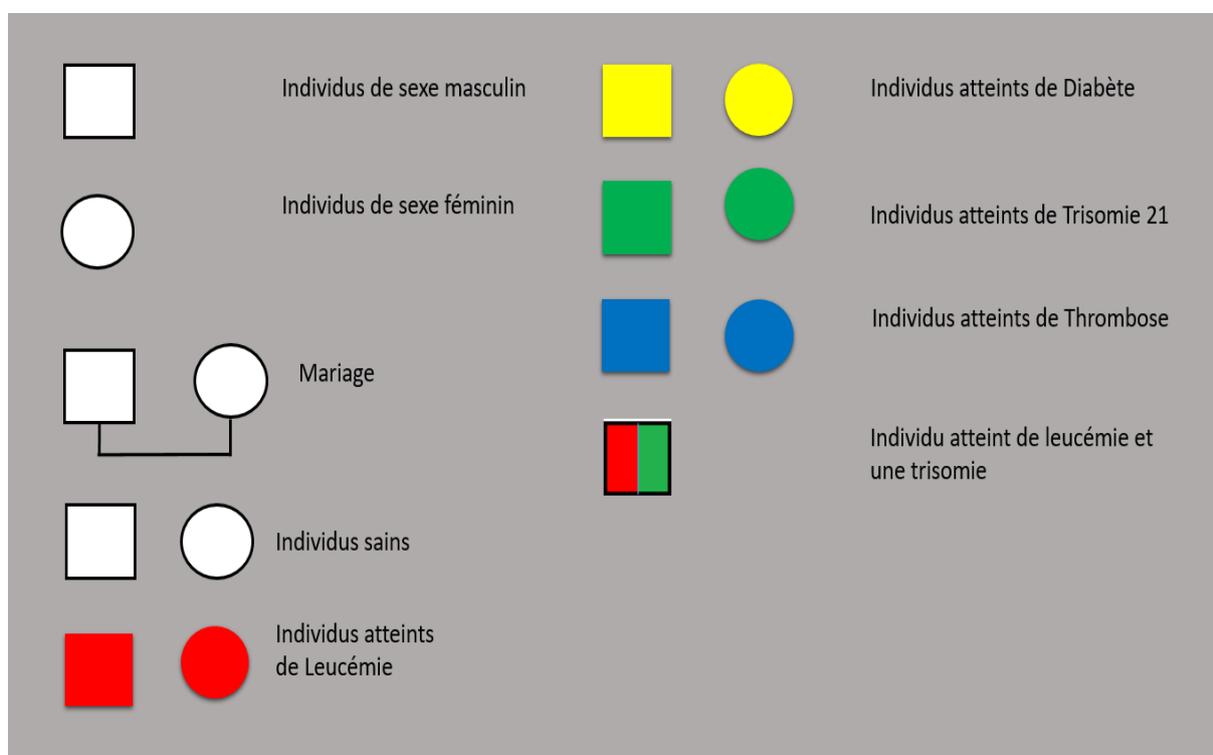


Figure 10 : la légende des symboles des arbres généalogique

I – interprétation :

Famille 01 :

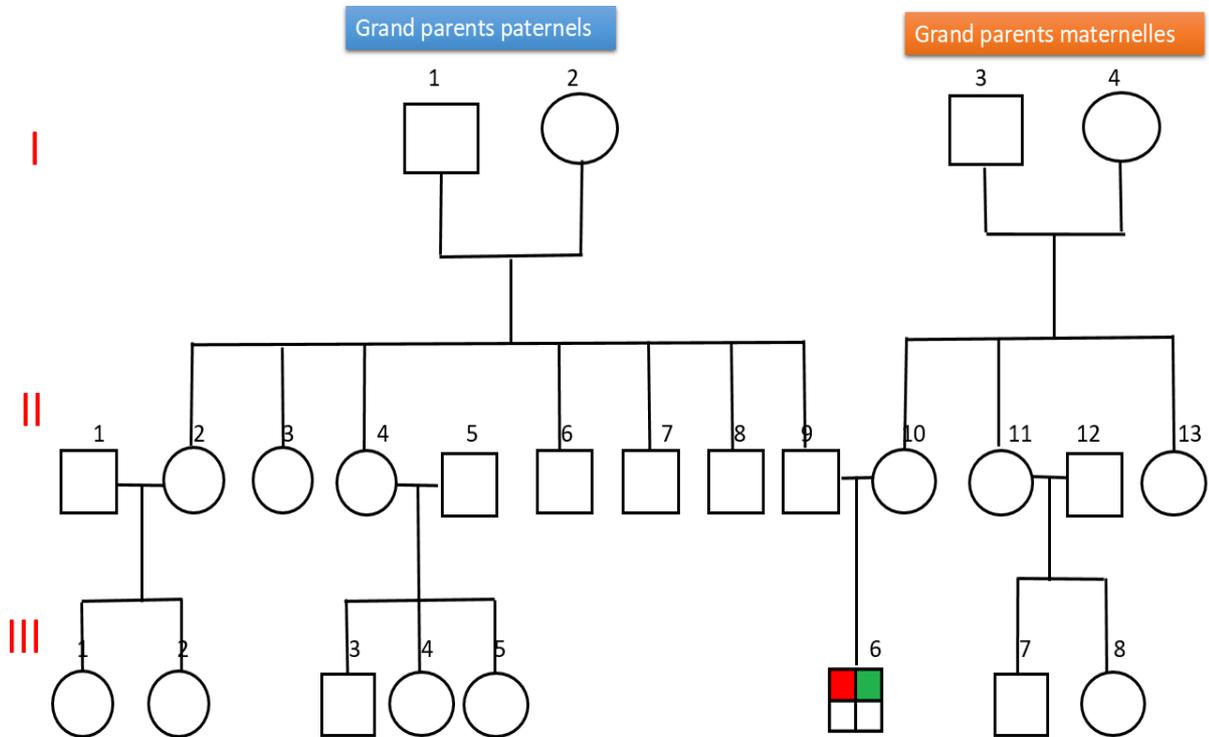


Figure 11 : l'arbre généalogique de la première famille

III. Enquête familiale

L'étude d'arbres généalogiques de quelques cas qui nous paraissaient intéressants pour essayer d'apporter une petite contribution dans l'étude de la leucémie chez les enfants. Pour élucider cette étude de cas, nous avons pris un patient dans chaque familles étudiées qui sont au nombre de cinq (5).

- ❖ **famille 01** : l'individu 6 de la troisième génération (III. 6) patient de sexe masculin, âgé de 3 ans , qui présente une leucémie aigue lymphoblastique avec un syndrome de down(trisomie 21) .

Dans la famille de ce patient, ses parents et ses grands-parents, n'ont pas de leucémie. Ce patient qui présente une trisomie 21 ne semble pas être un fait héréditaire dans la mesure où on ne la trouve pas dans cette famille. Donc il semblerait qu'une néo-mutation s'est produite dans les cellules sexuelles des parents suite à leur exposition aux facteurs environnementaux. Mais on ne peut écarter le fait du syndrome de down qui a peut être augmenté le risque de développement de la leucémie. Au regard de l'arbre généalogique aucun lien entre la leucémie de l'enfant et son origine héréditaire n'est apparente. Donc le facteur héréditaire ne semble pas être le facteur déclenchant de la leucémie chez l'enfant du moins chez ce patient.

Famille 02 :

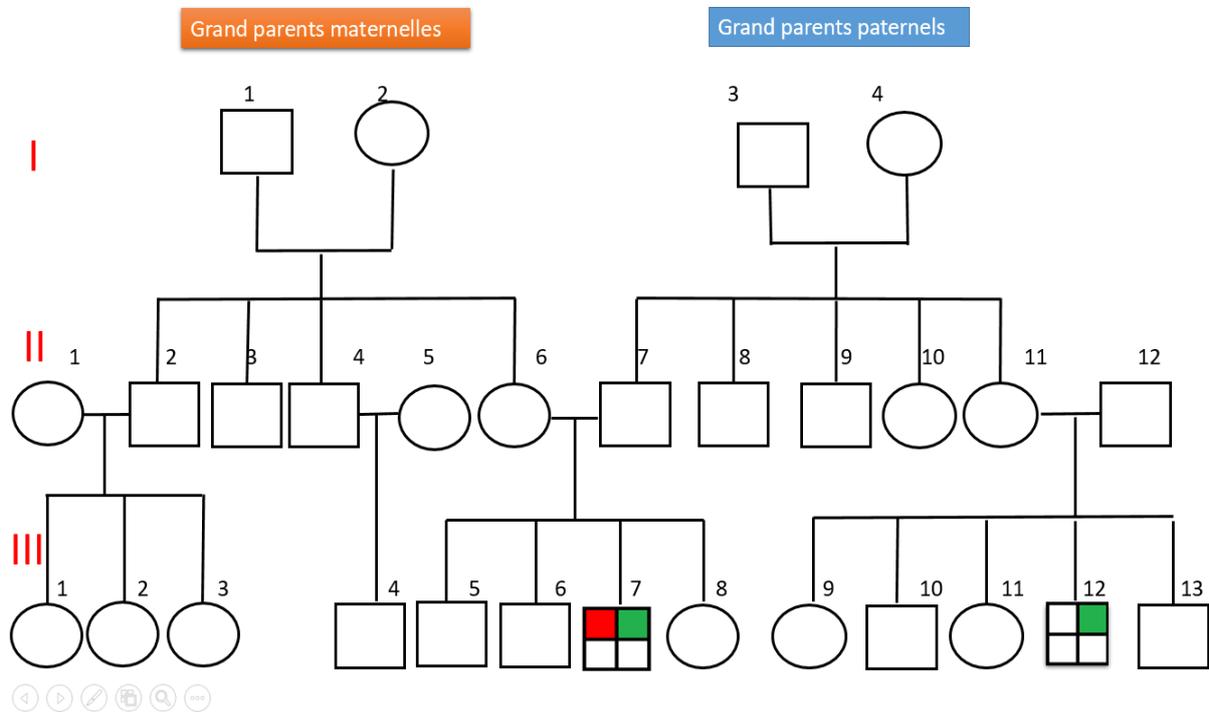


Figure 12 : l'arbre généalogique de la deuxième famille

- ❖ La famille 2 : l'individu 7 de la troisième (III.7) patient de sexe masculin, âgé de 4 ans, présentant une leucémie aigue lymphoblastique avec un syndrome de down (Trisomie 21).

Par rapport à ce patient, aucun des parents et aucun des enfants de la fratrie n'est atteint de leucémie. Par contre on retrouve le syndrome de down dans la famille paternelle notamment son cousin III.12 ce qui pourrait nous laisser penser que le syndrome de down pourrait être à l'origine comme facteur déclenchant de la leucémie. Pour cette famille, une origine héréditaire de la leucémie est donc possible.

Famille 03 :

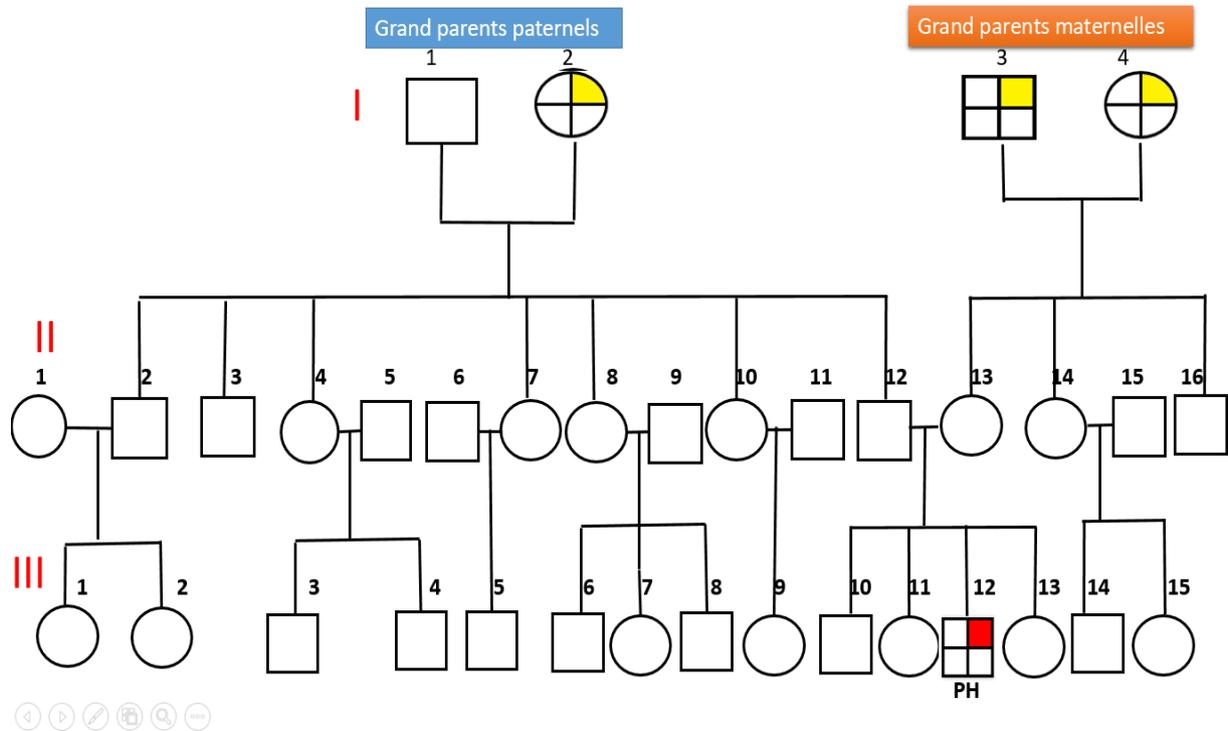


Figure 13 : l'arbre généalogique de la troisième famille

- ❖ La famille 3 : l'individu 12 de la troisième génération (III.12) patient de sexe masculin, âgé de 12 ans présentant une leucémie aigue lymphoblastique avec chromosome de Philadelphie.

Dans la famille de ce patient, aucun de ses parents ni même sa fratrie ne présente cette atteinte. La présence du chromosome de Philadelphie chez ce patient semble un cas rare car ce dernier est *plus fréquent chez l'adulte au-delà de 60 ans*. Il paraît suite à nos investigations qu'une exposition chronique au benzène et/ou aux radiations ionisantes a peut-être provoqué une translocation aboutissant au chromosome de Philadelphie qui est à l'origine de de leucémie.

Famille 04 :

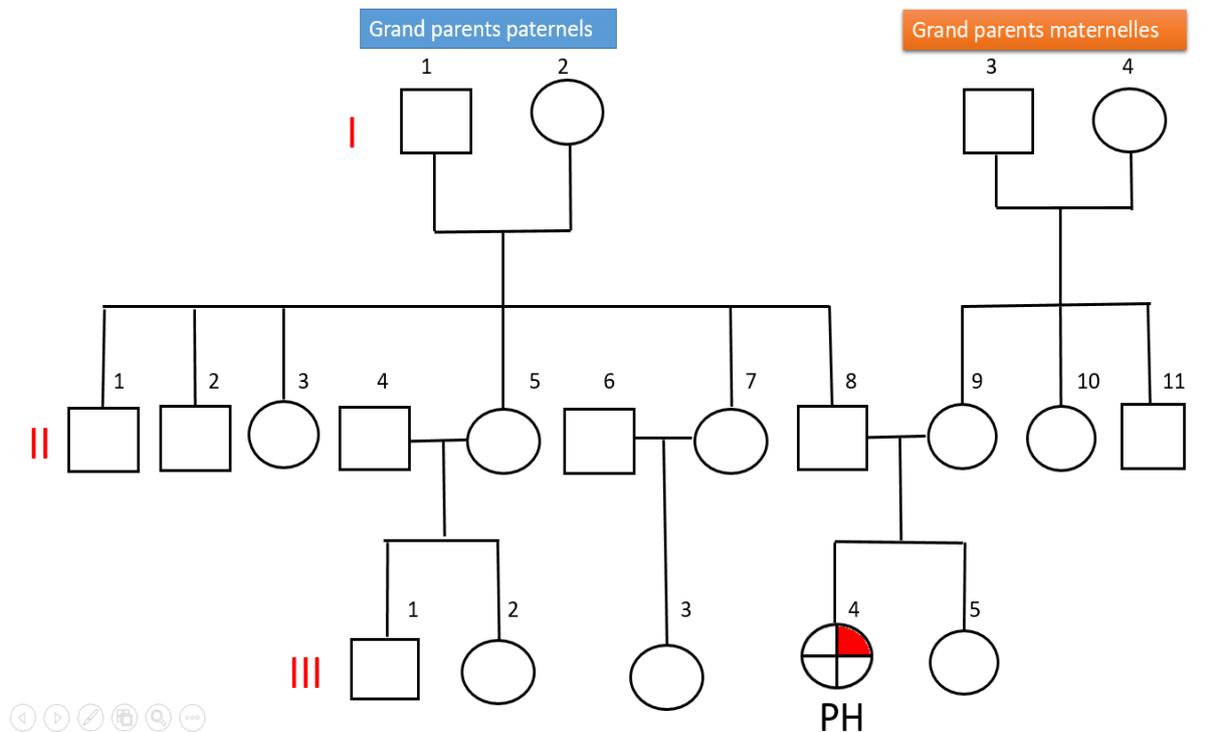


Figure 14 : l'arbre généalogique de la quatrième famille

- ❖ la famille 4 : l'individu 4 de la troisième génération (III.4) patient âgé de 2 ans de sexe féminin présente une leucémie lymphoblastique aigue liée avec un chromosome de Philadelphie .

Dans la famille de ce patient , ces parent et sa fratrie ne présente cette atteinte. Il semblerait que c'est une mutation de novo causée par des facteurs externes, comme l'exposition chronique à des antennes relais de téléphonie mobile. Pour ce patient, au vu de l'arbre généalogique rien ne nous permet de déduire l'origine héréditaire de la leucémie.

Famille 05 :

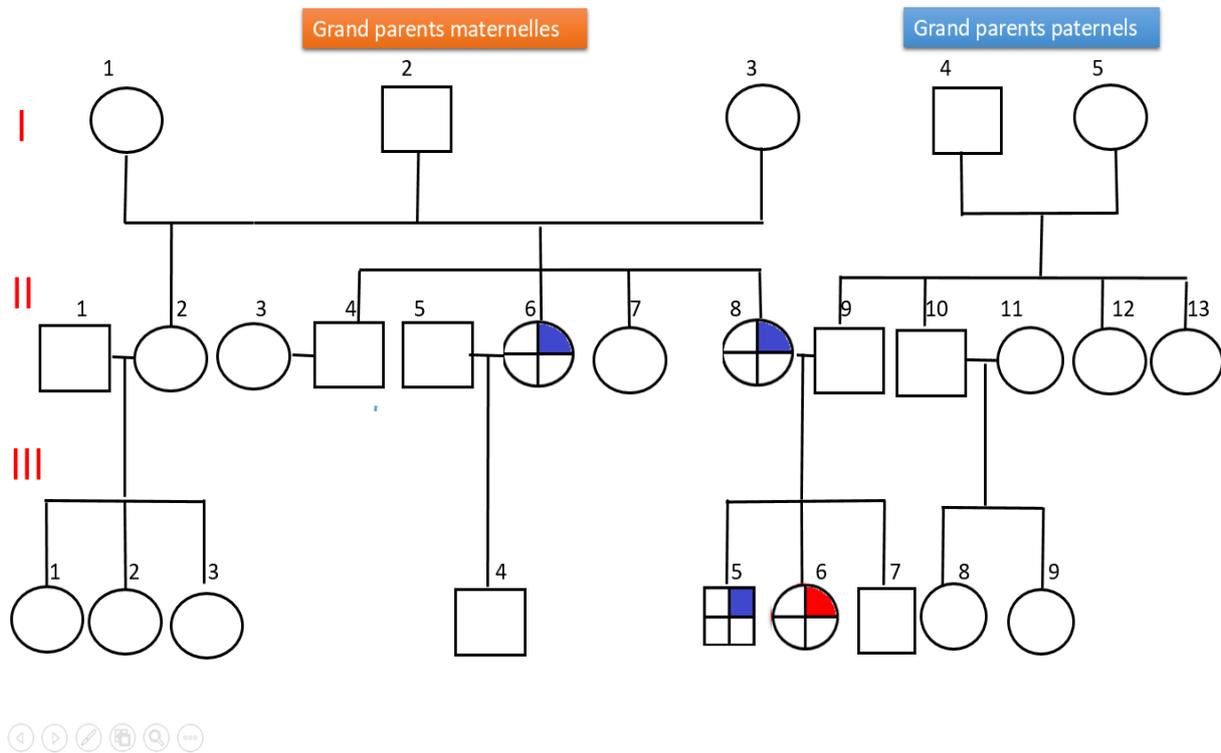


Figure 15 : l'arbre généalogique de la cinquième famille

- ❖ la famille 5, l'individu 6 de la troisième génération (III 6) :le patient de sexe féminin âgé de 9 ans , présente une leucémie aigue myéloïde avec un syndrome de down .

Dans la famille de ce patient les parents et les grands -parents, n'ont pas de leucémie. Cependant le frère de ce patient, sa mère (II.8) et sa tante côté maternelle (II.6) présentent une thrombose qui est une perturbation de facteur V situé sur le chromosome 1. Apparemment la phlébite semble avoir lien avec la leucémie.

II-Discussion

Lorsqu'on parle des anomalies génétiques de la leucémie, on parle de défauts apparaissant au cours de la vie lors de la copie de l'ADN des cellules de la moelle. Il s'agit donc de défauts n'intéressant qu'une sous-population de cellules malades et qui ne sera retrouvée dans aucune autre cellule du corps. Comme ces anomalies génétiques ne concernent qu'un tissu spécifique, **elles ne sont pas transmissibles aux enfants des patients [36]**.

Selon les chercheurs : la présence d'une forme singulière du gène PRDM9 dans les cellules sexuelles des parents, c'est-à-dire les spermatozoïdes et les ovules, qui peut se transmettre à leur enfant lors de la fécondation. Si celui-ci hérite du gène muté, il aura alors plus de risques de développer une LAL, selon les résultats obtenus après analyse du patrimoine génétique de familles concernées par cette maladie. Les chercheurs précisent toutefois que la transmission héréditaire de cette mutation ne suffit pas, à elle seule, à provoquer l'apparition de cellules cancéreuses chez l'enfant. En effet le développement de la leucémie requiert « la présence d'autres mutations génétiques ou de facteurs environnementaux [37].

Famille n°1 et n°2 :

Pour résumer on a 2 garçons âgé de 3 et 4 ans présentent une leucémie aigue lymphoblastique liée à un syndrome de down, dans ce cas on a supposé que la trisomie 21 est le facteur déclenchant la LAL chez cet enfant. D'après la littérature :

L'individu atteint la trisomie 21 qui est une maladie non héréditaire et qui représente un facteur de risque qui provoque l'apparition de la leucémie mais cette anomalie génétique n'existe pas à la génération précédente et donc peut être une mutation de nouveau, cette pathologie génétique résulte par un accident pendant la méiose et le risque de voir naître un enfant trisomique 21 augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel [38] .

Les enfants ayant une trissomie 21 ont un risque de développer une leucémie aigue 10 à 2 fois supérieur à celui de la population générale ; les enfants trisomique présentent parfois à la naissance des réactions leucémoides transitoires , spontanément résolutive . certains enfants développeront par la suite une véritable leucémie .

Les mécanismes de leucémogénèse dans cette pathologies ne sont pas élucidés [39].

Famille n° 3 :

Dans cet arbre généalogique on a un patient atteint de LAL liée à un chromosome de Philadelphie, on a supposé que la translocation (9,22) de Philadelphie qui a déclenché la leucémie est liée à l'exposition du benzène.

Les expositions à l'essence, aux gaz d'échappement et à la fumée de tabac constituent la principale source d'exposition au benzène de la population générale d'âge pédiatrique. Bien que peu nombreuses, les études publiées suggèrent une augmentation du risque de leucémie à proximité des routes à gros trafic **[40]**.

Le benzène (BZ) est une substance chimique de l'environnement qui provoque des hémopathies malignes. Son hématotoxicité découle de sa bioactivation dans la moelle osseuse en métabolites électrophiles, notamment la 1,4-benzoquinone (BQ), un métabolite hématotoxique majeur du benzène. Bien que les bases moléculaires de la leucémie induite par le benzène mal compris, il a été suggéré que les métabolites du benzène modifient la fonction des topoisomérases II et contribuent ainsi de manière significative à la leucémogénèse. Cependant, plusieurs études indiquent que le benzène et ses métabolites hématotoxiques pourraient également favoriser le processus leucémogène en réagissant avec d'autres cibles et voies. Il est intéressant de noter que des altérations des voies de signalisation cellulaire, telles que Janus kinase (JAK) / transducteur de signal et activateur de transcription (STAT), ont été proposées pour contribuer aux maladies sanguines malignes induites par le benzène **[41]**.

Famille n° 4 :

La patiente présente une LAL d'après l'enquête épidémiologique qui a été faite sur ce patient on a trouvé une station d'antenne téléphonique près de l'habitation de notre patient

Nous n'avons pas actuellement de preuves directes sur la responsabilité des antennes relais dans la survenue de cancer. Le nombre d'antennes relais doit être mis en rapport avec le nombre de personnes exposées. Cinq milliards d'individus sont aujourd'hui exposés aux émissions de radiofréquence. Avec un échantillon de population aussi important, les maladies engendrées devraient être normalement plus nombreuses. Il n'y a pas actuellement de preuves scientifiques qui permettent d'attribuer aux radiofréquences, la genèse de cancers ou de leucémies, y compris chez les enfants **[42]**.

Conclusion :

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

Nous avons mené notre étude sur une population dans les individus sont originaires d'Algérie. notre étude a porté sur les enfants atteints de leucémie aigües, hospitalisés au niveau de service d'oncologie de CHU de Blida, pour étudier les facteurs de risque dans l'apparition de cette maladie.

Nous avons montré :

Qu'elle touche aussi bien les garçons plus que les filles (60% et 40%) ;

Que les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) sont plus fréquentes que les leucémies aigües myéloblastique (LAM) (85,71% pour 14,28%) ;

Que les malades les plus touchés ont un âge plus de 3 ans.

Que les adultes les plus touchés ont un âge entre 3 ans et 4 ans.

Conclusion perspective :

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

Les facteurs cytogénétiques pouvant être les facteurs déclenchant la leucémie aigüe chez l'enfant.

Les facteurs environnementaux pouvant également être considéré comme des facteurs de risque qui le cause le cancer du sang chez les enfants.

Par ailleurs le taux élevé de la leucémie à Blida ces dernières années est semblablement du à un changement épidémiologique qui est encore non connu.

Références bibliographique :

1/ROBERT G. HAWLEY ET AL . 2008. Hematopoietic Stem Cells. Methods Enzymol.pmc

2/M. Gauthier Decool, 2016. Apport de la cytogénétique moléculaire dans la prise en charge des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de l'enfant et de l'adulte jeune, thèse en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Lille 2 Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 116page

3/ Leucémies. Pesticides – Effets sur la santé. Analyse. PDF. Disponible sur le site <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=71>

4/ Dr Alain TREBUCQ et le Dr François LEFRERE, janvier 2005 . Les leucémies, ligue contre le cancer .praticien hospitalier en hématologie (Service Hématologie : Hôpital Necker, Paris) – Mise à jour Mai 2008 : Dr Marise WEIL,Dr Bruno AUDHUY, Dr Henri BASTIEN.

5/Gs.2008. les syndrome myéloprolifératifs chronique . pdf .15 pages.

6/ Jean-Claude et al. Mécanismes de l'action oncogénique de Ber-Ab/ dans la leucémie myéloïde chronique. Département d'hématologie et oncologie médicale, CHU La Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France. médecine/sciences 1995 ; 11 : 1669-78 .

7/ Virginie HENRY, **2017** ,Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. HAS / Service évaluation des actes professionnels .

8/la leucémie myéloïde chronique, pdf. Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009

9/Dr Alain TREBUCQ et le Dr François LEFRERE, praticien hospitalier en hématologie (Service Hématologie : Hôpital Necker, Paris) – Janvier 2005 Mise à jour Mai 2008 : Dr Marise WEIL, Dr Bruno AUDHUY, Dr Henri BASTIE. La Ligue contre le cancer

10/ Ralf Küppers, et al, 11 novembre 1999, CELLULAR ORIGIN OF HUMAN B-CELL

LYMPHOMAS, Mechanisms of Disease , The New England Journal of Medicine .

11/ Ulf Klein et al ,2001 , Gene Expression Profiling of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Reveals a Homogeneous Phenotype Related to Memory B Cells , Institute for Cancer Genetics, the Departments of Pathology and Genetics & Development, Columbia University, New York. 14 pages.

12/ F Boissard , C Laurent , GG Ramsay , 3 A Quillet-Mary , 1 J-J Fournié , 1 M Poupot ,4, * et L Ysebaert, Des cellules de type infirmière ont un impact sur la progression de la maladie dans la leucémie lymphoïde chronique. BLOOD CANCER JOURNAL. Publié en ligne le 15 janv. 2016 doi: [10.1038 / bcj.2015.108](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.108) . disponible

13/Frédéric Boissard. Bases moléculaires de l'interaction entre cellules B de leucémie lymphoïde chronique et nurse like cells : nouveaux rationnels pour de nouveaux traitements dans la leucémie lymphoïde chronique. Thèse de doctorat.

Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2015. Français. 216 pages.

14/ Gordon J. Piller, A, Great W. 2001. Historical Review LEUKAEMIA ± A BRIEF HISTORICAL REVIEW FROM ANCIENT TIMES TO 1950 British Journal of Haematology.

15/ Mme. benjelloun salma. le diagnostic clinique et biologique des leucemies aigues (a propos de 53 cas). thèse de doctorat en medecine. 26/10/2011. universite sidi mohammed ben abdellah faculte de medecine et de pharmacie fes . 213 pages.

16/ info cancer. les leucémie aigues lymphoblastique lal. mise a jour le 12 décembre 2018 disponible sur le site <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/64-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/classification-oms-2008-des-maladies-hematologiques-malignes/62-classification-oms-des-leucemies-aigues-myeloides>

17/Leucémie aigue_lymphoblastique.pdf. Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009).

18/Benaisti F/Z, 2016. Caractérisation épidimio- génétique de la population de Tlemcen par la leucémie aigüe, Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en génétique des populations, UNIVERSITE ABO BEKR BELKAID TLEMCCEN Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers ,83 page

19/. M. Sara Jebbari, 2018. Les caractéristiques immunophénotypique des leucémies aigue lymphoblastique, Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Université Mohammed V de Rabat Faculté de médecine et de pharmacie, 183 pages.

20. BOUIDEGHAGHEN.S, et TEGHBIT.L.2018. Aspect épidémiologique des Leucémies Lymphoïdes Chroniques à Bejaia, Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention d'un doctorat en médecine générale, Université Abderrahmane Mira Bejaia Faculté de médecine, centre hospitalo-universitaire unité Frantz-Fanon, 88 pages

21/ MESSAOUDI.N, 2016. Leucémie Myéloïde Chronique chez l'adulte Etude rétrospective sur 69 cas au CHU Bejaia, Mémoire de fin de cycle En vue d'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Université Abderrahmane Mira Bejaia Faculté de médecine, 99 pages.

22/Dr med. Karin Huwiler et al. Les leucémies de l'adulte, Un guide de la Ligue contre le cancer pour les personnes touchées et leurs proches, 76 pages

23/ Pr André Baruchel, février 2014. Les leucémies de l'enfant, 42 pages.

24/Blood 2018, Activité De Pro-Leucémie Liée à La Protéine De Doigt De Zinc Présente Une Activité De WNT3 Dans Des Cellules Souches / Progéniteurs De Leucémie Myéloïde Chronique.

25/médecine/sciences 1998. Détection à la naissance de réarrangements chromosomiques caractéristiques d'hémopathies survenant au cours de la première année de vie.

26/ Alicia Amigou, mars 2014. Etude des facteurs de risque des leucémies de l'enfant, 173 pages.

27- P. Le Roux, juillet-aout 2001 Le tabagisme passif in utero : ses effets, 4 pages.

28/ Anne-laure lebrun (09.04.2017). Leucémie : le tabagisme passif augmente les risques pour l'enfant.

29/ Andrea LASSERRE, novembre 2015. Institut national du cancer - Département prévention, Pôle santé publique et soins - Boulogne-Billancourt – France. Risque de leucémie chez l'enfant résidant à proximité des routes à fort trafic, 5 pages.

30/ Blood 2009. Increased mitochondrial mass and copy number of mitochondrial DNA are biomarkers of benzene exposure in hematopoietic tissues and leukemia cells.

31/ D. Lausier (2008). Les études épidémiologie des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte : revue critique, 202 pages.

32/ Blood 2018. Étude de la pathogenèse du syndrome de Down sujet à la leucémie à l'aide de CSPi provenant de patients atteints de trisomie 21.

33/Haute Autorité de santé Novembre 2017. Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës, 50 pages.

34/Le GACVS, 20 et 21 juin 2002. à Genève (Suisse) Relevé épidémiologique hebdomadaire,16 pages.

35/Daniel Sinnett et al, 2007. La leucémie de l'enfant Une maladie génétique, MEDECINE/SCIENCES,7 pages.

36/ Dr Laurent Plawny .2016. Les leucémies . Hémato-oncologue . infocancer 86. pdf . disponible sur le site suivant

<http://www.cancer.lu/sites/cancer/files/files/IC86%20LesLeucemies%281%29.pdf>

37/ *J. Hussin et al.* 18 janvier 2013 Leucémie de l'enfant : une prédisposition héréditaire décelée. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. CHU SAINT –JUSTINE DE Montréal (canada) .

38/ Thérèse Landry octobre 1997. Trisomie 21 étude de consanguinité et d'apparentement, mémoire présenté à l'université Laval, 101 pages.

39/ Chantal Kalifa et al .2008. cancers de l'enfant . Médecine –Sciences, Flammarion. Pédiatrie . 378 pages

40/ Savitz et Feingold, 1989 ; Nordlinder et coll., 1997 ; Feychting et coll., 1998 ; Jarvholm et coll., 2000 ; Pearson et coll., 2000 ; Crosignani et coll., 2004 ; Reynolds et coll., 2004 ; Visser et coll., 2004). Facteurs de risque chez l'enfant . Cancer et environnement .

41/Duval R et al .27 juin 2019 . Benzoquinone, a leukemogenic metabolite of benzene, catalytically inhibits the protein tyrosine phosphatase PTPN2 and alters STAT1 signaling. journal Biol Chem. NCBI

42/ **Dr Catherine Begnis, 2011, médecin généraliste - membre de l'ASEF, et du Pr. Jean-François Lacronique, professeur de santé publique.** Les antennes relais augmentent-elles le risque de cancer ? .*France.tv* Les antennes relais augmentent-elles le risque de cancer ?

