

République Algérienne Démocratique Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Blida-1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie et physiologie cellulaire

Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du Diplôme de Master
Option : Biochimie



Sous le thème :

*Étude de la variation des paramètres biochimiques
et hématologiques avant et après la chimiothérapie
chez des patients atteints de leucémie aiguë*

Date de soutenance : le 24-09-2020

Présenté par :

- *M^{lle} Kourdali Hayet*
- *M^{lle} Hadroug Sarah*
- *M^{lle} Attouche Manel*

Devant le Jury :

<i>Président :</i>	<i>Bouhekouk.C.</i>	<i>Maître assistant classe B</i>	<i>USDB1</i>
<i>Examinatrice :</i>	<i>Belkhiter.S.</i>	<i>Maître assistant classe A</i>	<i>USDB1</i>
<i>Promotrice :</i>	<i>Louerrad. Y.</i>	<i>Maître de conférences classe B</i>	<i>USDB1</i>

2019-2020

Remerciements

*Nous adressons nos vifs remerciements au Dr **Bouchekouk .C** ; maître assistant classe B à l'université de Blida -1-, faculté de sciences de la nature et de la vie ; qui a eu la bonté d'accepter d'être président de ce jury. Assurée de l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez croire en notre éternel respect et notre sincère gratitude.*

*Nos remerciements à Madame **Belkhitir.S**; maître assistant classe A à l'université de Blida -1-, faculté de sciences de la nature et de la vie, pour l'honneur quelle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail et de l'enrichir de ses éminentes compétences scientifiques dont son enseignement et sa passion resteront des exemples pour nous, veuillez accepter ce travail, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*

*On remercie tout particulièrement notre promotrice **Dr. Louerrad.Y** ; maître de conférence classe B à l'université de Blida -1-, faculté de sciences de la nature et de la vie ; pour la confiance quelle nous accordée en acceptant d'encadrer ce travail. Nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience, ses encouragements, sa sympathie et sa disponibilité à tout moment. Ses conseils et ses commentaires, ses corrections et ses qualités scientifiques ont été très précieux pour mener à bien ce travail. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer notre respect et notre reconnaissance.*

On remercie également :

Tous les patients qui ont accepté de participer à cette étude.

Le staff hospitalier qui a contribué à la réalisation de cette étude. On pense plus particulièrement à :

Madame Larbaoui chef de service d'hématologie, et à tous les membres de son équipe pour leur grande disponibilité, CHU Frantz Fanon, Blida.

Dr Semlil, médecin hématologue pour leur aide, sa disponibilité et ses encouragements.

Ce travail est le résultat d'une collaboration avec Le centre de transfusion sanguine (CTS) Feroudja, Blida. On tient à remercier toute l'équipe et les techniciens supérieurs de laboratoire pour nous avoir permis de réaliser la majeure partie expérimentale et pour nous avoir conseillé et guidé avec bienveillance.

On remercie tous ceux qui par leurs encouragements, leur aide, leurs conseils ou leurs critiques, ont contribué à la réalisation de ce travail.

A toutes et à tous, un grand merci

Dédicace

A ma très chère mère Hassina

Affable, honorable, aimable :

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher papa Rabah

Ce travail est dédié à mon père paix a son âme, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

A ma très chère sœur et mon cher frère

Sérine, Abderrahmane

À mes chères amies

Widad, Hayet, Manel, Sihem, Assia, Raouia

*A toute ma famille et A toute personne qui m'a aidée de
proche ou de loin le long de mon cursus*

Sarah

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

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

Aussi, c'est tout simplement que...

*A mes parents Zahia et Mohamed, les êtres les plus chers à mon cœur,
qui sans leur encouragements et soutien je n\être là où j'en suis, 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, merci énormément.*

A mes très chers frères et ma très chère sœur :

Ismail, Sidali, Berkane, Sarah et leurs petites familles

Que dieu les protège pour moi

A mes chères amies

Saïda, Halima, Manel Yasmine, Sarah et Manel

A toute la famille KOURDALI

A tous mes collègues de travail « CTS »

A tous ceux qui me sont chères

A tout ceux ou celles qui ont croisé mon chemin

Hayet

Dédicaces

A mes très chers parents

Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'Amour, d'affection et de bonheur, qui mont combler par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours à m'entourer de leur ample affection.

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance que je porte pour vous

Sans vos prières, votre soutien, votre dévouement et vos conseils précieux, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance.

Seul dieux tout puissant pourra vous récompenser. Mon plus vif espoir est de vous voir à mes côtés le plus longtemps possible.

Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts, de vos sacrifices et un début de mes récompenses envers vous.

Puisse que dieux vous protéger et vous accorder une bonne santé et une longue vie.

A mes frères et mes sœurs

Walid, Mohamed, Mahdi, Dounia et Amel, qui sont toujours proches de moi.

A mes chères amies

Nabila, Hadjer, Feriel, Asma, Sarah, Hayet, Sihem et Abla

A toute la famille Attouche

A toute personne qui m'a aidée de proche ou de loin le long de mon cursus

Manel

Résumé

Les leucémies aiguës (LA) font partie des hémopathies malignes. Elles se caractérisent par l'accumulation dans la moelle et le sang de cellules immatures, qui ne répondent pas normalement aux facteurs de différenciation et de prolifération. On distingue deux grands types de LA : les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). L'objectif global de cette étude est de mettre en évidence les effets immédiats des différents agents anticancéreux (effet de la chimiothérapie avant et après le traitement) sur les profils hématologiques et biochimiques des patients atteints de LAL et LAM admis à l'hôpital Frantz fanon (Blida). Dix (10) patients ont été examinés afin de déterminer l'effet direct des agents de chimiothérapie. L'évaluation de l'hémogramme a révélé une réduction très significative du taux de l'hémoglobine (varie entre 12.5 à 5.1/dl) et des leucocytes (275540 à 12900 GB/mm³) ; par rapport aux taux enregistrés après les cures (direction à les valeurs normales). L'étude de l'influence des anticancéreux sur le profil biochimique a été déterminée expérimentalement par la mesure de six paramètres biochimiques [glycémie, urée, créatinine, ASAT, ALAT et bilirubine]. Le traitement a engendré un dysfonctionnement hépatique et rénale reflétée par l'augmentation ou la diminution des taux des enzymes hépatiques ainsi que la créatinine et l'urée sanguin. En conclusion, la majorité des patients pris en charge ont subi des variations significatives sur les deux profils (hématologique et biochimiques). Cela confirme les effets et les complications constatées sur les patients suivis le traitement.

Mots clés : leucémie aigüe, chimiothérapie, variations hématologiques, variations biochimiques, effets de traitement.

Abstract

Acute leukemia's (AL) are part of hematologic malignancies. They are characterized by the accumulation in the marrow and the blood of immature cells, which do not normally respond to differentiation and proliferation factors. There are in fact two main types of AL: acute lymphoblastic leukemia's (ALL) and acute myelogenous leukemia's (AML). The overall objective of this study is to highlight the immediate effects of different anticancer agents (effect of chemotherapy before and after treatment) on the hematological and biochemical profiles of patients with ALL and AML admitted to the Frantz Fanon Hospital (Blida). Ten (10) patients were examined to determine the direct effect of chemotherapy agents. The evaluation of the blood count revealed a very significant reduction in the level of hemoglobin (varies between 12.5 to 5.1g / dl) and leukocytes (275540 to 12900 GB / mm³); compared to the rates recorded after the cures (direction to normal values). The study of the influence of anticancer drugs on the biochemical profile was determined experimentally by measuring six biochemical parameters [glycemia, urea, creatinine, ASAT, ALAT and bilirubin]. The treatment produced hepatic and renal dysfunction reflected by increased or decreased levels of liver enzymes as well as blood creatinine and urea. In conclusion, the majority of the patients treated underwent significant variations on the two profiles (hematological and biochemical). This confirms the effects and complications observed on the patients undergoing treatment.

Key words: acute leukemia, chemotherapy, hematological variations, biochemical variations, treatment effects.

ملخص

اللوكيميا الحادة هي جزء من الأورام الدموية الخبيثة ، وتتميز بالتراكم في نخاع ودم الخلايا غير الناضجة ، والتي لا تستجيب عادةً لعوامل التمايز والتكاثر. في الواقع ، هناك نوعان رئيسيان من AL: ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد (ALL) وسرطان الدم النقوي الحاد (AML). الهدف العام من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الآثار المباشرة لمختلف العوامل المضادة للسرطان (تأثير العلاج الكيميائي قبل وبعد العلاج) على الملامح الدموية والكيميائية الحيوية للمرضى الذين يعانون من ALL و AML التي تم إدخالها إلى مستشفى فرانتس فانون (البلدية). تم فحص عشرة (10) مرضى لتحديد التأثير المباشر لعوامل العلاج الكيميائي. كشف تقييم تعداد الدم عن انخفاض كبير للغاية في مستوى الهيموجلوبين (يتراوح بين 12.5 الى 5.1 جم / ديسيلتر) ، والكريات البيضاء (275540 إلى 12900 جيجابايت / مم³). ؛ مقارنة بالمعدلات المسجلة بعد العلاج (الاتجاه إلى القيم الطبيعية). تم تحديد دراسة تأثير الأدوية المضادة للسرطان على الملف البيوكيميائي بشكل تجريبي من خلال قياس ستة متغيرات كيميائية حيوية (نسبة السكر في الدم ، اليوريا ، الكرياتينين ، ASAT ، ALT و bilirubine). نتج عن العلاج اختلال وظيفي كبدى وكلوي قادر زيادة أو انخفاض مستويات إنزيمات الكبد وكذلك الكرياتينين في الدم واليوريا. في الختام ، فإن غالبية المرضى الذين عولجوا خضعوا لاختلافات معنوية في كلا الجانبين (الدم والكيمياء الحيوية) مما يؤكد الآثار والمضاعفات التي لوحظت على المرضى الذين يخضعون للعلاج.

الكلمات المفتاحية: ابيضاض الدم الحاد ، العلاج الكيميائي ، تغيرات الدم ، التغيرات البيوكيميائية ، تأثيرات العلاج.

Liste de figures

Figure 1 : Coupe transversale de l'os long montrant à la fois la moelle osseuse rouge et jaune.....	7
Figure 2 : les compartiments de l'hématopoïèse.....	10
Figure 3 : Principaux étapes de la réalisation d'un frottis sanguin	23
Figure 4 : ponction de la moelle osseuse d'un patient atteint de leucémie.....	24
Figure 5 : Variations du nombre de globules blancs chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.....	27
Figure 6 : Variations du nombre d'Hémoglobine chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.....	28
Figure 7 : Variations du nombre de plaquettes chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.....	29
Figure 8 : observation d'un frottis sanguin d'un sujet sains (A) et un sujet leucémique « LAM » (B) sous microscope optique (Gr*100)	31
Figure 9 : observation d'un frottis sanguin d'un sujet sains (A) et un sujet leucémique «LAL » (B) sous microscope optique (Gr*100).....	32
Figure 10 : observation d'une ponction de la moelle osseuse d'un patient atteint de leucémie par microscope optique (Gr *100)	32
Figure 11 : Variations du taux de glycémie chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.....	34
Figure 12 : Variations du taux de créatinine chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.....	37
Figure 13 : Variations du taux d'urée chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.....	38
Figure 14 : Equipements utilisés dans l'étude hématologique et biochimique.....	annexe 2

Liste des tableaux

Tableau I : les éléments figurés du sang.....	5
Tableau II : Principaux facteurs de risque des leucémies aiguës.....	11
Tableau III : Variations des taux d'ASAT, ALAT et de Bilirubine totale chez quelques patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.....	34
Tableau IV : Classifications FAB et OMS des leucémies aiguës.....	annexe 1
Tableau V : Références des appareillages.....	annexe 3
Tableau VI : Description des anticancéreux administrés aux patients atteints de leucémie myéloblastique.....	annexe 4
Tableau VII : Description des anticancéreux administrés aux patients atteints de leucémie lymphoblastique.....	annexe 5
Tableau VIII : Références des réactifs utilisés dans l'étude biochimique.....	annexe 6
Tableau IX : Références des réactifs utilisés dans la coloration MGG du frottis sanguin.....	annexe 7
Tableau X : Valeurs usuelles des paramètres mesurés.....	annexe 8

Liste des abréviations

ASAT : aspartate aminotransférase

ALAT : alanine aminotransférase

BOM : biopsie de moelle osseuse

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CSH : cellules souches hématopoïétiques

DMSO : diméthyle sulfoxyde

FNS : numération de la formule sanguine

Fs: frottis sanguin

GOD : glucose oxydase

GY : grys

LA : leucémie aigue

LMA : leucémie myéloïde aigue

LLA : leucémie lymphoïde aigue

LDH: Lactate déshydrogénase

MGG: May-Grünwald Giemsa

MO: moelle osseuse

Ph C: chromosome de Philadelphia

PCR : Polymerase Chain Reaction

POD : peroxydase

RC : rémission complète

SMD : Les syndromes myélodysplasiques

❖ **Ataxie téléangiectasie**

Est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, un déficit immunitaire parfois sévère, des téléangiectasies oculo-cutanées et une forte prédisposition aux cancers, en particulier aux leucémies à cellules T et aux lymphomes.

❖ **Maladie de Hodgkin :**

La maladie de Hodgkin est une forme de cancer du système lymphatique. Lors de cette maladie, on observe une prolifération anormale d'un certain type de globules blancs (les lymphocytes).

❖ **Neurofibromatose**

Est une tumeur bénigne multiple des nerfs périphériques, c'est une maladie à support génétique dont la présentation initiale est variable dominée par des signes dermatologiques.

❖ **Néphrotoxicité :**

La néphrotoxicité induite par les différentes thérapies oncologiques peut se manifester par une insuffisance rénale aiguë ou chronique, une dysfonction tubulaire, une protéinurie ou même une hypertension artérielle.

❖ **Syndrome de Bloom**

Le syndrome de Bloom associe un retard staturo-pondéral, des anomalies cutanées, une dysmorphie faciale, un déficit immunitaire et une fragilité chromosomique excessive ; ce syndrome rare prédispose aux affections malignes.

❖ **Syndrome de Klinefelter**

Est une anomalie génétique qui n'affecte que les hommes. Il se caractérise par la présence d'un chromosome X surnuméraire lié à une erreur de division au cours de la méiose maternelle ou paternelle.

❖ **Syndrome de Turner**

Il est lié à l'absence totale ou partielle de l'un des deux chromosomes X normalement présents chez la fille.

❖ **Syndrome de Wiskott-Aldrich**

Est un déficit immunitaire lié au chromosome X, caractérisé cliniquement par un dysfonctionnement des lymphocytes et des plaquettes.

❖ **Syndromes myéloprolifératifs**

Sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale des cellules myéloïdes.

❖ **Syndromes myélodysplasiques**

Forment un groupe hétérogène d'hémopathies d'origine clonale, développées à partir d'une cellule souche multipotente myéloïde.

- ❖ **Paroxystique nocturne** : L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses.

Sommaire

Introduction	1
I synthèse bibliographique	
I.1 Le sang et la moelle hématopoïétique.....	3
I.1.1. Le sang.....	3
I.1.1.1. Fonctions	3
I.1.1.2. Composition.....	4
I.1.1.2.1. Plasma	4
I.1.1.2.2. Eléments figurés	4
I.1.2. Moelle hématopoïétique	6
I.1.2.1. Moelle osseuse	6
I.1.2.1.1. Anatomie et histologie	7
I.1.2.1.2. Types de cellules souches de la moelle osseuse.....	8
I.1.2.2. Hématopoïèse.....	8
I.1.2.2.1. Compartiments de l'hématopoïèse.....	8
I.2. Leucémie.....	11
I.2.1. Classification de la leucémie	11
I.2.2 . Leucémie aigüe	11
I.2.2.1. Classification des leucémies aigües	12
I.2.2.1.1. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	12
I.2.2.1.1.1. Epidémiologie de la leucémie aiguë lymphoblastique	12
I.2.2.1.1.2. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM).....	13
I.2.2.1.1.2.1. Epidémiologie de la leucémie aiguë myéloblastique.....	13
➤ Étiologie	13
I.2.2.1.2. Symptômes de la leucémie aigüe	14
I.2.2.1.3. Diagnostic de leucémie aigüe.....	15
I.2.2.1.3.1. Hémogramme	15

Sommaire

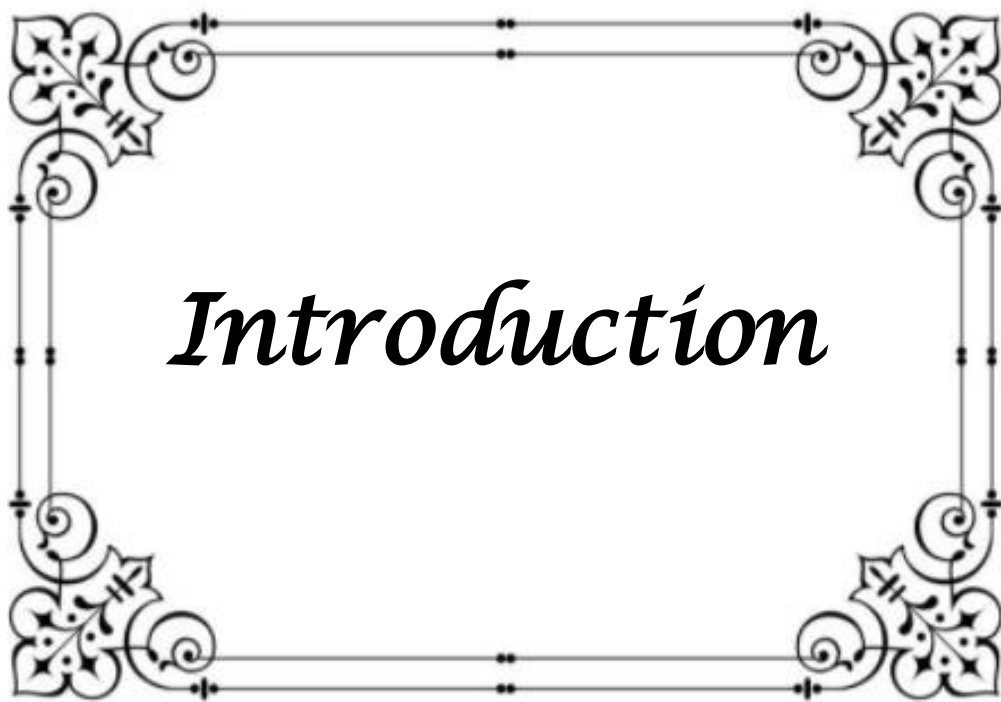
I.2.3.2.2. Myélogramme	15
I.2.3.2.3. Immunophénotypage.....	15
I.2.3.2.4. Cytogénétique	16
I.2.3.2.5. Ponction et biopsie de moelle osseuse.....	16
I.2.3.3. Traitement de leucémie aigüe	16
I.2.3.3.1. Chimiothérapie.....	16
I.2.3.3.2. Allogreffe de moelle.....	19
I.2.3.3.3. Radiothérapie.....	20
I.2.3.4. Toxicité de la chimiothérapie sur les profils hématologiques et biochimiques.....	20
II Matériel et méthodes	
II.1. Matériel.....	21
II.1.1. Matériel biologique... ..	21
II.1.2. Matériel non biologique	21
II.2. Méthodes	21
II.2.1. Mesure des paramètres hématologiques	21
II.2.1.1. Formule numérique sanguine (FNS)	21
II.2.1.2. Frottis sanguin.....	22
II.2.1.3. Myélogramme	23
II.2.2. Mesure de paramètres biochimiques	24
II.2.2.1. Dosage de bilirubine.....	24
II.2.2.2. Dosages des aminotransférases	24
II.2.2.2.1. Dosage ASAT -GOT	24
II.2.2.2.2. Dosage ALAT -SGPT	25
II.2.2.3. Dosage de l'urée référence	25
II.2.2.4. Dosage de créatinine.....	26
II.2.2.5. Dosage de glycémie référence	26
II.2.3. Calcule de moyennes	26

III Résultats et discussion

III.1. Bilan sanguin.....	27
III.1.1. Formule numérique sanguine (FNS)	27
III.1.1.1. Globules blancs.....	27
III-1-1-2. Hémoglobine.....	28
III.1.1.3. Plaquettes	29
III.1.1.4. Analyse microscopique.....	31
III.2. Bilan biochimique	34
III.2.1. Taux de glycémie	34
III.2.2. Taux des paramètres biochimiques (ASAT, ALAT et bilirubine totale).....	35
III.3. Bilan rénale	37
III.3.1. Taux de créatinine.....	37
III.3.2. Taux de l'Urée	38
Conclusion.....	39

Références bibliographiques

Annexes



Introduction

Les leucémies sont des néoplasies développées à partir de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et du système lymphoïde. Elles peuvent se présenter cliniquement sous la forme de leucémies (présence de nombreuses cellules néoplasiques dans le sang circulant et la moelle osseuse) ou tumeurs solides appelées sarcomes pour les cellules de la moelle osseuse (sarcome myéloïde, sarcome histiocytaire...) ou lymphomes pour les cellules lymphoïdes (**Diebold et al., 2008**)

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 (**Blackburn et al., 2019**).

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène de pathologies et sont dues à la prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures (**Boissel, 2006**).

C'est est la conséquence d'une prolifération clonale et maligne de la cellule souche hématopoïétique. Selon la différenciation de cette cellule, la leucémie sera soit myéloblastique (LMA), soit lymphoblastique (LLA) (**Passweg et al., 2008**).

Selon les dernières enquêtes, les leucémies aiguës chez l'adulte en Algérie sont dominées par les LAM dont l'incidence évaluée en 2010 est de 0,91/100000 ha avec un âge médian au diagnostic de 44 ans (**Bekadja, 2010**). Les leucémies lymphoblastique (LAL) représentent 20% des leucémies aiguës de l'adulte. Selon l'étude épidémiologique récente qui a été présentée en octobre 2015 au congrès national d'hématologie, l'incidence des LAL de l'adulte en Algérie est de 0.47/ 100.000 hab /an (**Allouda et al.,2016**). L'analyse de la dispersion d'âge montre que 50 % des malades ne dépasse pas 31 ans. La tranche d'âge la plus touchée 20-29 ans (34%) suivie par celle de 30-39 ans (22%) (**Zouaoui et al.,2016**).

L'étiologie des leucémies aiguës est encore mal connue. Des agents délétères de l'ADN tels que la radioactivité, certains médicaments ou toxiques comme le benzène peuvent engendrer une leucémie, le plus souvent myéloïde. D'autre part, de plus en plus de leucémies aiguës sont consécutives au traitement de tumeurs par chimiothérapie et/ou radiothérapie (**Passweg et al., 2008**).

Les critères diagnostiques reposent sur la morphologie des cellules au microscope, la cytochimie, la présentation clinique, l'immunophénotypisation des blastes par cytométrie de flux, la cytogénétique et la recherche de certains marqueurs moléculaires (**Passweg et al., 2008**).

Introduction

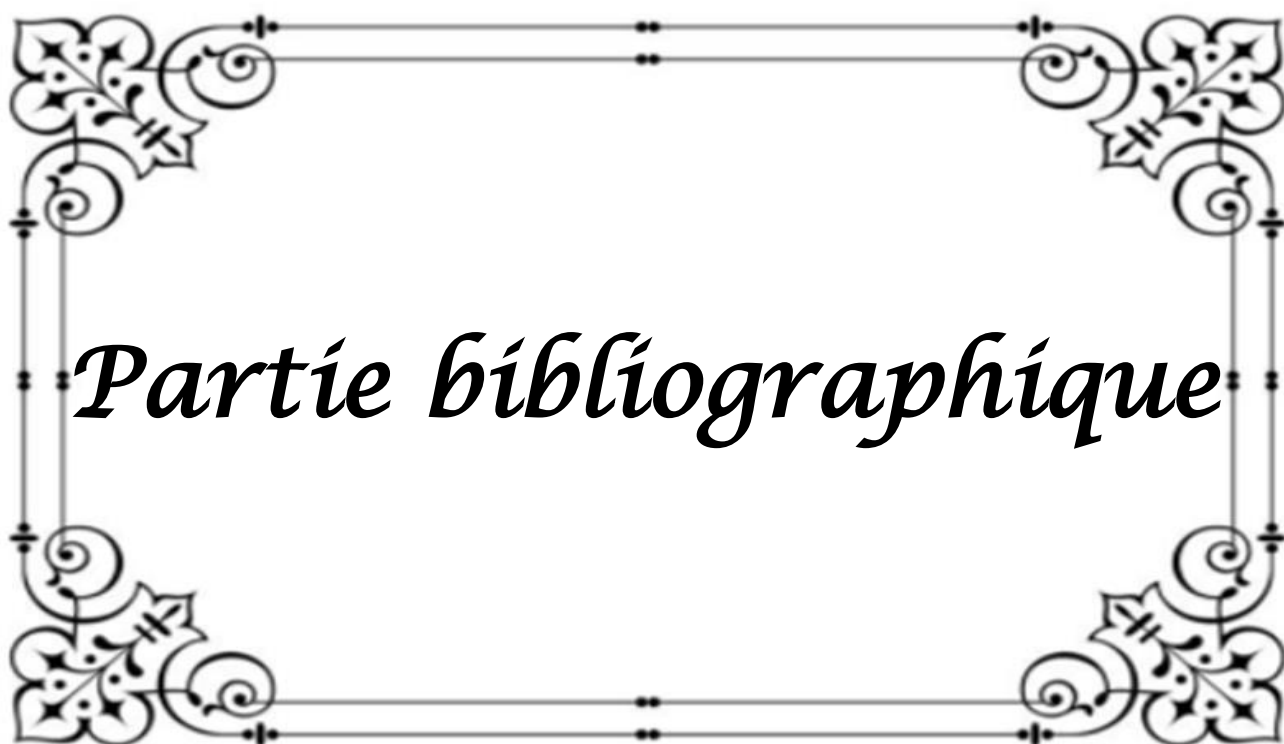
Les stratégies thérapeutiques, adaptées aux risques de rechute, reposent sur la chimiothérapie intensive et les greffes de cellules souches hématopoïétiques avec des modalités très différentes selon qu'il s'agisse de proliférations myéloïdes ou lymphoïdes (**Huguet et Récher., 2016**).

Le présent travail s'inscrit dans cette optique à travers la problématique posée :

Quelles sont les variations biochimiques et hématologiques rencontrées chez les personnes atteintes de leucémie aigüe avant et après la chimiothérapie ?

Pour répondre à notre problématique et mieux comprendre l'évolution, le diagnostic et le traitement de la leucémie aigüe chez nos patients, nous avons tracé les objectifs suivants :

- ✓ Déterminer les stratégies thérapeutiques utilisées.
- ✓ Evaluer les paramètres hématologiques et biochimiques des personnes atteintes de leucémie aigüe avant et après la chimiothérapie.
- ✓ Déterminer les effets des anticancéreux chez les patients leucémiques.



Partie bibliographique

I.1 Le sang et la moelle hématopoïétique

I.1.1. Le sang

Le sang est un tissu conjonctif liquide, plus visqueux, plus épais et plus dense (lourd) que l'eau. Légèrement alcalin, son Ph se situant entre 7.35 et 7.45, avec une température d'environ 38 °C. Le sang représente environ 8% du poids corporel. Le volume sanguin chez un homme adulte de taille moyenne est de 5 à 6L et de 4 à 5 L chez la femme (**Gerard et al., 1999**).

I.1.1.1. Fonctions

Le sang exerce trois fonctions générales : le transport, la régulation et la protection

- **Le transport** : Le sang apporte l'oxygène des poumons jusqu'aux cellules de l'organisme et ramène le dioxyde de carbone des cellules jusqu'aux poumons où il est exhalé. Il achemine les nutriments provenant du tube digestif jusqu'aux cellules de l'organisme et transporte les hormones des glandes endocrines vers d'autres cellules.

- **La régulation** : La circulation du sang participe à l'homéostasie de tous les liquides corporels. Le sang maintient le pH au moyen de tampons. Il participe également à la régulation de la température corporelle par différents moyens (**Michel et Louise, 2017**)

- **Protection** : Les cellules du sang et les constituants du plasma interagissent de manière complexe pour conférer une immunité aux agents infectieux, résister ou détruire les organismes envahisseurs, produire la réponse inflammatoire et détruire et éliminer les matières étrangères et les cellules mortes (**Lockard et Robe., 2019**).

I-1-1-2. Composition

Le sang est un tissu conjonctif composé de plasma (portion liquide) et d'éléments figurés (érythrocytes, leucocytes et thrombocytes)

I.1.1.2.1. Plasma

Si l'on retire les éléments figurés du sang, il reste un liquide jaune paille nommé « le plasma sanguin » contient environ 91.5 % d'eau et 8.5 % de solutés, dont la plupart (7 % en poids) sont des protéines plasmatiques. Elles servent à maintenir la pression osmotique du sang et jouent ainsi un rôle de premier plan dans l'équilibre des liquides corporels. Le foie fabrique la plupart d'entre elles : les albumines (54%), les globulines (38%) et le fibrogène (7%) (**Gerard et al., 1999**).

I.1.1.2.2. Eléments figurés

Les éléments figurés du sang se divisent en trois principaux groupes : les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes (**Gerard et al., 1999**) (**tableau I**).

Tableau I : les éléments figurés du sang (Gerard *et al.*, 1999).

Résumé des éléments figurés du sang				
Éléments figurés	Nombre (/mm ³)	Diamètre (µm)	Durée de vie	Fonction
Erythrocytes (Globules Rouges)	4,8 (millions/mm ³) pour femmes 5,4(millions/mm ³) pour hommes	8	120 jours	Transportent l'oxygène et le gaz carbonique
Leucocytes (Globules blancs)	5000à 10000 /mm ³	De quelques heures à quelques jours		
1/Granulocytes				
Neutrophiles	60 à 70% du total	10 à 12		Phagocytose, destruction des bactéries grâce à lysozyme, aux défensines et à des oxydants forts, dont l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et l'anion hypochlorite
Eosinophiles	2 à 4% du total	10 à 12		Combattent les effets de l'histamine dans les réactions allergiques ; phagocytent les complexes antigènes-anticorps et détruisent certains vers parasites
Basophiles	0,5 à 1,0% du total	8 à 10		Libèrent de l'héparine, de l'histamine et de la sérotonine qui intensifient la réaction inflammatoire globale au cours des réactions allergiques

2/Agranulocytes			
Lymphocytes	20 à 25 % du total	7 à 15	Servent d'intermédiaires dans les réponses immunitaires, y compris les réactions antigènes-anticorps. les lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui sécrètent des anticorps. Les lymphocytes T attaquent les virus, les cellules cancéreuses et les cellules des greffons Phagocytose (après leur transformation en macrophages fixes ou libres)
Monocytes	3 à 8 % du total	14 à 19	

I.1.2. Moelle hématopoïétique

I.1.2.1. Moelle osseuse

La moelle osseuse est définie comme le tissu remplissant les cavités osseuses du tissu osseux squelettique. Si l'organe est défini par sa fonction, à savoir principalement la production des cellules du sang.

La moelle osseuse est l'organe principal du corps (en dehors de l'os, des muscles et de la graisse), son poids est estimé à 4 à 5 % du poids corporel total. La moelle osseuse contient deux composantes majoritaires :

- Adipocytes.
- Cellules hématopoïétiques.

Elle contient aussi deux composantes minoritaires en volume :

- Vaisseaux
- Stroma formé de fibres collagènes, cellules réticulaires, macrophages et lymphocytes
(Rahmouni et al., 2017).

De nombreuses personnes atteintes de cancers du sang , comme la leucémie et le lymphome , l' anémie falciforme et d'autres maladies potentiellement mortelles, dépendent de la moelle osseuse ou des greffes de sang de cordon pour survivre.

La moelle osseuse et les cellules sanguines sont nécessaires pour vivre. Lorsque la maladie affecte la moelle osseuse de sorte qu'elle ne peut plus fonctionner efficacement, une greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon pourrait être la meilleure option de traitement pour certains patients, c'est le seul remède potentiel (**Hannah, 2017**).

I.1.2.1.1. Anatomie et histologie

La moelle osseuse est un tissu gélatineux mou qui remplit les cavités médullaires, les centres des os. Les deux types de moelle osseuse sont la moelle osseuse rouge, connue sous le nom de tissu myéloïde, et la moelle osseuse jaune, ou tissu adipeux. (**Figure 1**)

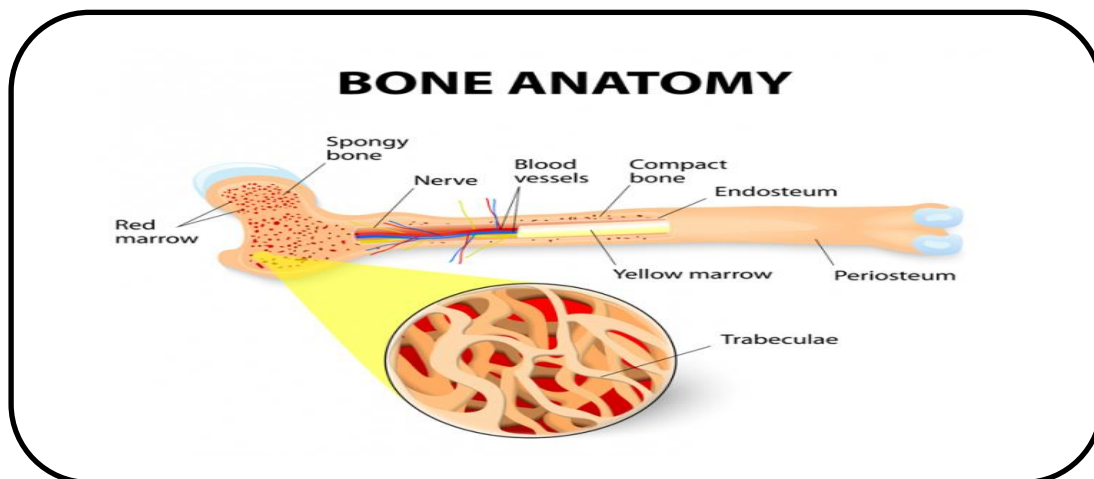


Figure 1 : Coupe transversale de l'os long montrant à la fois la moelle osseuse rouge et jaune (**Hannah, 2017**).

I.1.2.1.2. Types de cellules souches de la moelle osseuse

Les deux types de moelle osseuse sont enrichis de vaisseaux sanguins et de capillaires. La moelle osseuse fabrique plus de 200 milliards de nouvelles cellules sanguines chaque jour. La plupart des cellules sanguines du corps se développent à partir de cellules de la moelle osseuse. La moelle osseuse contient deux types de cellules souches spécifiques :

- Les cellules mésenchymateuses
- Les cellules hématopoïétiques

Le processus de formation des différentes cellules sanguines à partir des cellules souches pluripotentes est appelé hématopoïèse (**Pierre, 2014**).

I.1.2.2. Hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble du processus qui permet de produire toutes les cellules sanguines à partir de cellules souches. Ces cellules se définissent par leur capacité à restaurer entièrement le fonctionnement de la moelle osseuse après une agression physique ou chimique. Cette production se fait grâce à l'action de multiples facteurs extra- et intracellulaires qui orientent et dirigent une différenciation par étapes des cellules souches vers les différentes lignées sanguines (**Delhommeau et al., 2016**).

I.1.2.2.1. Compartiments de l'hématopoïèse

Toutes les cellules sanguines ou éléments figurés du sang, sont produits à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche multipotente ou cellule souche primitive. Ces cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont la capacité de générer toutes les cellules du sang tout au long de la vie (**Fabienne, 2013**). Sous l'influence de facteurs stimulants une cellule souche multipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur.

Après plusieurs divisions aboutissant à des cellules souches engagées à la potentialisation de différenciation de plus en plus limitée, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée. On aboutit alors aux précurseurs, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Ces précurseurs se divisent ensuite et mûrent. Ils correspondent à la majorité des cellules vues sur un étalement de moelle osseuse ou sur une biopsie ostéoméduillaire (BOM). La maturation terminale aboutit aux cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang (**Belkhadir, 2013**)

L'hématopoïèse comporte 4 compartiments(**figure2**) :

- Le compartiment des cellules souches multipotentes
- Le compartiment des progéniteurs
- Le compartiment des précurseurs
- Le compartiment des cellules matures

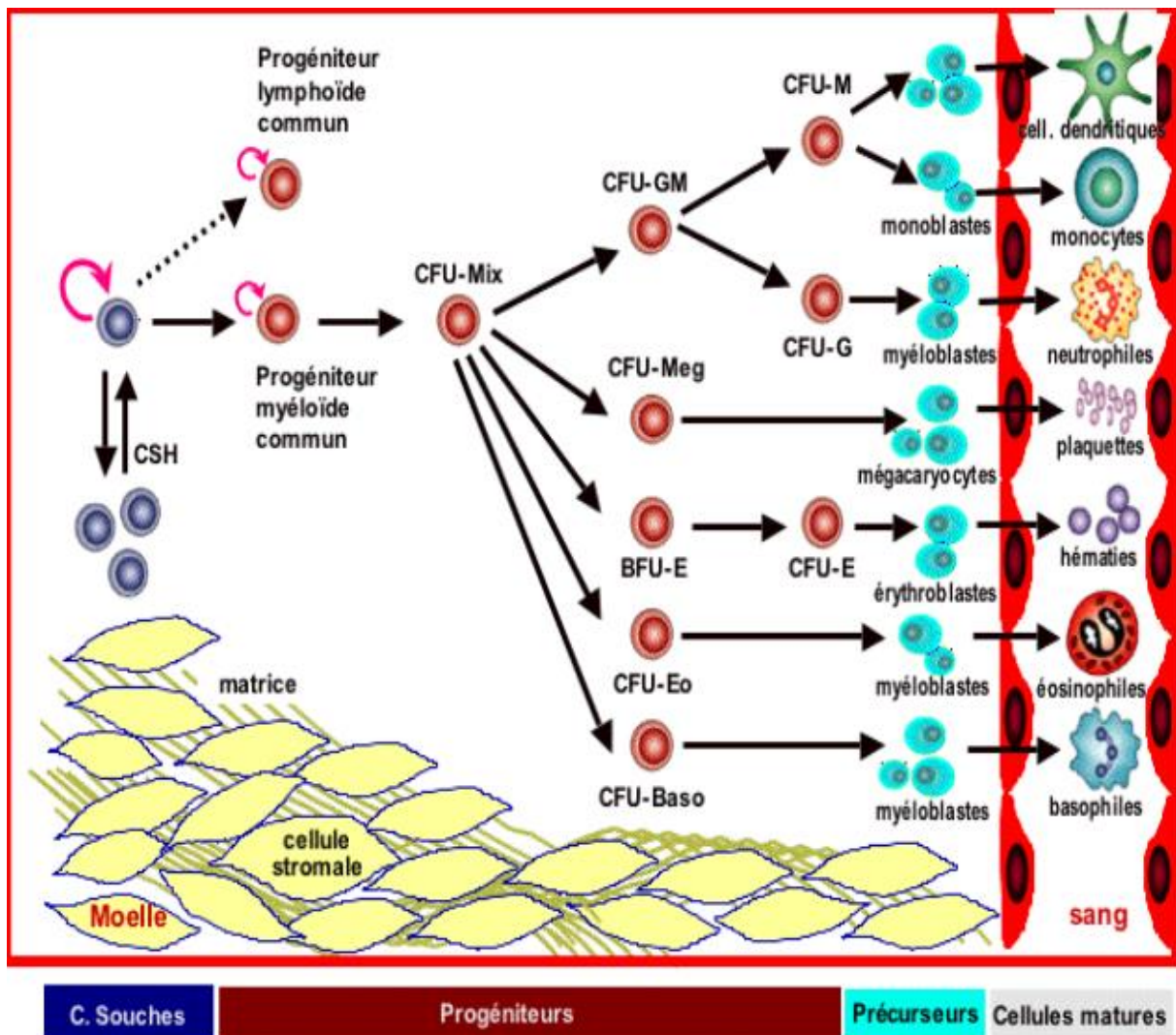


Figure 2 : les compartiments de l'hématopoïèse (Binet et al., 2004).

I.2. Leucémie

Le terme leucémie est dérivé des mots grecs "leukos" et "heima", qui désigne l'excès de globules blancs dans l'organisme (**Blackburn et al., 2019**). Les leucémies représentent un groupe hétérogène de néoplasies qui se caractérisent par une transformation maligne de précurseurs hématopoïétiques moins différenciés et incapables d'achever leurs maturations (**Harisson, 1993**).

I.2.1. Classification de la leucémie

La leucémie est peut-être diagnostiquée en fonction de type du globule blanc atteint (lymphoblastique ou myéloblastique) et de la rapidité de la multiplication des cellules cancéreuses on parle donc d'une leucémie chronique si elle évolue lentement, et aiguë quand elle se développe rapidement (**Sainty, 2006**).

En simplifiant, on obtient deux grandes catégories principales de leucémies :

1. Les leucémies aiguës :

- la leucémie aiguë myéloblastique (LAM)
- la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

2. Les leucémies chroniques :

- la leucémie myéloblastique chronique (LMC)
- la leucémie lymphoblastique chronique (LLC) (**Regula,2015**)

I.2.2 . Leucémie aiguë

Les leucémies aiguës, lymphoïdes et myéloïdes représentent 10 à 15 % des hémopathies malignes, Elles se déclarent brutalement et progressent rapidement (**Regula,2015**).

Elles sont caractérisées par la prolifération clonale et incontrôlée de précurseurs hématopoïétiques bloqués dans leur différenciation (**Mariam, 2016**).

I.2.2.1. Classification des leucémies aiguës

La classification des leucémies aiguës proposée par l'OMS intègre les données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes.

Le classement des leucémies aiguës est basé sur l'appartenance des blastes à une lignée lymphoblaste ou myéloblaste. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont divisées en LAL à précurseurs B et en LAL à précurseurs T. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) comprennent quatre grandes catégories :

- 1) LAM avec anomalies génétiques récurrentes
- 2) LAM avec signes de dysplasie touchant plusieurs lignées
- 3) LAM secondaires & des thérapeutiques (**Valensi, 2003**).

I.2.2.1.1. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une affection médullaire caractérisée par une prolifération clonale de lymphoblastes malins. Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène d'affections hématologiques avec des sous-groupes de pronostic différent (**Thomas, 2007**). C'est une transformation maligne et une prolifération de cellules progénitrices lymphoïdes dans la moelle osseuse, le sang et les sites extra médullaires (**Terwilliger et al., 2017**).

I.2.2.1.1.1. Épidémiologie de la leucémie aiguë lymphoblastique

LAL a une distribution bimodale, le premier pic se produisant chez les individus autour de 5 ans et le deuxième pic vers 50 ans. Elle est principalement considérée comme une leucémie pédiatrique, 80 % des cas survenant chez les enfants et 20 % chez les adultes. L'âge médian au moment du diagnostic est de 14 ans, et environ 60 % des patients sont diagnostiqués à moins de 20 ans, 25 % à environ 45 ans et 11 % à environ 65 ans. La LAL est relativement rare à la fin de l'enfance, à l'adolescence et au début de l'âge adulte. Selon la base de données du programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux, l'incidence annuelle estimée aux États-Unis était d'environ 6590 nouveaux cas et 1430 décès en 2016.9 Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'âge aux États-Unis est de 1,7 pour 100 000 hommes et femmes par an (**Paul et al., 2016**). L'incidence des LAL de l'adulte en Algérie est de 0.47/ 100.000 hab /an (**Barrier, 2009**).

I.2.2.1.2. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) forment un groupe hétérogène de tumeurs caractérisées par des anomalies clonales des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui impliquent les précurseurs des lignées granuleuses et monocytaires (**Prebet et al., 2012**).

I.2.2.1.2.1. Epidémiologie de la leucémie aiguë myéloblastique

La LMA est la leucémie aiguë la plus fréquente dans adultes, avec une incidence de 2,7 pour 100 000 personnes, soit environ 21 000 cas par an aux États-Unis. Il y a 14 nouveaux cas de leucémie pour 100 personnes par an et environ 1,6 % des hommes et des femmes seront diagnostiqués pendant. L'âge médian au moment du diagnostic est de 68 ans, avec 55,54 % des patients diagnostiqués à 65 ans ou plus. Bien qu'elle varie selon le sous-type et d'autres facteurs de risque, le taux de survie à 5 ans est de 62,7%. Avec le vieillissement l'incidence de la LMA a augmenté de 2,2 % par an (**Paul et al., 2016**).

➤ Étiologie

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 leucémogène 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 LAM mais aussi de LAL (**Deschler et Lubbert., 2006**).

Tableau II : Principaux facteurs de risque des leucémies aiguës (Deschler et Lubbert, 2006).

Facteurs constitutionnels	Facteurs acquis	Facteurs environnementaux
Déficits congénitaux	Syndromes	Médicaments cytotoxiques
Trisomie 21	myéloprolifératifs	Alkylants
Neurofibromatose	Syndromes	Inhibiteurs de la
Instabilité chromosomique	myélodysplasiques	topoisomérase II
Syndrome de Bloom	Hémoglobinurie	Radiothérapie
Maladie de Franconie	Paroxystique nocturne	Solvants organiques
Syndrome de Klinefelter	Autres néoplasies	Benzène
Syndrome de Turner	Myélome multiple	Agents physiques
Déficit immunitaire	Maladie de Hodgkin	Radiations ionisantes Radon
Syndrome de Wiskott-	Lymphome malin non	Radiations non ionisantes :
Aldrich Ataxie télangiectasie	Hodgkinien	champs électro-magnétiques
Antécédents familiaux	Cancer du sein	Pesticides
Présence d'un jumeau leucémique	Cancer de l'ovaire	
	Virus HTLV1	

I.2.3.2. Symptômes de la leucémie aigüe :

Les patients présentent des symptômes en relation avec la pancytopénie. L'anémie peut engendrer une faiblesse générale et une fatigue. Les hémorragies sont typiquement pétéchiales aux membres inférieurs ou au niveau de la muqueuse buccale ; épistaxis et métrorragies sont également fréquentes. Des saignements plus étendus peuvent être un signe de coagulopathie. Les douleurs osseuses sont plutôt rares chez l'adulte, plus fréquentes chez l'adolescent et l'enfant. Souvent les patients se présentent avec un tableau inflammatoire et de la fièvre. Bien que ces symptômes puissent être dus à la leucémie, il est raisonnable de considérer l'éventualité d'une infection systémique et d'entreprendre une anti-biothérapie à large spectre. (Passweg et al., 2008)

I.2.3.3. Diagnostic de leucémie aigüe

Le diagnostic de la leucémie aigüe est généralement établi par un examen du sang et de moelle osseuse à partir de laquelle l'évaluation morphologique, immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire peut être obtenue.

I.2.3.2.1. Hémogramme

L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la leucémie, est une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Cet examen consiste à compter le nombre et à observer la forme des cellules sanguines.

Il se réalise en deux étapes (quantitative et qualitative) :

- Le décompte des éléments du sang est maintenant automatisé et permet d'obtenir la numération des plaquettes ainsi que les données de taille et de contenu en hémoglobine des érythrocytes ainsi que l'hématocrite.
- L'examen morphologique des éléments figurés du sang au microscope après réalisation d'un frottis (étalement du sang) et d'une coloration de type May-Grunwald Giemsa (MGG). Il permet également de réaliser une nouvelle formule "manuelle" amenée à remplacer la formule parfois erronée de l'automate (**khatar, 2014**).

I.2.3.2.2. Myélogramme

Le myélogramme ou examen cytologique de la moelle est l'étude d'un frottis de cellules de la moelle osseuse étalée sur une lame de verre et obtenue par ponction iliaque de cette moelle osseuse à l'aide d'un trocart. Il permet l'étude morphologique indispensable au diagnostic et au suivi des leucémies. L'aspiration de moelle permet, en outre, d'effectuer d'autres examens spécialisés comme l'étude immunophénotypique et cytogénétique, la culture de progéniteurs médullaires ou l'analyse microbiologique (**khatar, 2014**).

I.2.3.2.3. Immunophénotypage

L'immunophénotypisation détermine, par cytométrie de flux, la présence ou l'absence de certaines glycoprotéines à la surface de la cellule leucémique ou dans son cytoplasme. Cette technique utilise des anticorps monoclonaux spécifiques de la lignée qui prolifère (myéloïde, lymphoïde B ou T), ce qui permet de déterminer le stade de différenciation de la cellule

(*cluster of differentiation* (CD) ; à titre d'exemple, le CD33 représente une molécule exprimée tôt lors de la maturation myéloïde (**Jakob et al.,2008**).

I.2.3.2.4. Cytogénétique

L'examen cytogénétique est important pour le diagnostic, la classification et le pronostic. La cytogénétique inclut le caryotype conventionnel qui examine l'ensemble des chromosomes obtenus à partir de cellules leucémiques en métaphase. Le caryotype par hybridation avec des sondes fluorescentes (FISH) permet une recherche plus ciblée et ne dépend pas de la division (mitose) cellulaire. Enfin, l'analyse par PCR recherche des marqueurs chromosomiques spécifiques au niveau moléculaire. Des mutations sont connues pour induire un avantage prolifératif, alors que d'autres bloquent la mort programmée des cellules (apoptose) ou la différenciation cellulaire (**Jakob et al., 2008**).

I.2.3.2.5. Ponction et biopsie de moelle osseuse :

La ponction de moelle osseuse consiste à prélever un échantillon de moelle liquide, habituellement de l'os iliaque, après avoir administré au patient un anesthésique pour engourdir la région. Le médecin réalise la ponction à l'aide d'une aiguille spéciale insérée dans l'os de la hanche jusqu'à la moelle.

La biopsie de moelle osseuse consiste à retirer un fragment d'os contenant de la moelle à l'aide d'une aiguille spécialement conçue. Les deux échantillons sont examinés au microscope pour déceler des anomalies chromosomiques et autres mutations cellulaires (**Frederick, 2015**).

I.2.3.3. Traitement de leucémie aigue

I.2.3.3.1. Chimiothérapie

- **Leucémie aigüe lymphoblastique**

Le traitement standard de la LAL consiste en une chimiothérapie intensive en commençant par une induction suivie par des cycles de consolidation et un long traitement d'entretien jusqu'à une durée totale de deux ans et demie (**Gökbuget et Hoelzer, 2006**).

Le dosage et le schéma de drogue administrés dans la chimiothérapie combinée ont été optimisés sur la base des caractéristiques biologiques des cellules leucémiques, de la réponse

au traitement et des résultats pharmacodynamiques et pharmacogénomiques du patient, ce qui explique le taux de survie élevé actuel (**Inaba et al., 2013**).

La chimiothérapie des LAL est débutée par une préphase de corticoïde à forte dose durant 8 à 10 jours. Cette préphase sert à déterminer si la LAL est cortico sensible ou non. Si la LAL répond à l'administration de corticoïde (c'est-à-dire s'il y a une réduction significative des blastes) alors le pronostic sera favorable. Dans le cas contraire, si aucune réduction des cellules blastiques n'est observée suite à l'administration de corticoïde, le pronostic sera plus réservé et la chimiothérapie sera plus intensive. La chimiothérapie comporte 3 phases : une phase d'induction, une phase de consolidation puis une phase d'entretien (**Doval, 2015**).

- **Phase d'induction**

Il s'agit d'une chimiothérapie intensive qui entraîne une aplasie (diminution des trois lignées hématopoïétiques : globules blancs, globules rouges, plaquettes) de deux ou trois semaines au minimum. Le but de la phase d'induction est d'obtenir la rémission, c'est-à-dire la disparition des signes biologiques (présence de blastes, anémie, neutropénie) et des signes cliniques. La rémission est considérée comme complète quand l'hémogramme contient moins de 5% de blastes et quand l'hémogramme est normal. La chimiothérapie d'induction peut utiliser différentes molécules.

Les principales molécules utilisées sont les suivantes : vincristine (Oncovin®), daunorubicine (Cerubidine®), idarubicine (Idamycin®), mitoxantrone

(Novantrone®), cytarabine (Cytosar®), asparaginase (Kidrolase®), méthotrexate

(Methotrexate®) (**Norbert et jean.,2014**).

- **Phase de consolidation**

La phase de consolidation a pour objectif de diminuer les cellules leucémiques résiduelles. On utilise des chimiothérapies intensives sous formes de cycles associant diverses doses de cytarabine (**Norbert et jean.,2014**).

L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie s'est révélée particulièrement intéressante dans le traitement des LAL à haut risque, comme les LAL à chromosome Philadelphie (**Thomas, 2007**).

○ **Phase d'entretien**

Le traitement d'entretien standard comporte une association de méthotrexate et de 6-mercaptopurine à laquelle peuvent s'ajouter d'autres agents thérapeutiques, soit sous forme de cycles simples répétés, soit sous forme de différentes séquences également répétées.

Le traitement d'entretien s'est montré efficace dans les sous-types de LAL présentant une faible prolifération des cellules blastiques. Inversement, les formes associées à une prolifération cellulaire leucémique rapide, telles que les LAL B matures, répondent mieux aux traitements intensifs d'induction et de consolidation (**Thomas, 2007**).

La phase d'entretien a pour but de prolonger la rémission et d'éviter les rechutes. Elle est mise en place sur une période de deux ans, car en général les rechutes surviennent dans les deux premières années qui suivent la chimiothérapie. Les chimiothérapies sont réalisées dans un secteur stérile sous flux laminaire pour la prévention notamment de l'aspergillose pulmonaire (**Norbert et Jean., 2014**).

● **Leucémie aigüe myéloblastique**

Le schéma thérapeutique des LAM comporte deux grandes phases : l'induction est la consolidation.

Le traitement d'induction est une phase de réduction tumorale qui a pour objectif d'induire une rémission complète (RC), c'est à dire la disparition apparente de tous les signes cliniques, le rétablissement d'une activité hématopoïétique normale, la réduction du nombre des cellules leucémiques en dessous du seuil de détection dans le sang, la moelle et les sites extramédullaires. Le schéma le plus classique consiste en une association anthracycline et cytarabine

Cette chimiothérapie intensive va entraîner une aplasie médullaire, d'une durée de trois semaines en moyenne, nécessitant l'hospitalisation du patient avec isolement en milieu protégé.

Les critères de rémission complète sont :

- Un pourcentage de blastes médullaires inférieur à 5%,
- Un taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang supérieur à 1Giga/L,
- Un taux de plaquettes supérieur à 100 Giga/L,
- L'absence de blastes avec corps d'Auer,
- La présence de moins de 5 % de blastes dans la moelle osseuse,

- L'indépendance aux transfusions de globules rouges,
- La disparition de toutes les atteintes extra-médullaires présentes au diagnostic.

En cas d'échec, une deuxième cure identique à la première ou utilisant de la cytarabine à fortes doses peut permettre d'obtenir la rémission complète

La deuxième phase du traitement, la phase de consolidation, a pour objectif l'éradication de la maladie résiduelle. Après trois ans de rémission complète la probabilité de rechute diminue nettement pour devenir inférieur à 10% (**Laurie, 2015**).

I.2.3.3.2. Allogreffe de moelle

- **Leucémie aigüe lymphoblastique**

L'allogreffe de moelle est le seul traitement réellement curatif et le plus efficace contre le risque de rechute. Sa réalisation nécessite un conditionnement préalable par une chimiothérapie intensive ce qui permet de réduire la masse tumorale et favorise la prise du greffon (**Coman et Karlin, 2011**).

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, à partir d'un donneur HLA identique familial ou non apparenté, est un traitement standard pour les patients à haut risque de récurrence. Elle est alors réalisée en première rémission complète. La greffe est aussi utilisée comme traitement de rattrapage chez des patients réfractaires au traitement d'induction ou chez des patients à bas risque en deuxième rémission après une rechute (**Jakob et al., 2008**).

- **Leucémie aigüe myéloblastique**

Plusieurs schémas de traitement de consolidation existent : des cures répétées de cytarabine à haute dose, une cure de cytarabine suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (SCH) ou l'allogreffe.

L'allogreffe de CSH permet de remplacer les cellules leucémiques résiduelles par la moelle osseuse normale d'un donneur HLA compatible.

L'autogreffe de CSH consiste en l'administration d'un traitement supra létal suivi de la réinjection des CSH du patient prélevé auparavant en rémission complète et cryopréservées. L'avantage par rapport à l'allogreffe est l'absence de réaction immunologique entre le greffon et l'hôte. Par contre il y a absence de réaction immunologique post-greffe et il existe un risque de réinjection de cellules leucémiques résiduelles (**Laurie, 2015**).

I.2.3.3.3. Radiothérapie

La radiothérapie n'est pas utilisée en première intention. On l'utilise principalement pour traiter les rechutes neuroméningées ou testiculaires. L'irradiation peut être soit prophylactique soit curative (Doval, 2015).

I.2.3.4. Toxicité de la chimiothérapie sur les profils hématologiques et biochimiques :

Les médicaments de chimiothérapie contre le cancer en tuant les cellules. Il peut détruire à la fois le cancer et les cellules normales. (Hachem et al.,) Parce qu'ils manquent de spécificité, lorsque les médicaments chimiothérapeutiques affectent les cellules normales, ils déclenchent des effets secondaires courants, qui déterminent le rapport coût-bénéfice du traitement, au point d'interférer avec le tissu hématopoïétique, causant des dommages à la qualité de vie de ces patients. Il est essentiel de reconnaître, de prévenir et de contrôler ces effets afin d'obtenir de bons soins (Araújo et al.,2020).

- **Toxicités hématologiques :**

La toxicité hématologique est celle qui a la plus grande répercussion, englobant des événements tels que l'anémie, la neutropénie fébrile, la thrombocytopénie et la leucopénie. Elle est liée au fait que l'hématopoïèse est un processus caractérisé par une activité mitotique élevée et une prolifération cellulaire rapide qui produit des cellules à cycle court. Cette caractéristique rend la moelle osseuse extrêmement sensible aux effets de ces médicaments.

- **Toxicités biochimiques :**

les médicaments chimiothérapeutiques peuvent entraîner d'autres effets indésirables, y compris des troubles de la biochimie sérique des patients, qui, dans la plupart des cas, sont associés à l'utilisation de plusieurs agents antinéoplasiques pendant le traitement, à partir de divers degrés d'élévation transitoire des enzymes, tels qu'une altération taux d'urée, de créatinine, de bilirubine, de transaminases et d'électrolytes, la manifestation clinique correspondant à des changements légers et modérés qui peuvent être inversés avec une interruption temporaire du protocole utilisé, dans les cas graves, ils peuvent être irréversibles, ce qui rend important de les surveiller enzymes.(Araújo et al.,2020)



Matériel et Méthodes

II. Matériel et méthodes

II.1. Matériel

II.1.1. Matériel biologique

L'étude a été réalisée sur 10 patients (5 atteints d'une LMA et 5 atteints d'une LLA) au niveau de l'hôpital Frantz Fanon (Blida), ces patients ont bénéficié d'une étude biochimique et hématologique juste à la fin de leur traitement. L'analyse des dossiers des patients comportant les comptes rendus de consultation avant traitement par chimiothérapie.

La collection des échantillons s'étend environ de 4 semaines.

II.1.2. Matériel non biologique

Le matériel non biologique est figuré dans les annexes

II.2. Méthodes

Pour l'analyse des paramètres biochimiques et hématologiques, des prélèvements sanguins ont été effectués le matin au niveau de laboratoire d'hématologie d'une part le sang a été prélevé sur des tubes EDTA pour le dosage du FNS et le frottis sanguin et d'autre part le sang a été prélevé sur des tubes hépariné pour le dosage de Glycémie, Urée, Créatinine, ASAT, ALAT et Bilirubine totale.

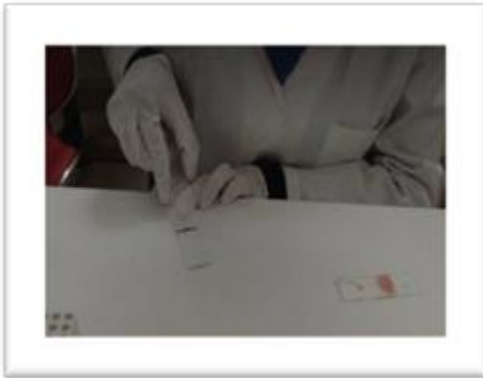
II.2.1. Mesure des paramètres hématologiques

II.2.1.1. Formule numérique sanguine (FNS)

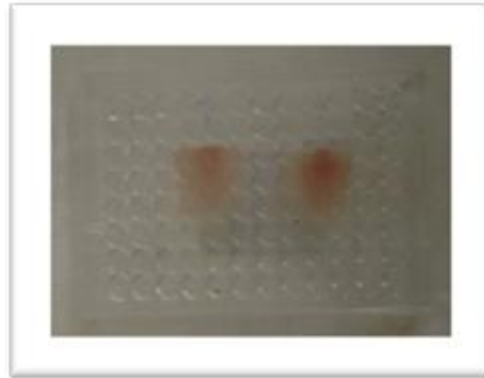
C'est l'analyse des composants du sang, qui nous renseigne sur la quantité et la qualité du volume globulaire comme la concentration en hémoglobines et hématocrites.

II.2.1.2. Frottis sanguin

Le principe de confection d'un frottis consiste donc à étaler une goutte de sang uniformément sur une lame de verre, de manière à obtenir une seule couche de cellules, qui après coloration et fixation, pourra permettre d'effectuer l'étude morphologique des éléments figurés du sang, et de déterminer s'il y a anomalies de présence, d'aspect ou de nombre de cellules.



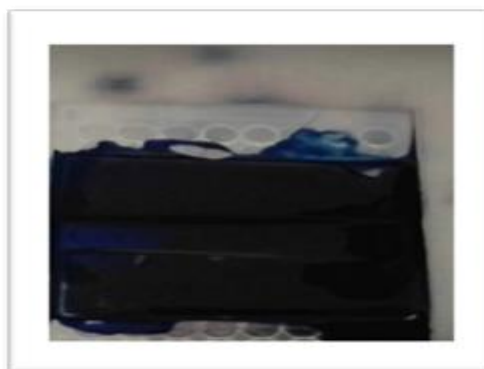
1- Etalement des lames



2- séchage de des lames



3- 1ere coloration (5min)



4- 2eme coloration (15min)

Figure 3 : Principaux étapes de la réalisation d'un frottis sanguin (photo originale).

II.1.1.3 Myélogramme

Principe :

Consiste à prélever les cellules par ponction-aspiration d'une infime quantité de suc médullaire, puis étalées sur des lames de verre (frottis médullaire) afin d'être observées au microscope après coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG).

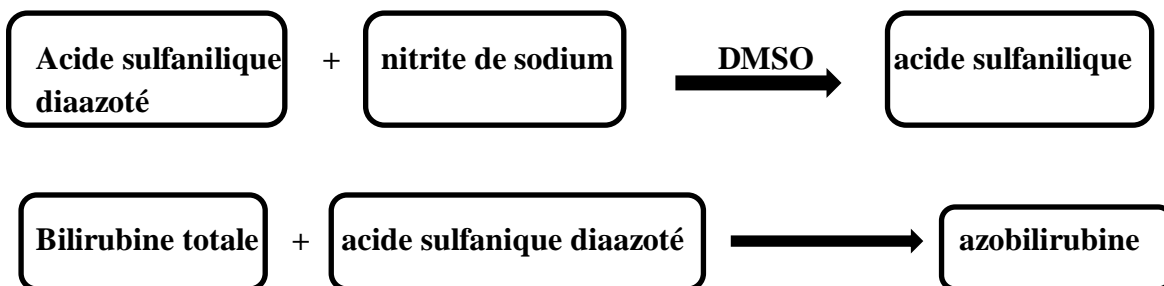


Figure 4 : ponction de la moelle osseuse d'un patient atteint de leucémie (photo originale)

II.2.2. Mesure de paramètres biochimiques

II.2.2.1. Dosage de bilirubine

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthyle sulfoxyde (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfaniquediazoté pour donner l'azobilirubine. Le dosage de la bilirubine directe se fait en l'absence de DMSO selon les réactions ces dessus. (**Hijmans, 1916**).



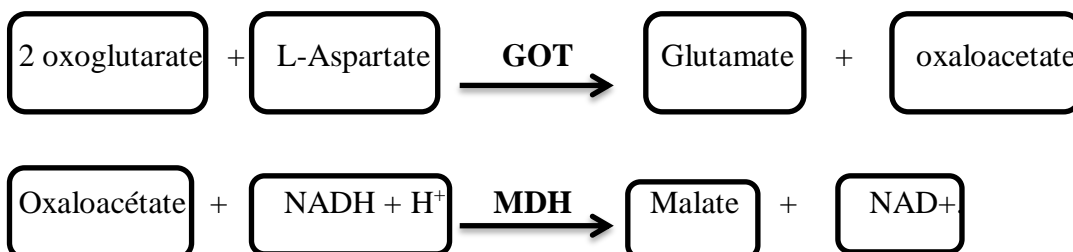
II.2.2.2. Dosages des aminotransférases

II.2.2.2.1. Dosage ASAT -GOT

Principe:

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif (**Bregmeyer,1976**).

Réactions :

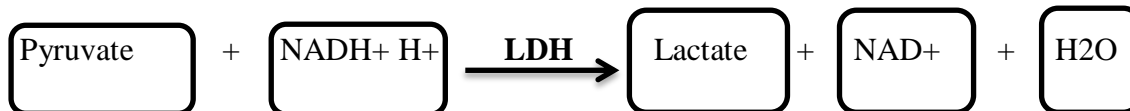


Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate aminotransférase dans l'échantillon.

II.2.2.2.2. Dosage ALAT -SGPT :

Principe :

La séquence de réaction enzymatique utilisée dans le dosage de l'ALAT est la suivante :

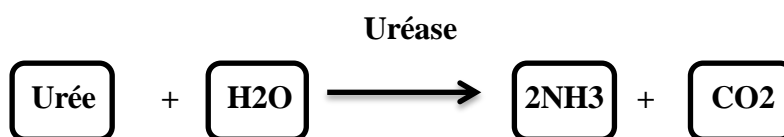


Le pyruvate formé lors de la première réaction est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase et de NADH. L'activité de l'ALAT est déterminée en mesurant le taux d'oxydation du NADH à 340 nm.

Le pyruvate de l'échantillon endogène est converti en lactate par LDH pendant la phase de latence avant la mesure (**Henry, 1974**).

II.2.2.3. Dosage de l'urée référence**Principe :**

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :

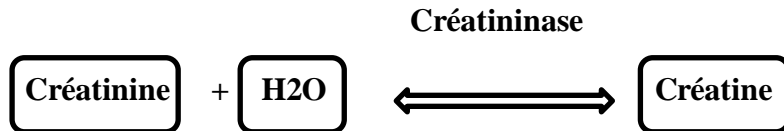


Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée. (**Balleter, 1859**)

II.2.2.4. Dosage de créatinine

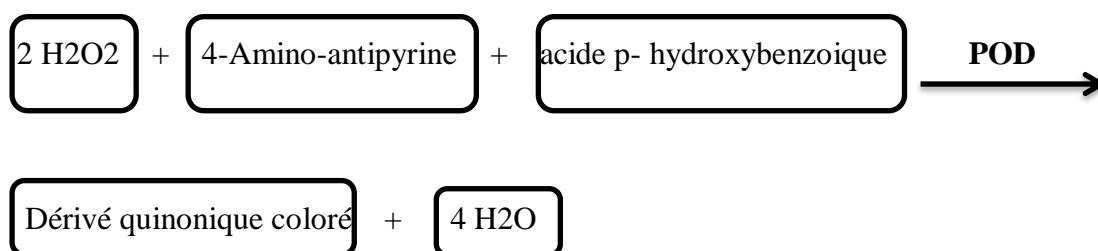
Principe :

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine. (**Henry,1984**)

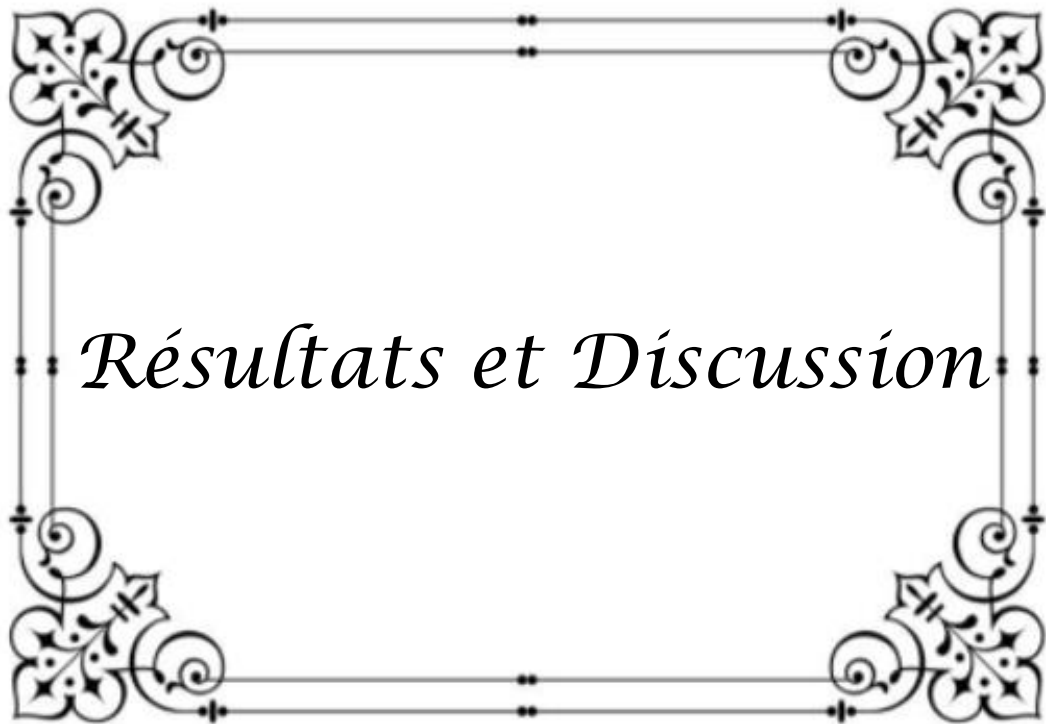
Réaction :**II.2.2.5. Dosage de glycémie****Principe :**

L'oxydation du glucose en acide gluconique est catalysée par le glucose oxydase produisant également du peroxyde d'hydrogène.

Le peroxyde d'hydrogène réagit avec la 4-aminoantipyrine et l'acide p-hydroxybenzoïque en présence de peroxydase pour donner un dérivé quinonique coloré, dont la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon (prospectuce de labo).

Réactions :**II.2.3. Calcul de moyennes**

Les valeurs des moyennes ont été calculés par logiciel **Excel**.



Résultats et Discussion

III. Résultats :**III.1. Bilan sanguin :****III.1.1. Formule numérique sanguine (FNS) :****III.1.1.1. Globules blancs :**

Une hyperleucocytose a été observée chez la majorité des patients atteints de leucémie où le chiffre des leucocytes était varié de 12900 à 275540 (GB/mm³). Par contre ; Une leucopénie a été observée chez le 3-ème patient atteint de LAL avec un taux de 2160 GB/mm³ et le 1^{er} patient atteint de LAM avec un taux de 3850 GB/mm³. (Aspect leucémique) **(Figure 5)**

Une augmentation du nombre de globules blancs est également provoquée par des cancers de la moelle osseuse (tels que la leucémie) entraînant la libération de globules blancs immatures ou anormaux par la moelle osseuse dans le sang (**Territo, Geffen.,2020**)

Une leucopénie a été observée chez le 5-ème patient qui atteint LAL de valeur 3500 (GB/mm³) et le 3^{er} patient atteint LAM de valeur 2350 (GB/mm³). La diminution des leucocytes observés (au-dessous de la valeur normale) chez les patients après le traitement reflète l'effet négatif des agents anticancéreux. **(Figure 5)**

La diminution des leucocytes vers la valeur normale chez les autres patients reflète l'effet thérapeutique des agents chimiothérapeutiques.

Selon (**Indranil,2019**), la chimiothérapie tue les cellules cancéreuses à division rapide. Il finit également par tuer certaines cellules normales du corps à division rapide, comme celles de la moelle osseuse qui maintiennent l'approvisionnement en globules blancs dans la circulation. Le nombre de globules blancs diminue temporairement avec de nombreux agents différents utilisés comme chimiothérapie pour traiter le cancer.

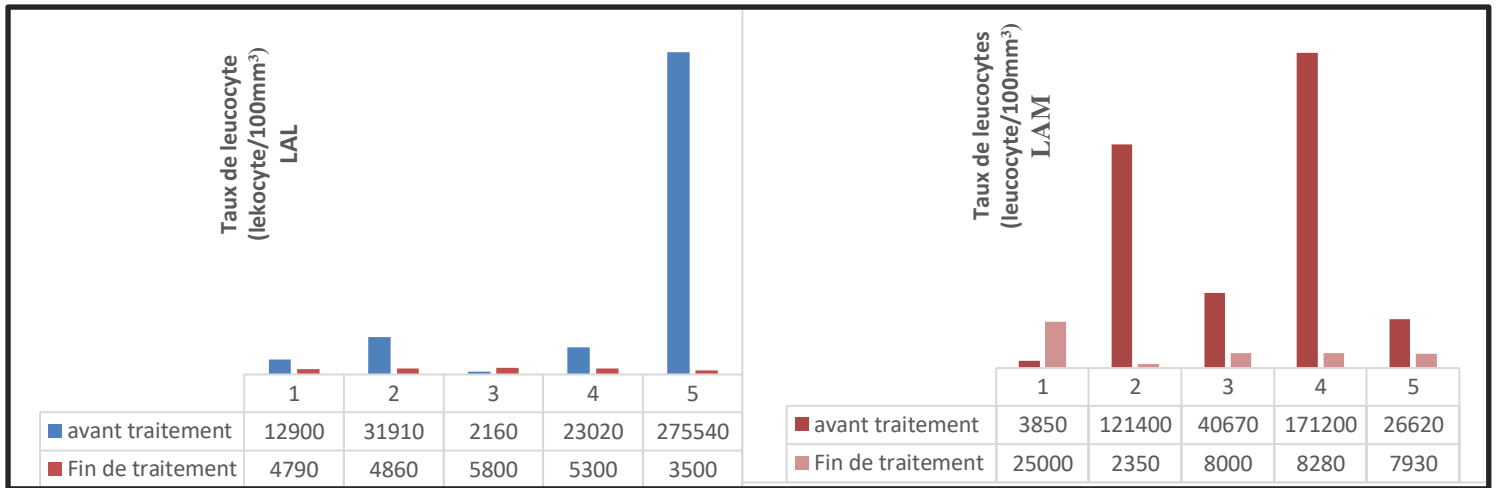


Figure 5 : Variations du nombre de globules blancs chez les patients cancéreux avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.

III.1.1.2. Hémoglobine :

Les résultats obtenus ont généré une baisse très sensible du taux de l'Hémoglobine Chez tous les patients leucémiques au départ, tels que les valeurs les plus faibles ont été marquées chez le 3-ème patient qui atteint de LAM avec un taux de 5.1 (g/100mm³) et chez le 3-ème patient qui atteint de LAL avec un taux de 6.6 (g/100mm³) ce qui indique la présence d'une anémie. (Aspect leucémique) (Figure 6).

Une variation non expressive de taux d'hémoglobine a été observé a la fin de traitement tel que les taux sont encore faibles (présence d'une anémie) ce qui signifie probablement aux effets secondaires des agents utilisés dans le traitement. Des facteurs peuvent aussi renforcer l'anémie chimio-induite comme le syndrome hémolytique, l'anémie Inflammatoire et la carence nutritionnelle (Tiotiu et al., 2015)

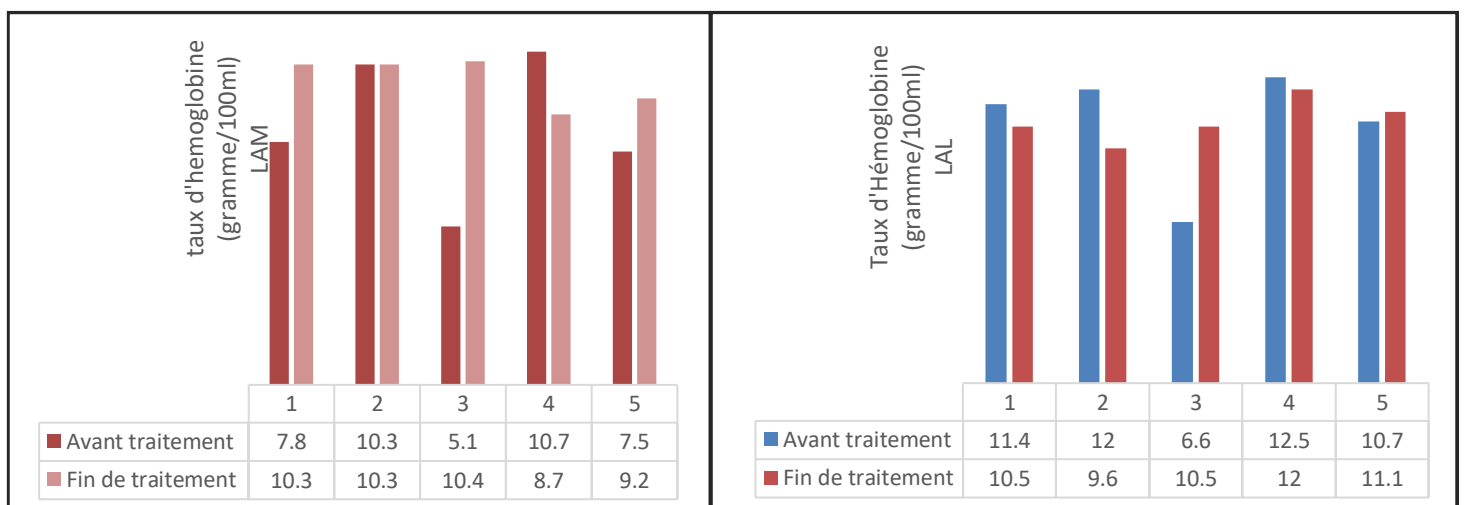


Figure 6 : Variations du nombre d'Hémoglobine chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.

III.1.1.3. Plaquettes :

La thrombopénie est présente chez la majorité de nos patients. Tels que, le 1er et le 5-ème patient atteint de LAL ont généré les plus basses valeurs de plaquettes (4000 et 8000 seulement par 100mm³ du sang en ordre). Ce nombre réduit de plaquettes qui a été observée chez tous les patients leucémiques (figure 7).

Kuter (2019) a démontré que la thrombocytopenie peut se manifester lorsque la moelle osseuse ne fabrique pas suffisamment de plaquettes, comme cela se produit dans la leucémie, elle se manifeste par des saignements cutanés et des ecchymoses.

Une thrombocytose transitoires a été observées chez le patient 3-ème (LAL), le 1^{er} et 5-ème patient (LAM) avec un intervalle de 534000 et 664000/mm³ à la fin de traitement. Cette augmentation peut être la conséquence de la présence d’une anémie microcytaire. (**Harrison et al.,2010**)

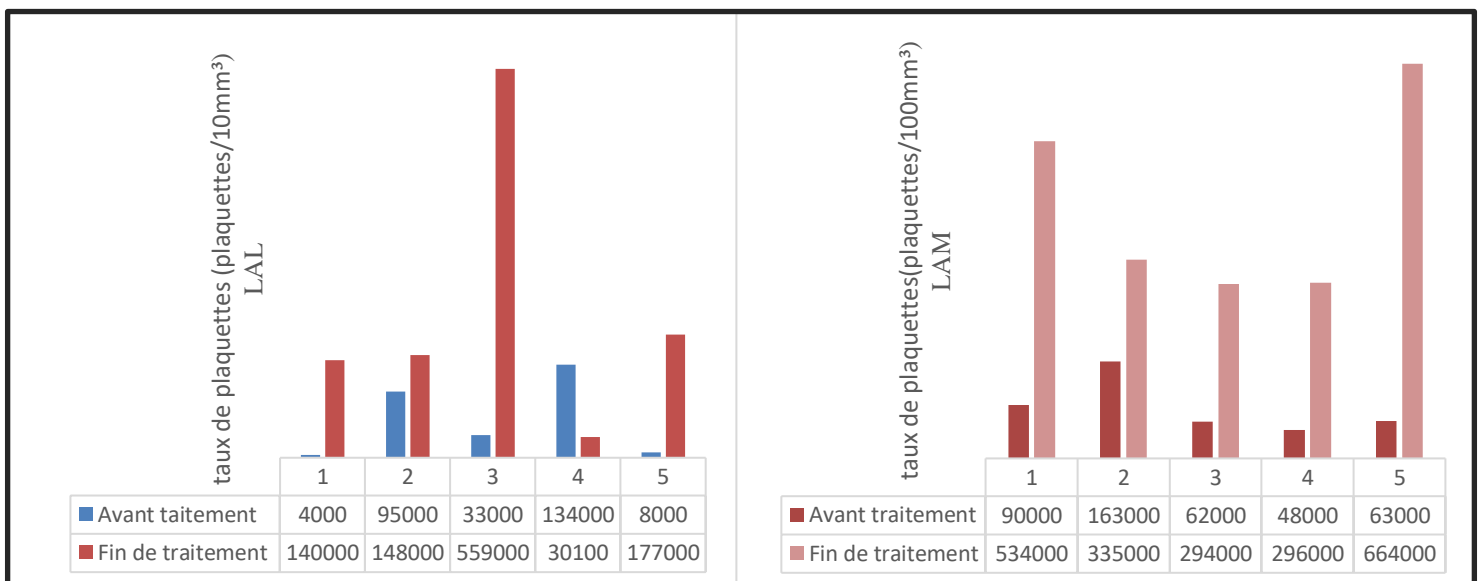


Figure 7 : Variations du nombre de plaquettes chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie.

III.1.1.4. Analyse microscopique :**❖ Frottis sanguin**

L'observation de frottis sanguin (**figure 8 ; figure 9**) montre que :

Les blastes sont :

- D'une couleur violet foncé.
- De grand de taille cas de LAM et de petite taille cas de LAL.
- Le nombre d'hématies et de plaquettes est diminué par rapport le cas normal.

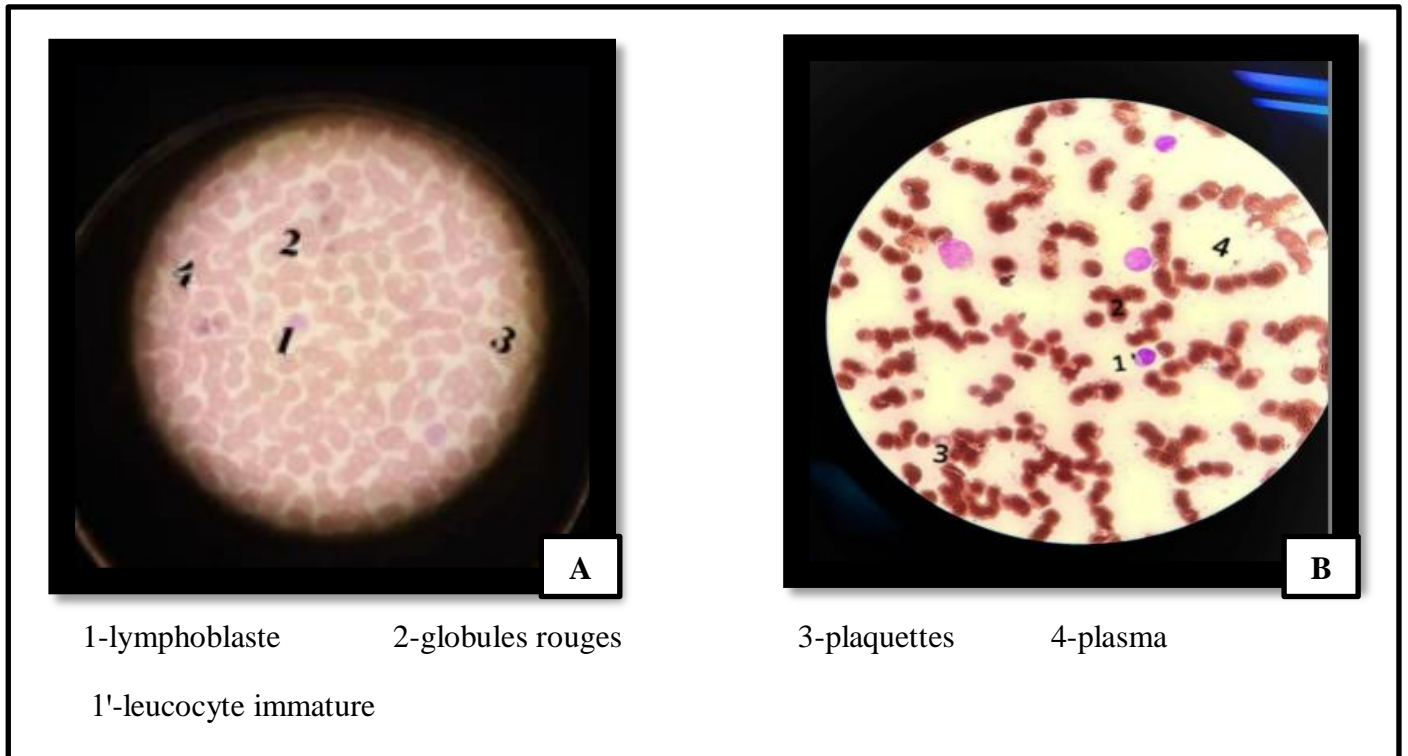


Figure 8 : observation d'un frottis sanguin d'un sujet sains (A) et un sujet leucémique

« LAM » (B) sous microscope optique (Gr*100). (**Photo originale**)

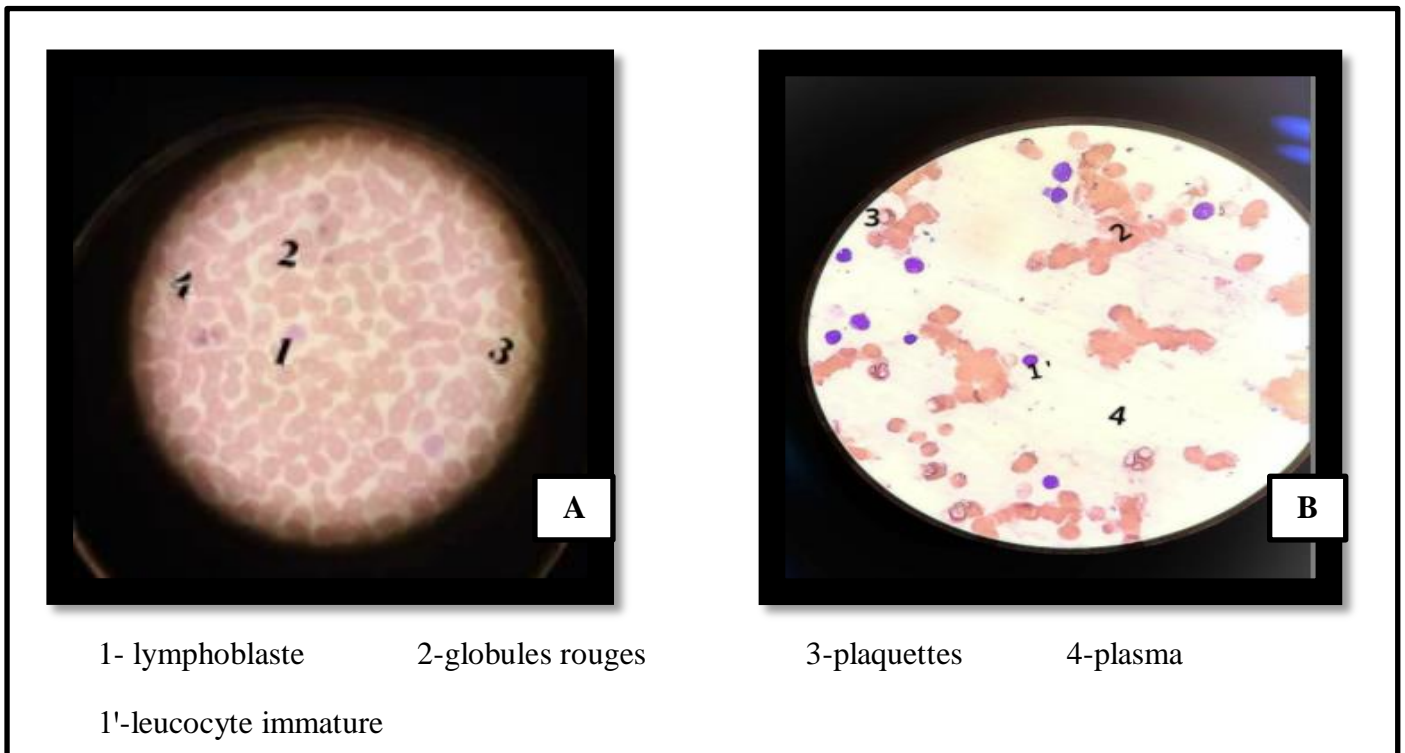


Figure 9 : observation d'un frottis sanguin d'un sujet sain (A) et un sujet leucémique « LAL » (B) sous microscope optique (Gr*100). (Photo originale).

❖ Myélogramme :

L'observation de myélogramme (**figure 10**) permet de confirmer les anomalies retrouvées dans les cellules hématopoïétiques.

Les blastes sont :

- Des cellules immatures.
- Le cytoplasme est bien visible -basophile présente des granulations.

Au niveau cellulaire, les leucémies aiguës sont des maladies à évolution rapide qui se caractérisent par une croissance excessive de cellules malignes immatures et qui conduisent à une diminution de la synthèse des cellules sanguines normales matures en raison de la suppression de l'hématopoïèse, ce qui entraîne une anémie (réduction des hématies), une thrombocytopenie et une hyperleucocytose (**Elbossaty,2017**).

- Une forte condensation chromatique a été observée dans les lymphoblastes par rapport au lymphocyte normal. (LAL)

Parmi les caractéristiques morphologiques des cellules blastiques dans la leucémie lymphoblastique une chromatine fine, avec condensation dispersée très condensé en petits lymphoblastes (Chiaretti et al., 2014).



Figure 10 : observation d'une ponction de la moelle osseuse d'un patient atteint de leucémie par microscope optique (Gr *100) (**photo originale**)

III.2. Bilan biochimique :

III.2.1. Taux de glycémie :

Une hyperglycémie a été observée chez la majorité des patients leucémiques avec un intervalle de 1.14 à 1.53 (g/l) avant traitement. Une hyperglycémie a été observée dans certains cas de leucémie aiguë, ce qui indique qu'il y avait un défaut dans le processus métabolique en raison de la surpopulation de cellules malignes selon (Elbossaty, 2017). Une stabilité totale vers les normes a été marquée chez le 2-ème et le 3-ème patient atteints de LAL et le 1^{er} patient atteint de LAM. (**Figure 11**)

Une faible augmentation de taux de glycémie à la fin de traitement a été observée chez la plupart des patients leucémiques par rapport aux résultats marqués avant traitement (le 4-ème patient atteint de LAM avec un taux de 1.22 g/l). Cette observation peut être due à la variation des doses, le type (notamment les corticostéroïdes) et la durée des agents chimiothérapeutiques utilisés. Nos résultats corrélerent avec les travaux de **Rowbottom et ses collaborateurs (2015)** qui ont démontrés que l'utilisation de corticostéroïdes peut induire une hyperglycémie chez environ 20 à 50% des patients, ce qui peut avoir un effet négatif sur les résultats des patients.

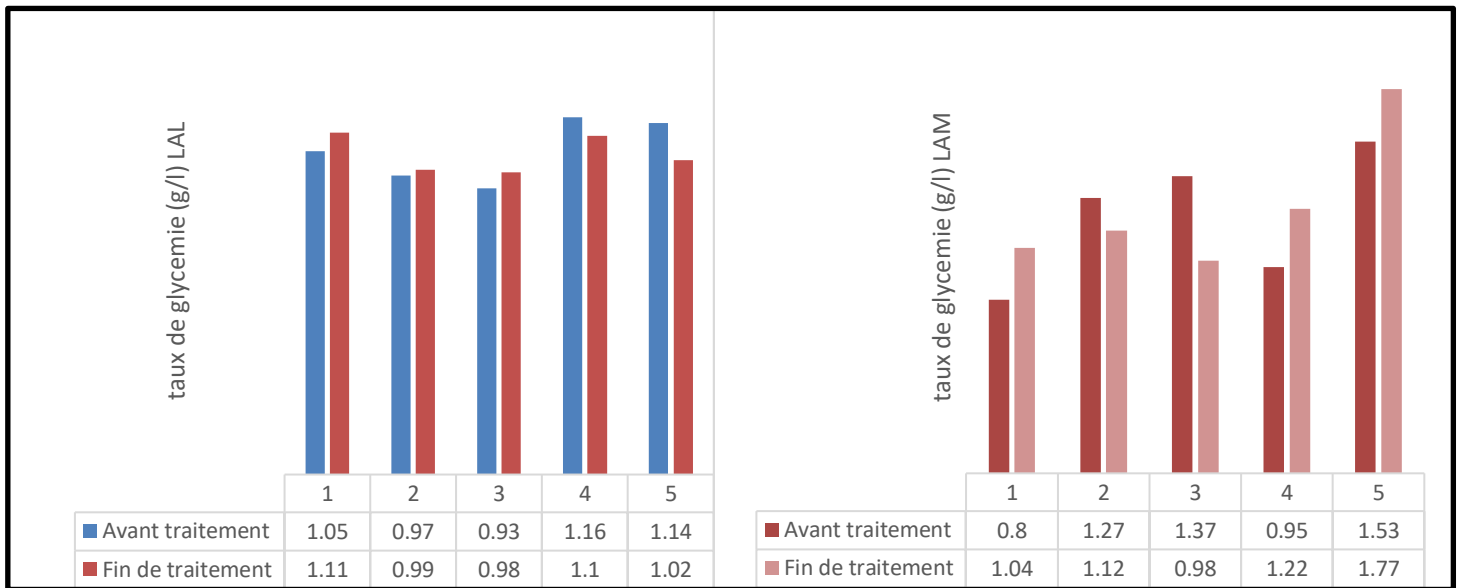


Figure 11 : Variations du taux de glycémie chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie chez la plupart des patients.

III.2.2. Taux des paramètres hépatique (ASAT, ALAT et bilirubine totale) :

Tableau III : Variations des taux de ASAT, ALAT et de Bilirubine totale chez quelques patients leucémiques avant et au fin traitement par les agents de chimiothérapie

Bilan hépatique	ASAT UI/L	ALAT (UI/L)	Bilirubine totale (Mg/l)
Observation initiale			
Patient01LAL	41	50	
Patient02LAL	40	45	
Patient03LAL	67	122	9
Patient04LAL	13	15	8.8
Patient05LAL			9.3
Patient01LAM	39	40	3
Patient02LAM	14	31	3.03
Patient03LAM	45	43	4.6
Patient04LAM	36	37	5
Patient05LAM			8.58
Fin De traitement			
Patient01LAL	80	82	
Patient02LAL	79	55	
Patient03LAL	70	125	6.33
Patient04LAL	25	59	8
Patient05LAL	15	10	3
Patient01LAM	40	45	3.07
Patient02LAM	30	33	2.13
Patient03LAM	35	50	4.84
Patient04LAM	54	40	5.65
Patient05LAM			5.88

Les résultats obtenus montrent que la plupart des patients atteints de leucémie aiguë (LMA / LLA) présentent généralement des aminotransférases élevées. Notamment chez le patient atteint de LAL (le 3-ème patient (ASAT est de 67 UI/l) et le 1^{er} patient, 3-ème patient (ALAT est de 50 et 122 UI/l respectivement). **Tahmidul et ses collaborateurs (2020)** a démontrés que ceci est probablement dû à une lésion hépatique due à des infiltrats leucémiques.

Un taux des aminotransférases anormal observés chez la plupart des patients. Notamment les patients atteints de LAL (le 1^{er} patient avec une valeur d'ASAT de 80 UI/l, le 3-ème patient avec une valeur de 125 UI/l), le plus souvent à la fin de leur traitement.

La chimiothérapie d'induction dans les protocoles de traitement standard pour la LAL comprend les anthracyclines, la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate nécessitant une détoxification métabolique hépatique, un dysfonctionnement hépatique peut influencer le risque de toxicité. Lorsqu'ils sont utilisés chez les patients leucémiques, ces agents produisent une élévation transitoire des transaminases hépatiques (**Tahmidul et al., 2020**).

Les résultats du taux de bilirubine avant traitement (**tableau III**) marquent une élévation non expressive. Selon **Segal et ses collaborateurs (2010)**, une production accrue, une absorption réduite et une faible capacité de glucuronidation du foie peuvent augmenter les taux plasmatiques de bilirubine non conjuguée et s'accumuler dans le plasma, ceci est probablement dû à une lésion hépatique due à des infiltrats leucémiques.

Les résultats du taux de bilirubine à la fin de traitement qui montrent une diminution chez tous les patients traités par la chimiothérapie (effet thérapeutique) par rapport aux résultats obtenus avant traitement. Cette observation peut être due à la variation des doses, et à la surexposition aux traitements des patients (**Chantry et al., 2014**)

III.3. Bilan rénale

III.3.1. Taux de créatinine

Les résultats obtenus montrent que le taux de la créatinine avant traitement marque une stabilité totale chez tous les patients leucémiques à l’exception de 2-ème patient (LAM), son résultat a montré une hypercréatinémie avec une valeur de 19 (mg/l) (**figure 12**). Une augmentation de la créatinine a été associée à une augmentation du taux de catabolisme et au blocage des tubules rénaux, tout cela conduisant à une accumulation de créatinine dans la circulation sanguine (**Elbossaty,2017**)

Une hypocréatininémie a été observée chez la plupart des patients leucémiques à la fin de traitement (notamment de chez le 2-ème et le 3-ème patients qui atteints de LAL avec un taux de 6mg/l), cela suggère la présence d’une malnutrition et d’un perdre de l’appétit due aux effets indésirables des agents chimiothérapeutiques utilisés. **Muscaritoli et ses collaborateurs (2017)** démontrent que chez les patients cancéreux, la malnutrition est associée à une toxicité du traitement, à des complications et à un fonctionnement physique réduit.

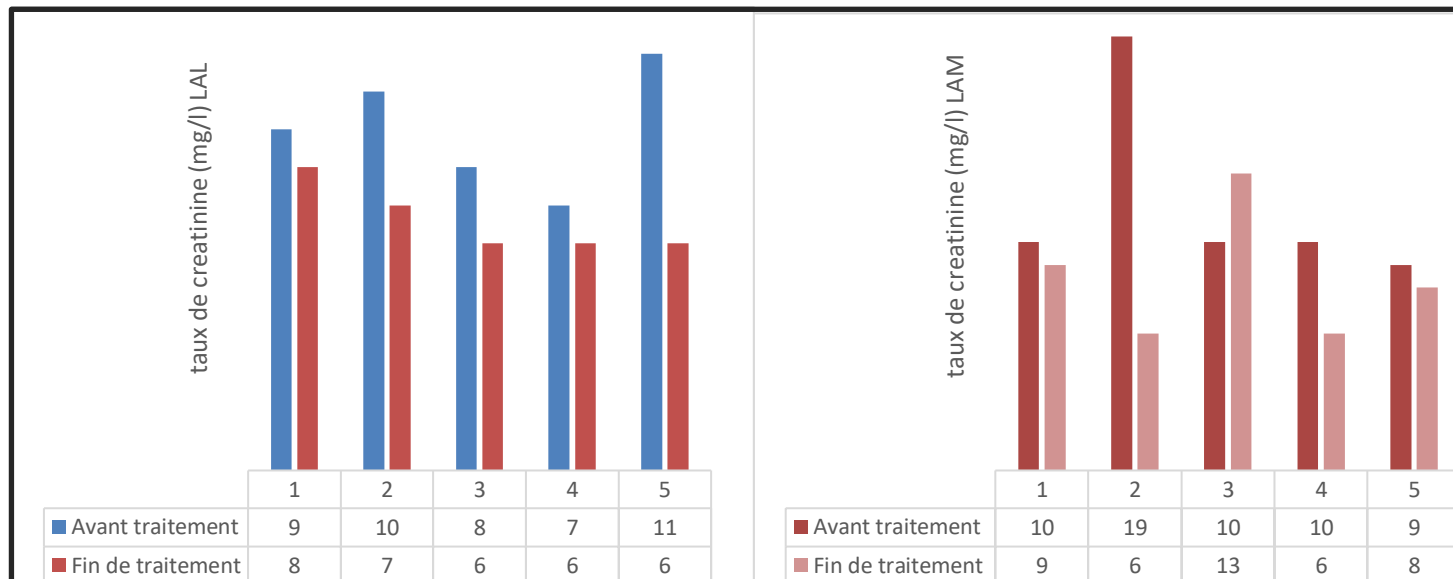


Figure 12 : Variations du taux de créatinine chez les patients leucémiques avant et à la fin de traitement par les agents de chimiothérapie

III.3.2. Taux de l'Urée :

Les résultats du taux de l'urée aux fins traitements montrent une diminution chez la plupart des patients traités par la chimiothérapie. Cette observation peut être due à la variation des doses, et à la surexposition aux traitements ainsi qu'à l'état d'hydratation des patients (Isnard-Bagnis *et al.*, 2005 ; Chantry *et al.*, 2014), ainsi à l'effet thérapeutique de L-Asparaginase qui diminue la néphrotoxicité de méthotrexate (agents chimiothérapeutiques) au cours de chimiothérapie (Kloos *et al.*, 2019).

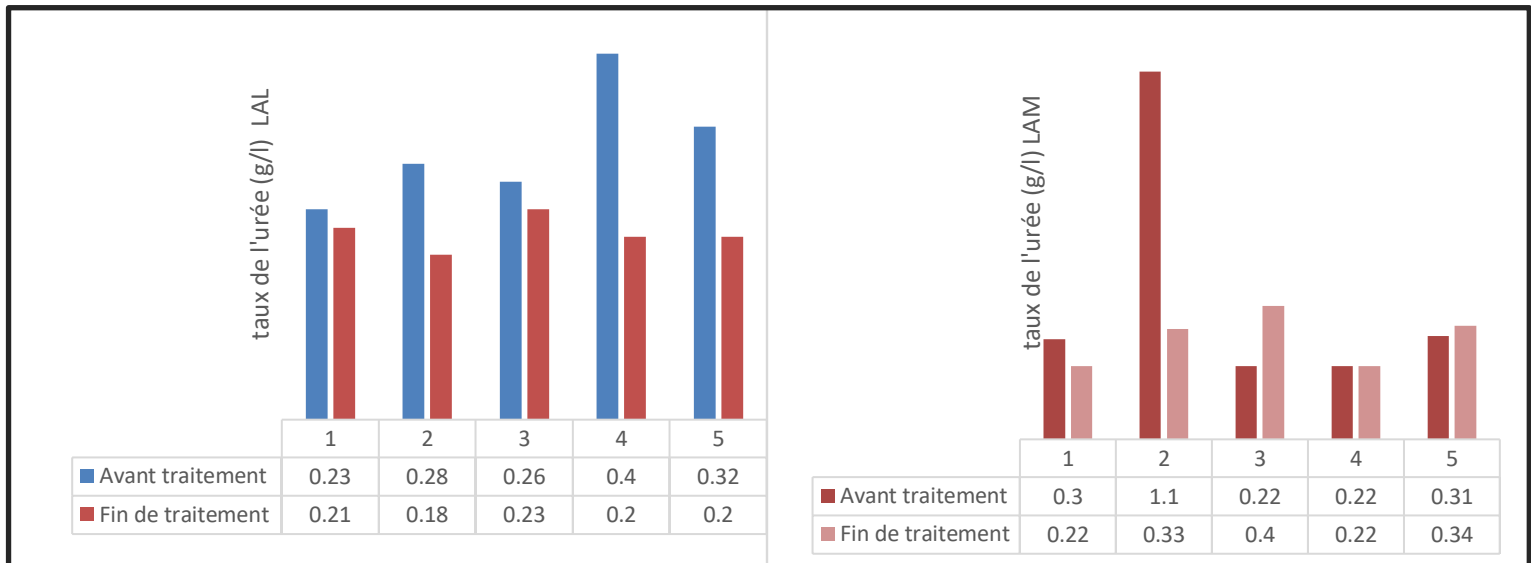
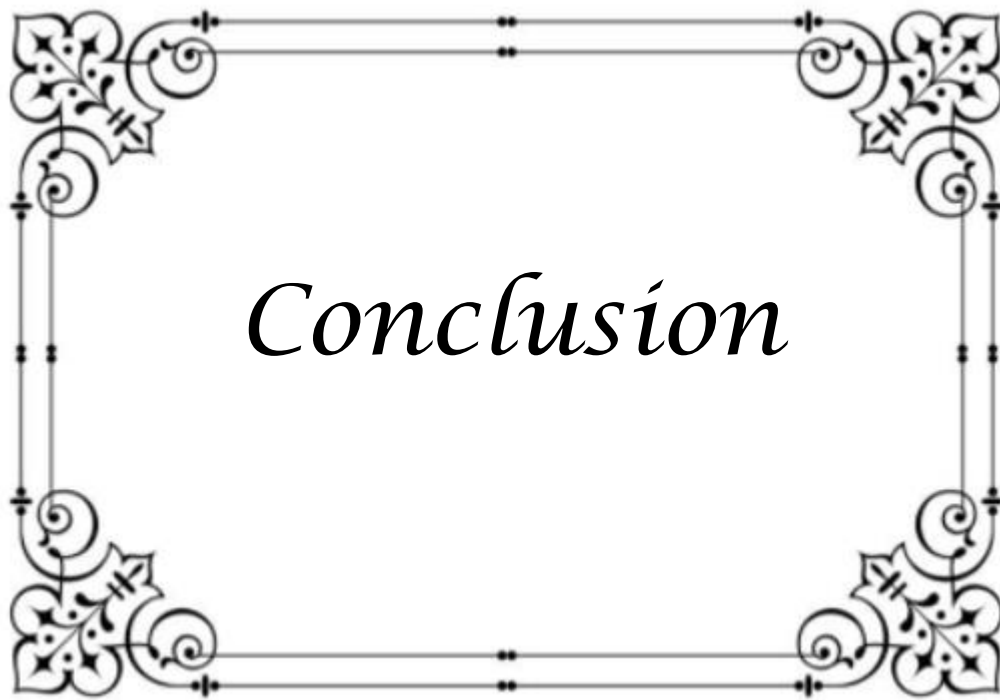


Figure 13 : Variations du taux d'urée chez les patients leucémiques avant et au fin traitement par les agents de chimiothérapie.



Conclusion

Conclusion

Les leucémies aigües 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 difficile à traiter car elle nécessite un traitement curatif associé à un traitement symptomatique.

Le diagnostic de cette pathologie passe par une étude hématologique et biochimique qui peut orienter à la présence éventuelle des blastes.

L'évaluation de l'hémogramme a révélé une réduction très expressive du taux de l'hémoglobine et des leucocytes ; par rapport aux taux enregistrés après les cures (direction à les valeurs normales) ce qui indique la présence d'une anémie cela signifie probablement aux effets secondaires des agents utilisés dans le traitement.

L'observation de frottis et de myélogramme permet de confirmer les anomalies retrouvées sur FNS et de mettre en évidence des blastes circulants.

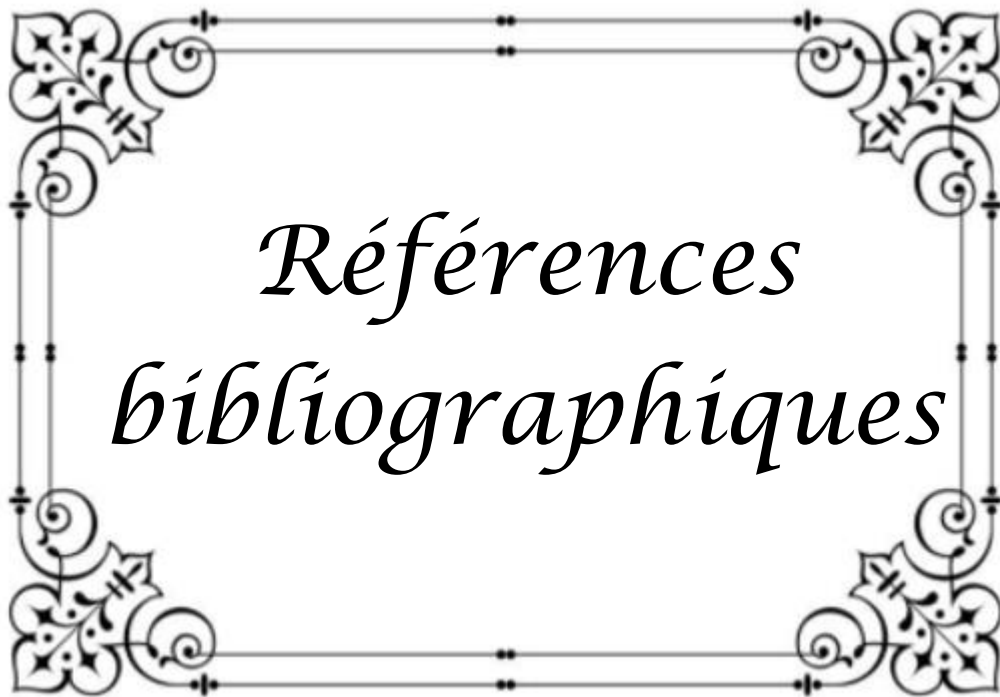
Les résultats du bilan biochimique obtenus montrent que les agents chimiothérapeutiques utilisés en cas de LA produit une élévation transitoire des transaminases hépatiques, une hyperbilirubinémie et une hyperglycémie au cours de traitement.

Le traitement a engendré un dysfonctionnement rénale reflétée par l'augmentation ou la diminution des taux de la créatinine et de l'urée sanguin.

La présente étude a permis de démontrer que la chimiothérapie a un effet thérapeutique, et en parallèle elle induit des effets néfastes et variables sur les paramètres hématologiques (elle peut provoquer une anémie ou une leucopénie à des fréquences variables) et biochimiques (peut entraîner des perturbations des paramètres biochimiques soit une augmentation, une baisse de ces derniers chez ces patients. Ce qui s'explique par un dysfonctionnement rénal, hépatique ou myélopathie).

Le type d'effets indésirables, leur fréquence et leur intensité dépendent des médicaments administrés, de leur dosage, ainsi que de la sensibilité individuelle.

Enfin, le développement des techniques de la biologie moléculaire et de la génétique (la thérapie cellulaire CAR-T, le clonage moléculaire de remaniements chromosomiques récurrents) a permis d'ouvrir de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique pour altérer l'efficacité des anticancéreux, minimiser aussi leurs effets indésirables et améliorer l'espérance de vie des patients leucémiques.



*Références
bibliographiques*

A :

- **Allouda EM., Gherras S., Ait Ali H., Hamdi S., Ahmed R., Hamladji RM., Kaci Z., Boudjerra N., Belhani M., Sidi Mansour N., Saidi M., Mehalhal N., Taoussi S., Abad MT., Bendjaballah B., Mesli N., 2016.** Evaluation du protocole Linker dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte étude multicentrique. *Revue Algérienne d'hématologie* ;12 : 2170-0729
- **Araujo F., Cavalcanti, Iago DL, Larrazabal I., Bruna R., et Peres, Adrya Lúcia., (2020).** Analyse de la toxicité hématologique et biochimique de la chimiothérapie chez les femmes diagnostiquées d'un cancer du col de l'utérus. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* , 56 , e1772020. Publication en ligne du 01 juillet 2020. <https://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200038>

B :

- **Bengmeryer, 1976.** Prospectus de l'hôpital
- **Balleter , 1859.** Prospectus de l'hôpital
- **Binet C., Domenech J., Herault O., 2004.** Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques, Thèse de doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré-Nancy 1. Faculté de Pharmacie.
- **Blackburn L., Bender S., Brown S., 2019.** Seminars in Oncology Nursing , The Ohio State University Comprehensive Cancer Center ; Éditeur: *Elsevier* , Vol 35, Issue 6
- **Bekadja M A., 2010.** Rapporteur. Étude Épidémiologique nationale des leucémies aiguës myéloïdes en Algérie sur une période de 5 ans. *Revue Algérienne d'Hématologie* 2.012 n°6-7. Pp :6-10

C :

- **Chiaretti S., Zini G., & Bassan, R., 2014.** Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 6(1), e2014073. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.073>
- **Chantry A S., Quaranta S., Ciccolini J. and Lacarelle B., 2014.** Clinical application, limits and perspectives of pharmacogenetic and pharmacokinetic analysis of anticancer drugs. *Annales de biologie clinique*. 72 : 527-542

D :

- **Delhommeau F., 2016.** Hématopoïèse et sa régulation normale, Elsevier Masson. Pp 16.
- **Deschler B., Lubbert M., 2006.** Épidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010,

Références bibliographiques

thèse de doctorat en Biologie médicale, université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie, Grenoble.

- **Danielle M., Lussier Robert D., Schreiber 2016.** Immunosurveillance du cancer : *immuno-édition Encyclopédie de l'immunobiologie*, Vol. 4, pages. 396-405
- **Doval C., 2015.** Leucémie aigüe lymphoblastique physiopathologie et états actuels des traitements, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Faculté de pharmacie, France.
- **Diebold H., Molina T., Tourneau., Audouin J., 2008.** Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. *Revue francophone des laboratoires*; 398:65-71

E:

- **Elbossaty W F., 2017.** Acute Renal and Hepatic Failure and Abnormal Blood Cell Count in Acute Leukemia: A Report of Four Cases and Review of the Literature, *Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems Elbossaty*, J Pharma Care Health Sys 2017, 4:3 DOI: 10.4172/2376-0419.1000180

F:

- **Febbo P., Ladanyi M., Aldape KD., De Marzo AM., Hammond, M E., Hayes D F., Iafrate, A. J., Kelley, R. K., Marcucci, G., Ogino, S., Pao, W., Sgroi, D. C., & Birkeland, M. L., 2011.** NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 9 Suppl 5, S1–S33.

G:

- **Granier C., Karaki S., Roussel H., Badoual C., Tran T., Anson M., Fabre E., Oudard S., Tartour E., 2016.** Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes ; 2 :5-6.
- **Géraldine L., Juliette R, Rodney M., Aline M., Claude B., Véronique M., Bertolus C., Lemoine F., 2014.** Immunité et cancers des voies aéro-digestives supérieures 1re partie : Réponses immunitaires et échappement tumoral, vol 20, N°3, pp 155 - 160
- **Gökbuget N., Hoelzer D., 2006.** Leucémie aigüe Lymphoblastique de l'adulte avec envahissement du système nerveux central, Thèse de doctorat en Pharmacie, Université Mohammed V -Souissi ,Faculté de médecine et pharmacie – Rabat.

H:

- **Hashem MA., Mahmoud EA., Abd-Allah NA., (2020).** Altérations des paramètres hématologiques et biochimiques et de l'état de l'ADN chez les souris portant des cellules de carcinome d'ascite d'Ehrlich et traitées avec du cisplatine et du cyclophosphamide. *Pathologie clinique comparée*. doi: 10.1007 / s00580-019-03089-5
- **Harisson T., 1993.** Principe de médecine interne. Médecine-sciences. Flammarion. 5ème éd. Paris.
- **Huguet F., Récher C., 2016.** Leucémies aiguës de l'adulte. Elsevier Masson ; 10 :1634-6939
- **Henry, 1984.** Prospectus de l'hôpital
- **Henry, 1974.** Prospectus de l'hôpital
- **Hijmas, 1916.** prospectus de l'hôpital

I:

- **Inaba, H., Greaves, M., Mullighan, C., 2013.** Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet (London, England)*, vol 381, N°9881, pp1943–1955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4)
- **Isnard-Bagnis C., Moulin B., Launay-Vacher V., Izzedine H., Tostivint I. and Deray G., 2005.** Anticancer drug-induced nephrotoxicity. *Nephrologie & thérapeutique*. 1: 101-114.

J

- **Jakob R., Photis B., Yves C., Thomas M., Aapro M., Plan A., 2008.** Les leucémies aiguës, *Rev Med Suisse*, vol 4, pp, 1272-1278.

K:

- **Kipps, T. J., Stevenson, F. K., Wu, C. J., Croce, C. M., Packham, G., Wierda, W. G., O'Brien, S., Gribben, J., & Rai, K., 2017.** Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.8>
- **Kuter D-J., 2019.** Harvard Medical School, Revue générale des troubles plaquettaires - Hématologie et oncologie - *Édition professionnelle du Manuel MSD* ; © 2019 Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, États-Unis)
- **Khatar M., 2014.** Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës, *thèse de doctorat en médecine*, Université Mohamed v rabat, faculté de médecine, Maroc.

Références bibliographiques

L :

- **Leguay, T., & Mahon, F.-X.,2006.** *Leucémie myéloïde chronique. EMC - Hématologie, 1(1), 1–13.* doi:10.1016/s1155-1984(05)39940-7
- **Lockard C., Schwartz R.,2019.** Blood, *Encyclopædia Britannica*, Inc. <https://www.britannica.com/science/blood-biochemistry>

M :

- **Mariam D., Uwingabiye J., Bissan A., Razine R., Benkirane S., Azlarab M., 2016.** Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immun phénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants: expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina. *Pan African Medical Journal* ; 23: 258.
- **Muscaritoli M., Lucia S., Farcomeni A., Lorusso, V., Saracino V., Barone C., Plastino F., Gori S., Magarotto R., Carteni G., Chiurazzi B., Pavese I., Marchetti L., Zagonel V., Bergo E., Tonini G., Imperatori M., Iacono C., Maiorana L., Pinto C., ... PreMiO Study Group.,2017.** *Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. Oncotarget, 8(45), 79884–79896.* <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20168>

P :

- **Paul S., Kantarjian H., Jabbour E. J.,2016.** Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clinic proceedings*, vol 91, N°11, pp 1645–1666.
- **Padaro E., Magnang H., Layibo Y., Mawussi K., Kuéviakoé I. M., Agbétiafa K., Vovor A.,2018.** Les transcrits bcr-abl et leurs corrélations avec l'hémogramme au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC) au Togo [Types of bcr-abl and their correlations with the blood count in chronic myeloid leukemia (CML) in Togo]. *The Pan African medical journal, 30, 221.* <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.221.9821>
- **Passweg JR.,Chalandon Y., Matthes T., Beris P.,2008.** Les leucémies aiguës. *Rev Med Suisse Rev Med Suisse* ; 4 : 1272-1278.
- **Prebet T., Etienne A., Vey N., 2012.** Prise en charge thérapeutique des leucémies aiguës myéloïdes, Elsevier Masson. Vol : 13 Pp 1.
-

R :

- **Rahmouni A., Zerbib P., Lin C., Mulé S., Montazel J., Luciani A.,2017,** Moelle osseuse de l'adulte et IRM corps entier des hémopathies,Elsevier Masson.Pp 653.

Références bibliographiques

- **Rowbottom L., Stinson J., Emmenegger R., Urban, Cheng, S, Lowe, Giotis J., Angie, Cheon., Paul , Chow, Ronald & Thavarajah, N , Pulenzas, N, Chow, Angelis D., Carlo.,2015.,** Retrospective review of the incidence of monitoring blood glucose levels in patients receiving corticosteroids with systemic anticancer therapy. *Annals of palliative medicine*
- **Robin QH Kloos., Rob Pieters., Cor van den Bos., Natasha KA van Eijkelenburg, Robert de Jonge & Inge M. van der Sluis (2019)** L'effet du traitement par asparaginase sur la toxicité et l'efficacité du méthotrexate chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, de leucémie et de lymphome, 60 :12, 3002-3010, DOI : 10.1080 / 10428194.2019.1613537

S :

- **Paul B., Calmels., E (2002)** Immunité antitumorale et tolérance immunitaire. *Annales de Biologie Clinique*, vol. 60, N°2, pp. 52-143
- **Sobecks R., 2007.** Leucémie aiguë Lymphoblastique de l'adulte avec envahissement du système nerveux central, thèse de doctorat en pharmacie, université MOHAMMED V, Faculté de MEDECINE ET DE PHARMACIE, RABAT

T :

- **Terwilliger T., Abdul-Hay, M. (2017).** Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood cancer journal*, 7(6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
- **Tresckow JV, Eichhorst B, Bahlo J, Hallek M, (2019),** The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia, vol 116, N°4 ,pp 41-46.
- **Tahmidul I., Shahidur R., Md. Kamrul H., Ferdous J., Manik C M., Sheuly F ., Alam S., Karmul M ., Jannatut T, Sharaban T .,(2020)** Liver Function Tests in Patients of Acute Leukemia before and after Induction Chemotherapy, *Journal of Biosciences and Medicines* Vol.8 No.2.
- **Territo M., (2020),** Présentation des maladies des globules blancs - Troubles du sang - *Manuels MSD pour le grand public* Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, États-Unis)
- **Tiotiu A., Clement-Duchene C., Martinet Y. (2015).** Management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer. *Revue des maladies respiratoires*. 32: 809-821.
- **Thomas X, 2007.** Leucémies aiguës lymphoblastique de l'adulte. Elsevier Masson. Pp18.

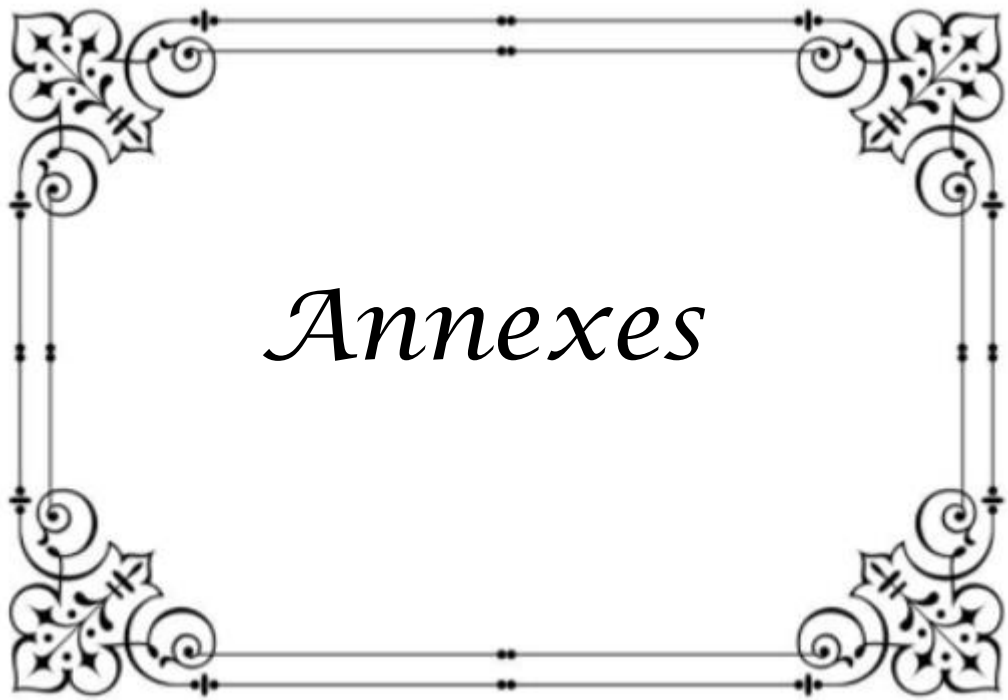
V :

- **Valensi F., 2003.** Classification des leucémies aiguës : nouvelles propositions de l'OMS (Organisation Mondiale de Santé), *Elsevier Masson*. Vol 13. Pp 7.

Z :

Références bibliographiques

- **Zouaoui Z., Benlazar M., Taleb M., Bentahar Z., Hamdi S., Benlabiod KM., Abad MT., Zouiten M., Grifi F., Akrouf S., Ahmed Nacer R., Hamladji RM., Kaci Z., Boudjerra N., Belhani M., Krim M., Bekadja MA., Allouda M., Ait Ali H., Aiche M., Saidi M., Bouabdallah S., Sidi Mansour N., Zouani S., Touhami H., Chalabi H., Mehalhel N., Talbi F., Ardjoun FZ., Benzineb B., Mesli N., Bachiri.,2016.**Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL) travail coopératif du groupe Algérien d'étude des LAL sur une période de 04 ans (Jan2010-Dec 2013).Revue Algérienne d'hématologie ;12 : 2170-0729.



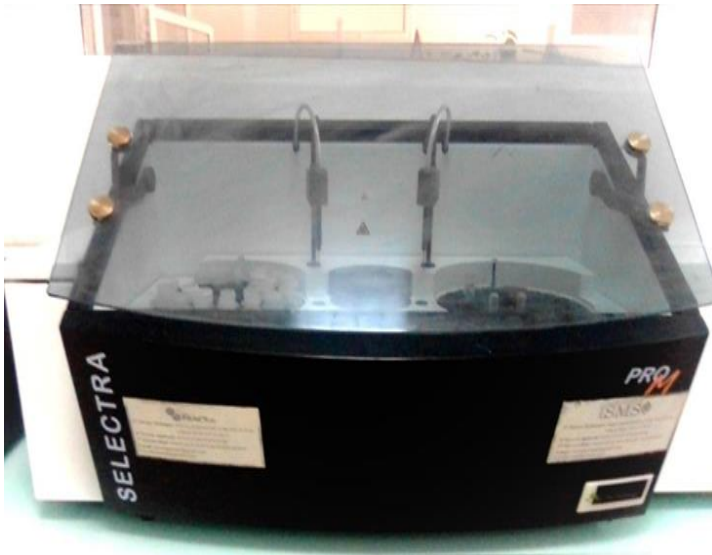
Annexes

Annexe 1

Tableau IV : Classifications FAB et OMS des leucémies aiguës

Leucémie myéloïde aiguë (LMA)	
Classification FAB	Classification OMS
M0 : différenciation minimale M1 : différenciation myéloïde sans maturation M2 : différenciation myéloïde avec maturation M3 : leucémie promyélocytaire M4 : leucémie myélomonocytaire M4Eo : leucémie myélomonocytaire avec éosinophiles pathologiques M5 : leucémie monocytaire avec ou sans maturation M6 : érythroleucémie M7 : leucémie mégacaryoblastique	LMA avec translocations cytogénétiques récurrentes <ul style="list-style-type: none"> + LMA avec t(8;21) + LMA promyélocytaire avec t(15;17) + LMA avec inv(16) et éosinophiles pathologiques + LMA avec anomalies 11q23 (MLL) LMA avec dysplasie multilinéaire <ul style="list-style-type: none"> + Avec antécédent de SMD + Sans antécédent de SMD LMA avec dysplasie liée au traitement (cytotoxique) LMA sans autre catégorisation <ul style="list-style-type: none"> + Différenciation minimale + Différenciation myéloïde sans maturation + Différenciation myéloïde avec maturation + Leucémie myélomonocytaire + Leucémie monocytaire + Erythroleucémie + Leucémie mégacaryoblastique + Leucémie à basophiles + Panmyélose aiguë avec fibrose
Leucémie lymphoblastique (LLA)	
Lignée B (LLA-B)	Lignée T (T-LLA)
Pro-B (TdT CD19, CD79a) Common-B (CD10 cALLA) Pré-B (cμ) (chaîne IgM lourde cytoplasmique) B mature (Burkitt) (sIgM (surface)) Sous-typisation cytogénétique <ul style="list-style-type: none"> t(9;22) (q32;q11); BCR/ABL (mp) t(1;19) (q23;p13); PBX-E2A (mp) t(4;11) (q21;q11.2); AF4/MLL (mp) t(12;21) (p12;q22); TEL-AML1 (bp) hyperdiploïdie (> 50) 	LLA pro-T (CD7, TdT) LLA pré-T (CD5/CD2/CD8) LLA T-corticale (CD1a) LLA T avec maturation (CD3)

Annexe 2



Automate pour le dosage biochimique



Automate pour l'hémogramme



Centrifugeuse



Microscope optique



Tubes (EDTA et Hépariné) + Micropipettes



Lames

Figure 13 : Equipements utilisés dans l'étude hématologique et biochimique

Annexe

Annexe 3

Tableau V : Références des appareillages

Appareillage	Référence
Automate pour le dosage biochimique	SELECTRA
Automate pour l'hémogramme	SYSMEX xp 300
Centrifugeuse	ROTINA 35 Herttich D-78532
Microscope optique	OLYMPUS model cx21FS1
Lames	Lames SLIDES cat NO.7105P

Annexe 4

Tableau VI : Description des anticancéreux administrés aux patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique.

Agent	Classe	Dose administré
Phase 01 : L'induction		
Rubido	ANTHRACYCLINES	60 mg/ m ²
Aracytine	Antinéoplasique	100 mg/ m ²
Phase 02 : consolidation		
Aracytine	Antinéoplasique	2-3 g/ m ²
Rubido	ANTHRACYCLINES	45 mg/ m ²
Phase 03 : protocole de rattrapage		
Amsacrine	Antinéoplasique	200 mg/ m ²
Aracytine	Antinéoplasique	1 g/ m ²

Annexe

Annexe 5

Tableau VII : Description des anticancéreux administrés aux patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique

Agent	Classe	Dose administrée
Etape 01 : Pré phase		
Prednisone	Corticostéroïde	60mg/ m ²
Méthotrexate	Antimétabolite	15mg
Induction (Première partie commune de j1 à j14)		
Prednisone	Corticostéroïde	60 mg/ m ²
Daunorubicine	Antibiotique	50 mg/ m ²
Vincristine	Antinéoplasique, alcaloïde	2 mg
Cyclophosphamide	Alkylant	750 mg/ m ²
L-asparaginase	Enzyme	6.000 UI/ m ²
Méthotrexate	Antimétabolite	15 mg
Aracytine	Antinéoplasique	40 mg
Dépo-médrol	Un anti-inflammatoire Stéroïdien	40 mg
Induction (Seconde partie)		
Daunorubicine	Antibiotique	30 mg/ m ²
Vincristine	Antinéoplasique, alcaloïde	2 mg
Cyclophosphamide	Alkylant	750 mg/ m ²
L-asparaginase	Enzyme	6.000 UI/ m ²
Granocyte	Antinéoplasique	263 ug/j
Consolidation		
Bloc araC (blocs 1 et 4)		
Aracytine	Antimétabolite	2.000 mg/ m ²
Dexaméthasone	Glucocorticosteroïde	10 mg /12h
L-Asparaginase	Enzyme	10.000 UI/ m ²
Granocyte	Antinéoplasique	263 ug/j
Bloc MTX (blocs 2 et 5)		
Vincristine	Antinéoplasique, alcaloïde	2 mg
Méthotrexate	Antimétabolite	3.000 mg/ m ²
L-asparaginase	Enzyme	10.000 UI/ m ²
6-Mercaptopurine	Antimétabolite	60 mg/ m ²
Granocyte	Antinéoplasique	263 ug/j
Bloc CPM (blocs 3 et 6)		
Méthotrexate	Antimétabolite	25 mg/ m ²
Cyclophosphamide	Alkylant	500 mg/ m ²
Etoposide	Antinéoplasique	75 mg/ m ²
Granocyte	Antinéoplasique	263 ug/j

Annexe

Annexe 6

Tableau VIII : Références des réactifs utilisés dans l'étude biochimique

Les dosages	Les réactifs	Les références
Glycémie	Diagno – Glu A	B07025010
Créatinine	R1 : réactif alcalin hydroxyde de sodium	Biomaghreb 20153
	R2 : acide picrique	
	R3 : réactif standard de créatinine	
L'urée	R1 : tampon Buffer	Biomaghreb 20146
	R2 : uréase	
	R3 : étalon urée	
	R4 : hypochlorite de sodium	
Bilirubine	R1 : Acide sulfanilique Acide chlorhydrique Diméthylsulfoxyde	Biomaghreb 20105
	R2 : Nitrite de sodium	
	R3 : étalon	
ASAT	R1 : solution tampon	Biomaghreb 20043
	R2 : substrat : NADH LDH MDH Oxoglutarate	Biomaghreb 20042
ALAT	R1 : solution tampon	TC CAT NO :A525-240
	R2 : substrat : NADH LDH L-alanine a-Ketoglutarate	

Annexe 7

Tableau IX : Références des réactifs utilisés dans la coloration MGG du frottis sanguin.

Les réactifs	Les références
May-Grunwald	PAL Diagnostics -33650
Giemsa	SPECILAB sp0gm-ot

Annexe 8

Tableau X : Valeurs usuelles des paramètres mesurés

Paramètres	Normes
Globules blancs ($10^3/m^3$)	4-10
Hémoglobine (g/dl)	13-18
Plaquettes ($10^3/m^3$)	150-350
Glycémie (g/l)	0.7 - 1.1
Créatinine (mg/l)	7 – 14
Urée (g/l)	0.15 -0.40
Bilirubine (mg/l)	2-10
ASAT (UI/l)	<38
ALAT (UI/l)	<38