

## Editorial

Le sang est un liquide dans lequel baignent de nombreuses cellules et substances essentielles. Nombreuses sont les maladies qui touchent ce milieu biologique. Certaines sont dues à des anomalies des cellules sanguines dont la leucémie.

En effet, la leucémie est un cancer des cellules souches de la moelle qui, en se développant, deviennent des blastes ou des cellules sanguines immatures. Ces cellules dites leucémiques envahissent progressivement la moelle osseuse puis le sang et prennent la place des cellules sanguines normales, les empêchant ainsi d'accomplir leurs fonctions.

Différents types de leucémies ont été décrits et classés selon le type des progénitures à partir desquels elles se développent. Ainsi, la leucémie lymphoïde prend naissance à partir des progénitures lymphoïdes et la leucémie myéloïde provient des myéloïdes anormaux.

De manière générale, quatre principaux types de leucémies sont documentés en l'occurrence la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Dans ce neuvième numéro du bulletin de l'INH, le Laboratoire de Cytométrie en Flux du Département d'Immunologie vous présente un article intitulé «Profil immunophénotypique des Leucémies Lymphoblastiques Aigües de l'adulte diagnostiquées au Maroc de 2006 à 2009 » et un savoir-faire sur cette maladie pour attirer l'attention des lecteurs sur l'utilité de diagnostic biologique dans la prise en charge et le suivi des leucémies.

*Dr. Rhajaoui Mohamed*  
*Directeur Institut National d'Hygiène*

## Sommaire

<b>Editorial</b> .....	1
<b>Article</b> .....	2
<b>En savoir plus</b> .....	4
<b>Evenements</b> .....	6
<b>Publications premier semestre 2018</b> .....	8

## Membres du comité de lecture

- Abdelaziz Sefiani
- Amina Hançali
- Chafika Faraj
- Fatima Bachir
- Ilham Nassri
- Mohamed Rhajaoui
- Najja Ameur

## Centre de Conseils aux Voyageurs

Le centre de conseils aux voyageurs (CCV) de l'Institut National d'Hygiène (INH) de Rabat a pour rôle de prendre en charge le voyageur en matière de vaccination (sauf fièvre jaune), de prophylaxie du paludisme et de conseils généraux de santé. En tant que service d'une structure de laboratoires multidisciplinaires (INH), le CCV est en mesure de faire aussi, au retour de voyage, le diagnostic de nombreuses maladies infectieuses.

### Contacts :

Tél : 05 37 77 19 02

05 37 77 19 65

E-mail : ccvinhrabat@yahoo.fr

## Article

## Profil immunophénotypique des Leucémies Lymphoblastiques Aigues de l'adulte diagnostiquées au Maroc de 2006 à 2009

A<sup>1</sup>. Labjouji., F<sup>1</sup>. Bachir., S<sup>1</sup>. Bennani., A<sup>2</sup>. Quessar. A<sup>2</sup>

1- Laboratoire de Cytométrie en flux, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc

2- Service d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique, CHU Ibn Rochd Hôpital 20 Aout, Casablanca, Maroc

### Introduction :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations maligneshétérogènes affectant les précurseurs lymphoïdes B ou T, bloqués à un stade donné de leur développement. Cette maladie relativement rare, mais grave, représente 20% des leucémies aiguës (LA) de l'adulte avec une incidence annuelle estimée 1,9 /100000h/an chez l'homme et de 1,2/100000h/an chez la femme [1].

L'immunophénotypage par cytométrie en flux constitue une étape incontournable du diagnostic des LAL. Il permet de confirmer la nature lymphoïde des blastes et de distinguer les LAL B des LAL T et d'établir une classification basée sur le degré de maturité des blastes (classification de l'European Group of Immunologic classification of Leukemia ou EGIL)[2]. Il permet également de détecter, au diagnostic, le profil aberrant des blastes (LAIP ou leukemia associated immunophenotype) qui sera mis à profit pour détecter la maladie résiduelle.

Le présent travail a pour objectif de déterminer les aspects immunophénotypiques en relation avec les données clinico-biologiques des LAL de l'adulte diagnostiquées, au Service d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique du CHU Ibn Rochd de Casablanca qui est le seul service au Maroc à pouvoir prendre en charge les patients adultes atteints de LA.

### Matériel et patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 130 patients adultes, âgés de plus de 18 ans. Le diagnostic de LAL (L1 ou L2, le sous-type FAB L3 a été exclu) a été établi par cytologie, durant la période comprise entre Janvier 2006 et Décembre 2009, au CHU Ibn Rochd, selon les critères de la classification FAB.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux a été réalisé au laboratoire de Cytométrie en flux de l'Institut National d'Hygiène du Maroc, à l'aide du cytomètre Facs Calibur 4 couleurs (BD biosciences) et un panel d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes de la lignée lymphoïde T (CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7 et CD8), de la lignée lymphoïde B (CD19, CD22, et CD79a), de la lignée myéloïde (MPO, CD13 et CD33) et les marqueurs d'immaturité (CD10, CD34, HLA-DR et TdT).

Les critères clinico-biologiques recueillis des dossiers cliniques des patients sont le sexe, l'âge, le nombre des globules blancs (GB), le syndrome tumoral (adénopathie, splénomégalie, et hépatomégalie) et le caryotype conventionnel.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 17.0. Les fréquences des caractéristiques biologiques et cliniques ont été comparées à l'aide du test de khi2 ou de Fisher. Le seuil de signification a été fixé à 5%.

### Résultats :

L'immunophénotypage a identifié 40 cas de LAL de phénotype T (31%) et 84 cas de LAL de phénotype B (64,5%). Les LA de phénotype mixte ont concernées 6 cas (4,5%) et ont été exclues de l'étude.

La comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des deux types de LAL est illustrée dans le tableau 1. Les LAL T prédominent chez les sujets de sexe masculin (72,5% des cas dans les LAL T vs 52,5% des cas dans les LAL B,  $p = 0,033$ ) et dans la tranche d'âge de 18 à 35 ans (75% des cas dans les LAL T vs 56% des cas dans les LAL B,  $p = 0,041$ ). Il y avait aussi une association entre le phénotype T et l'hyperleucocytose avec 52,5% des cas de LAL T ont un taux de GB de plus de 50000 leucocytes/ $\mu$ l contre 31% des cas de LAL B ( $p = 0,021$ ). D'autre part, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de fréquence de la splénomégalie et de l'hépatomégalie alors que la l'adénopathie semble être associée au phénotype T (84% et 57% respectivement dans les LAL T et les LAL B,  $p = 0,014$ ). Les données cytogénétiques étaient disponibles pour 96 cas, dont 71 cas de LAL B et 25 cas de LAL T. Les caryotypes diploïdes normales étaient plus fréquemment associés au phénotype T comparativement au phénotype B (55,0% vs 29,0%;  $p = 0,035$ ).

La fréquence d'expression des différents marqueurs, pris individuellement, a été évaluée dans les 2 types de LAL (tableau 2). 100% des LAL B ont exprimés CD19, CD22 et CD79 et 100% des LAL T ont exprimé le CD3 cytoplasmique et le CD7. Les marqueurs d'immaturité CD10, CD34, HLA-DR et TdT ont été moins fréquemment exprimés dans les LAL T comparativement aux LAL B ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,023$ ;  $p < 0,001$  et  $p < 0,001$  respectivement).

L'expression aberrante des antigènes de la lignée myéloïde (AgMy) CD13+ et/ou CD33+ a été observée dans 52,5% des cas de LAL B et 55% des cas de LAL T. Le CD13 était le plus fréquemment exprimé, avec 36% des cas de LAL B et 42% des cas de LAL T, suivi du CD33 avec 29% des cas de LAL B et 25% des LAL T.

### Discussion :

Il s'agit de la première étude qui a permis d'établir le profil immunophénotypique des LAL de l'adulte au Maroc. L'analyse de la lignée des cellules leucémiques a montré que 31% des LAL appartiennent à la lignée lymphoïde T. Cette fréquence est proche de celle rapportée en France (28,5%) [3] et en Italie (26,0%) [4], mais elle est supérieure à celle trouvée en U.S.A. (20,0%) [5] et elle est inférieure à celles signalées en Égypte (50%) [6] et en Inde (53,0%) [7]. Ces différences peuvent s'expliquer par la variabilité des facteurs environnementaux et génétiques d'une population à l'autre, mais aussi par la divergence du niveau socioéconomique [8].

L'étude des paramètres clinico-biologiques, a permis de confirmer les observations publiées dans la littérature [9, 10-11] indiquant que les LAL T, comparativement aux LAL B, sont fréquentes chez les sujets de moins de 35 ans et sont associées au sexe masculin, à l'hyperleucocytose et au caryotype normal.

L'analyse des antigènes d'immaturités (CD10, CD34, HLA-DR et TdT) a révélé que ces marqueurs s'expriment dans les LAL B avec des fréquences significativement plus élevées que celles observées dans les LAL T. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus aussi bien chez les enfants [12, 13] que chez les adultes [14, 15].

L'analyse des expressions aberrantes a montré que l'infidélité de lignée, liée à l'expression des AgMy, est l'aberration la plus fréquente. Par ailleurs aucune différence significative n'a été observée entre les LAL B et T vis-à-vis la fréquence d'expression de AgMy. Ce résultat n'est pas en accord avec les données de la littérature, qui montrent que l'expression des AgMy est significativement associée aux LAL de type T [16, 17].

En conclusion, notre étude illustre le profil immunophénotypique des LAL de l'adulte dans notre pays. Cependant, des études supplémentaires avec des effectifs de patients plus larges sont nécessaires pour dresser avec précision la situation au Maroc.

### Références :

- Marc Maynadié and Xavier Troussard. Épidémiologie des leucémies aiguës. Revue Francophone Des Laboratoires – Avril 2015 - N°471. 29-33.
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995; 9:17836.
- Boucheix C, David B, Sebban C, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1994; 84: 1603–12.
- Foa R, Baldini L, Cattoretto G, et al. Multimarker phenotypic characterization of adult and childhood acute lymphoblastic leukaemia: an Italian multicentre study. Br J Haematol 1985; 61: 251–9.
- Ross CW, Stoolman LM, Schnitzer B, et al. Immunophenotypic aberrancy in adult acute lymphoblastic leukemia. Am J Clin Pathol 1990; 94: 590–9.
- Kamel AM, Assem MM, Jaffe ES, et al. Immunological phenotypic pattern of acute lymphoblastic leukaemia in Egypt. Leuk Res 1989; 13: 519–25.

7. Raja lekshmy KR, Abitha AR, Pramila R, et al. Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukaemia in Madras, India. *Leuk Res* 1994; 18: 183–90.
8. Paes CA, Viana MB, Freire RV, et al. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res* 2003; 27: 789–94.
9. Garand R, Vannier JP, Bene MC, et al. Comparison of outcome, clinical, laboratory and immunological features in 164 children and adults with T-ALL: The Groupe d'Etude Immunologique des Leucemies. *Leukemia* 1990; 4: 739–44.
10. Onciu M, Lai R, Vega F, et al. Precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: age-related immunophenotypic, cytogenetic, and molecular subsets. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 252–8.
11. Uckun FM, Gajl-Peczalska KJ, Provisor AJ, et al. Immunophenotype-karyotype associations in human acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1989; 73: 271–80.
12. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, Frankel SR, Davey FR, Powell BL, et al. Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8364. *Blood* 1999; 93: 39319.
13. Thallhammer-Scherrer R, Mitterbauer G, Simonitsch I, et al. The immunophenotype of 325 adult acute leukemias: relationship to morphologic and molecular classification and proposal for a minimal screening program highly predictive for lineage discrimination. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 380–9.
14. Tong H, Wang Q, Lu C, et al. Immunophenotypic, cytogenetic, and clinical features of 207 cases of childhood acute lymphoblastic leukemia in China. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: 437–41.
15. Bachir F, Bennani S, Lahjouji A, et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Moroccan children. *Int J Pediatr* 2009; 2009: 674801.
16. Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Absence of prognostic impact of CD13 and/or CD33 antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia: Results of the GIMEMA ALL 0496 trial. *Haematologica* 2007; 92: 342–8.
17. Yenerel MN, Atamer T, Yavuz A, et al. Myeloid antigen expression provides favorable outcome in patients with adult acute lymphoblastic leukemia: a single-center study. *Ann Hematol* (2002) 81:498–503.

**Tableau 1. Comparaison des manifestations clinico-biologiques des patients avec LAL T et des patients avec LAL B**

	LAL T (N=40)	LAL B (N=84)	p
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
Age médian, années (extrêmes)	28 (18–66)	34 (18–66)	0.041
Age ≤ 35 ans, n(%)	30 (75.0)	47 (56.0)	0.041
Sexe, n(%)			
Masculin	29 (72.5)	44 (52.5)	0.033
Féminin	11 (27.5)	40 (47.5)	
Splénomégalie n(%)	11 (44.0)	32 (39.0)	0.657
Hépatomégalie n(%)	10 (40.0)	17 (22.5)	0.084
Adénopathie	21 (84.0)	48 (57.0)	0.014
<b>Caractéristiques biologiques</b>			
Taux de GB médian/μl (extrêmes)	50 500 (600-513 050)	21 700(510–450 000)	
Leucocytose ≥ 50 000/μl n(%)	21 (52.5)	26 (31.0)	0.021
Caryotype n(%)			
Normaux	11 (55.0)	19 (29.0)	
Anormaux	9 (45.0)	46 (71.0)	

**Tableau 2. Profil immunophénotypique des LAL B et des LAL T**

	LAL T	LAL B	p
<b>Marqueurs lymphoïde T, n(%)</b>			
CD3 cytoplasmique/CD7	40(100)/40(100)	0 (0.0)/ 3 (3.5)	< 0.001/< 0.001
CD3 de surface	25 (62.5)	0 (0.0)	< 0.001
CD1a/CD4/CD5/CD8	12 (31.5)/13 (34.0)/ 32 (82.0)/ 12 (31.5)	-	
CD4+/CD8+	8 (21.0)	-	
CD4-/CD8-	21 (55.0)	-	
<b>Marqueurs lymphoïde B</b>			
CD19/CD22/CD79a	84 (100.0)/ 84 (100.0)/ 78 (100.0)	1 (2.5)/ 2 (5.5)/ 7 (20.5)	
<b>Marqueurs d'immaturité n(%)</b>			
CD10	5 (14.0)	51 (60.5)	< 0.001
CD34	23 (57.5)	65 (77.5)	0.023
HLA-DR	10 (25.0)	84 (100)	< 0.001
TdT	19 (50.0)	68 (84.0)	< 0.001
<b>Marqueurs myéloïdes n(%)</b>			
CD13	17 (42.5)	29 (36.5)	0.507
CD33	10 (25.0)	24 (29.0)	0.649
CD13+et/ouCD33+	22 (55.0)	42 (52.5)	0.744
CD13+/CD33+	5 (12.5)	10 (12.5)	1.0

## En savoir plus

# Leucémie Aigue Lymphoblastique (LAL)

A. Lahjouj, S. Bennani et F. Bachir

Laboratoire de Cytométrie en flux, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc

### I- Définition

La leucémie Aigue Lymphoblastique (LAL) est un cancer du sang qui se développe à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Au cours de l'hématopoïèse physiologique, les précurseurs de la lignée lymphoïde donne naissance à des lymphocytes matures fonctionnels. Suite à un dommage génétique, les cellules lymphoïdes immatures (les lymphoblastes) acquièrent des propriétés d'auto-renouvellement et de prolifération accrue associées à un blocage de la capacité de différenciation entraînant le phénotype leucémique. L'expansion clonale des blastes, envahit la moelle osseuse et entrave la production des lignées des cellules sanguines normales. Il en résulte un tableau clinico-biologique d'insuffisance médullaire : anémie, neutropénie et thrombopénie. Le plus souvent, les blastes envahissent le sang périphérique puis d'autres organes conduisant à un syndrome tumoral qui se manifeste par une tuméfaction des organes hématopoïétiques (adénopathie, hépatomégalie et splénomégalie).

### II- Epidémiologie

Chez l'enfant, les LAL représentent le cancer le plus fréquent (30% des cancers pédiatriques) mais sont bien plus rares chez les adultes [1]. Les protocoles thérapeutiques actuels permettent des taux de guérison allant jusqu'à 90% chez l'enfant [2]. En revanche, le pronostic à long terme pour les adultes reste péjoratif, avec des taux de guérison allant de 20% à 40% seulement [3].

### III- Étiologie et facteurs de risque

Bien que l'étiologie de la LAL reste inconnue dans la majorité des cas, certains facteurs génétiques ou environnementaux peuvent en favoriser la survenue. Des études dans la population pédiatrique ont identifié des syndromes génétiques prédisposant au développement d'une LAL, tels que le syndrome de Down ou trisomie 21, la maladie de Fanconi, le syndrome de Bloom, l'ataxie télangiectasie et le syndrome de décomposition de Nijmegen [4]. Les facteurs environnementaux prédisposant comprennent le tabagisme et l'exposition aux rayonnements ionisants, aux pesticides, à certains solvants (benzène et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques) [5] ou à des virus tels que le virus d'Epstein-Barr [6] et le virus de l'immunodéficience humaine [7].

### IV- Diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant des signes cliniques d'insuffisance médullaire ou devant un hémogramme montrant une hyperleucocytose avec blastose. Le myélogramme est indispensable pour confirmer le diagnostic. Selon l'OMS, la leucémie aiguë (LA) est définie par la présence de 20% blastes dans la moelle [8; 9].

### V- Place de la cytométrie en flux dans les LAL

#### V- Assignement de lignée et pronostic

En plus de sa place incontournable dans le diagnostic de la nature de la lignée des blastes (lymphoïde B ou T, vs myéloïde), qui est en effet essentielle pour une décision thérapeutique adéquate, l'analyse immunophénotypique par cytométrie en flux assume aussi un rôle pronostique en identifiant des sous-types spécifiques de LA, sur lesquels les cliniciens peuvent appliquer une stratégie de traitement adaptée. Ces sous-types sont les suivants :

#### V-1 Leucémies aiguës de lignées ambiguës

Les LA de lignées ambiguës comprennent les LA biclonales (coexistence de deux populations séparées de blastes lymphoïdes et myéloïdes bien distinctes), les LA biphénotypiques (une seule population de blastes co-exprimant des antigènes lymphoïdes et myéloïdes sur la même cellule) et les LA indifférenciées (aucun lignage ne peut être attribué à la population blastique) [10]. La classification OMS [8 ; 9] regroupe les LA biclonales et les LA biphénotypiques sous le même nom de leucémies aiguës à phénotype mixte (LAPM). Ces formes sont rares, moins de 3% de toutes les LA, mais sont de très mauvais pronostic et doivent être identifiées afin d'entreprendre rapidement une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques [11] une fois en rémission complète. En 2014, nous avons réalisé la première étude sur les LAPM au Maroc [12]. Parmi 1264 patients adultes et enfants diagnostiqués avec LA, les LAPM représentait 1,5%. Il n'y avait pas d'association entre les caractéristiques phénotypiques et le résultat du traitement. Les patients traités avec une thérapie de type LAL ont une survie globale significativement plus élevée que ceux traités avec un traitement de type LAM.

#### a- LAL T ETP (Early-T Precursors)

En 2009, Smith et al., [16] ont mis en évidence un nouveau sous-type de LAL-T développé aux dépens de cellules thymiques très immatures (ETP pour « Early-T precursors »), et ayant un mauvais pronostic. Ce groupe de LAL-T est caractérisé par un profil particulier : cCD3+, CD1a-, CD8- et CD5 faible associés à l'expression de marqueurs myéloïdes ou de cellules souches. Ce sous type est apparu dans la révision 2016 de la classification OMS comme entité provisoire [9].

#### b- LAL T corticale

Ce sous type de LAL T, défini par l'expression du CD1a, est de bon pronostic. L'étude du profil immunophénotypique des LAL de l'enfant au Maroc [14] a montré un excès de la LAL T de type corticale.

## d- LAL avec expression des marqueurs myéloïdes (LAL AgMy+)

L'expression aberrante des antigènes associés à la lignée myéloïde (AgMy) sur les lymphoblastes est un phénomène bien connu mais sa signification clinique est toujours controversée chez l'adulte : certaines études ont associé les LAL AgMy+ à un mauvais pronostic [15 ; 16] tandis que d'autres n'ont pas trouvé de différence entre les LAL AgMy+ et les LAL AgMy- [17 ; 18]. Comme la valeur pronostique des AgMy chez les adultes n'est pas établie de façon définitive, nous avons étudié en 2013 [19] la fréquence et la signification pronostique des AgMy chez une série de patients adultes avec une LAL B et traités de manière homogène avec le protocole thérapeutique National MARALL 2016. Nos résultats ont montré qu'il n'y a pas d'association significative entre l'expression des AgMy et le résultat du traitement : taux de rémission complète et de survie globale.

## V-2 Immunothérapie

Dans les LAL B, les antigènes pan B CD20 et CD22 sont efficacement ciblés par le Rituximab [20] et l'Inotuzumab [21], respectivement. L'application de l'immunothérapie repose sur la révélation de l'expression des antigènes cibles sur la membrane de cellules pathologiques par cytométrie en flux.

## V-3 Suivi de la maladie résiduelle

Dans les leucémies aiguës lymphoïdes, la persistance de cellules malignes après traitement (maladie résiduelle ou MRD : minimal residual disease) est un facteur de risque de rechute. L'estimation précise du nombre de cellules leucémiques réfractaires au traitement permet de proposer des traitements adaptés et d'augmenter le taux de guérison. La sensibilité de la détection de la maladie résiduelle en cytométrie en flux ( $10^{-4}$  à  $10^{-5}$ ) en fait un outil précieux. La recherche de la MRD par cytométrie en flux repose sur l'identification de marqueurs immunophénotypiques exprimés sur les cellules leucémiques ou LAIP (leukemia associated immunophenotype) mais pas sur les cellules normales [22 ; 23].

## Bibliographie

1. Bassan R, Gatta G, Tondini C and Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004 Jun; 50(3): 223-61.
2. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009; 360 (26):2730-2741.
3. Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004; 101: 2788-2801.
4. Bielorai B, Fisher T, Waldman D, et al. Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxiatelangiectasia variant. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30 : 574-582.

5. Spector LG, RJ, Robison LL, Bhatia S. *Epidemiology and Etiology, Childhood Leukemias*, 2nd edition. Cambridge University Press, pp 48-66.
6. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, et al. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 63-67.
7. Geriniere L, Bastion Y, Dumontet C, et al. Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients. *Ann Oncol* 1994; 5: 437-440.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, fourth edition. Lyon: IARC press, 2008.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 May 19; 127 (20):2391-405.
10. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European group for the immunological characterization of leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9 (10):1783-6.
11. Matutes E1, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011;117(11):3163-71.
12. Fatima Bachir, Jihane Zerrouk, Scott C. Howard, et al. Outcomes in Patients with Mixed Phenotype Acute Leukemia in Morocco. *J Pediatr Hematol Oncol*. Volume 36, Number 6:e392-e397, August 2014.
13. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10: 147-56.
14. Bachir F, Bennani S, Lahjouji A, et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Moroccan children. *Int J Pediatr* 2009, 4801-4807.
15. Lauria F, Raspadori D, Martinelli G, et al. Increased expression of myeloid antigen markers in adult acute lymphoblastic leukaemia patients: diagnostic and prognostic implications. *Br J Haematol*. 1994; 87:286-92.
16. Preti HA, Huh YO, O'Brien SM, et al. Myeloid markers in adult acute lymphocytic leukemia. Correlations with patient and disease characteristics and with prognosis. *Cancer*. 1995;76:1564-70.
17. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, et al. Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8364. *Blood* 1999;93:39319.
18. Vitale A, Guarini A, Ariola C, Meloni G, et al. (2007). Absence of prognostic impact of CD13 and/or CD33 antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of the GIMEMA ALL 0496 trial. *Haematologica* 92: 342-348.
19. Lahjouji A, Bachir F, Bennani S, et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in Moroccan patients with adult B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Neoplasma* 2013; 60: 553-60.
20. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al; for GRAALL. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(11): 1044-1053.
21. DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv*. 2017;1(15): 1167-1180.
22. Obro NF, Ryder LP, Madsen HO, et al. Identification of residual leukemic cells by flow cytometry in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: verification of leukemic state by flow-sorting and molecular/cytogenetic methods. *Haematologica* 2012; 97, 137-141.
23. Denys B, van der Sluijs-Gelling AJ, Homburg C, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 27, 635-641.

## LABORATOIRE DE CYTOMÉTRIE EN FLUX DE L'INH

Le laboratoire de Cytométrie en Flux (LCF) de l'INH a été créé en Juin 2003 dans le cadre du programme d'amélioration du diagnostic des leucémies selon les recommandations internationales et ce en partenariat avec l'hôpital Saint Jude de Memphis USA et les centres d'Oncologie et d'Hématologie Pédiatriques des CHU de Rabat et Casablanca. Il s'agit de la première plateforme spécialisée en cytométrie du Ministère de la Santé. Grâce à la disponibilité de cette plateforme et pour répondre à une demande pressante de plusieurs prescripteurs de l'INH une série d'analyses spécialisées ont été mises à la disposition de la population et pour certains d'entre elles, ne sont réalisées actuellement au Maroc qu'à l'INH :

- Pour réduire la morbidité du cancer dans notre pays, le LCF a mis depuis octobre 2003 à la disposition des principaux centres d'hématologies-oncologie des tests pour le phénotypage immunologiques des leucémies aiguës et en 2006 celui l'immunophénotypage des syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes. Ces tests qui permettent de poser ou préciser le diagnostic ont contribué à l'amélioration de la prise en charge qui constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies par le plan national du cancer au Maroc.
- Aussi, la disponibilité du test de diagnostic de l'HPN par cytométrie en 2007 pour la première fois au Maroc a rendu possible le diagnostic de nombreux malades en attente. Des mises à jour

du test en 2015 et 2018 suivant les recommandations de l'International Clinical Cytometry Society (ICCS) et de l'European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) a permis pour la première fois de détecter de petits clones HPN et ainsi d'augmenter la sensibilité du test.

- Mise en place en 2014 de la plateforme pour la numération par cytométrie des cellules souches hématopoïétiques CD34+. Grâce à cette plateforme, l'INH a participé à la première greffe de CSH faite par le CHU de Rabat chez un enfant de 7 ans (information ayant fait état d'un communiqué du ministère de la santé)
- Le LCF a inscrit dans la dernière nomenclature de 2016 du Ministère de la santé certaines des analyses qu'il a mis en place : le phénotypage immunologiques des leucémies aiguës et lymphomes et le diagnostic de l'HPN par cytométrie.
- En 2018 le LCF a finalisé la mise en place et pour la première fois au Maroc, du diagnostic de la maladie résiduelle minimale (MRD) dans la leucémie lymphoblastique de l'enfant et ce en collaboration avec le service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (SHOP) de Rabat et le POEM Workgroup « Pediatric Oncology East and Mediterranean Group » pour la standardisation de la technique de suivi de MRD.



## Événements de l'INH

### LES VISITES :

Le Secrétaire général du Ministère de la Santé Pr Hicham NEJMI, accompagné du Pr. Abderrahman EL MAAROUFI, directeur de la DELM, a effectué une visite à l'INH le 21 juin 2018. Cette visite était l'occasion pour Monsieur le Secrétaire général de se réunir avec les chefs de département afin de s'enquérir de près sur les réalisations de l'INH qui ont été présentées par Mr le Directeur Dr. Rhajaoui Mohamed. Au terme de cette réunion, Monsieur le Secrétaire a signalé l'importance de l'INH et son rôle primordial dans le MS au Maroc. Il a également insisté sur le renforcement des missions de l'INH.



Visite de la délégation des allemands toxicologues dans le cadre de coopération maroco-germanique en matière de la médecine médico-légale.



### Manifestations Scientifiques

#### Conférence

Le 21 mars 2018 à Rabat, une conférence a été organisée par l'Ecole nationale de santé publique (ENSP) et l'Institut National d'Hygiène (INH) sous le thème « Rare, fier, Soyons solidaire! ». Les travaux de

cette conférence ont été achevés par la signature d'une convention afin de définir et de renforcer les modalités de collaboration entre les deux parties, en terme de réalisation de formations, travaux de recherche, échange d'expertises et encadrement de stagiaires.



#### Réunion

Réunion de coordination dans le cadre du projet 48, NRBC. Phase d'évaluation. le 28-6-2018.



#### Formation :

Pour rendre les centres référents VIH autonomes par rapport aux activités de biologie spécialisées du la PEC du VIH et avec l'appui du Programme National de Lutte contre le VIH/Sida et de l'Unité de Gestion du Fond Mondial, le département de virologie a organisé le 05 et 06 avril 2018 un atelier de formation. Ce dernier a pour objectif de former les biologistes des laboratoires du réseau VIH sur les aspects immuno-virologiques du suivi de l'infection à VIH, et également sur les technologies de biologie moléculaire de quantification de la charge virale plasmatique, avec des sessions pratiques de PCR en temps réel sur système Abbott.

## Publication 1<sup>er</sup> semestre 2018

- Wallis M, Baumer A, Smaili W, Jaouad IC, Sefiani A, Jacobson E, Bowyer L, Mowat D, Rauch A. Surprisingly good outcome in antenatal diagnosis of severe hydrocephalus related to CC-DC88C deficiency. *Eur J Med Genet.* 2018 Apr; 61(4):189-196. doi: 10.1016/j.ejmg. 2017.12.002. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29225145
- Létard P, Drunat S, Vial Y, Duerinckx S, Ernault A, Amram D, Arpin S, Bertoli M, Busa T, Ceulemans B, Desir J, Doco-Fenzy M, Elalaoui SC, Devriendt K, Faivre L, Francannet C, Geneviève D, Gérard M, Gitiaux C, Julia S, Lebon S, Lubala T, Mathieu-Dramard M, Maurey H, Metreau J, Nasserreddine S, Nizon M, Pierquin G, Pouvreau N, Rivier-Ringenbach C, Rossi M, Schaefer E, Sefiani A, Sigaudy S, Sznajder Y, Tunca Y, Guilmin Crepon S, Alberti C, Elmaleh-Bergès M, Benzacken B, Wollnick B, Woods CG, Rauch A, Abramowicz M, El Ghouzzi V, Gressens P, Verloes A, Passemard S. Autosomal recessive primary microcephaly due to ASPM mutations: An update. *Hum Mutat.* 2018 Mar; 39(3):319-332. doi : 10.1002/humu.23381. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29243349
- Legendre M, Rodriguez-Ballesteros M, Rossi M, Abadie V, Amiel J, Revencu N, Blanchet P, Brioude F, Delrue MA, Doubaj Y, Sefiani A, Francannet C, Holder-Espinasse M, Jouk PS, Julia S, Melki J, Mur S, Naudion S, Fabre-Teste J, Busa T, Stamm S, Lyonnet S, Attie-Bitach T, Kitzis A, Gilbert-Dussardier B, Bilafcharge syndrome: a recurrent hotspot of mutations in CHD7 IVS25 analyzed by bioinformatic tools and minigene assays. *Eur J Hum Genet.* 2018 Feb;26(2):287-292. doi: 10.1038/s41431-017-0007-0. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29255276
- Lyahyai J, Ouled Amar Bencheikh B, Elalaoui SC, Mansouri M, Boualla L, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Dion PA, Cossette P, Rouleau GA, Sefiani A. Exome sequencing reveals a novel PLP1 mutation in a Moroccan family with congenital Pelizaeus-Merzbacher disease: a case report. *BMC Pediatr.* 2018 Feb 27;18(1):90. doi: 10.1186/s12887-018-1063-5. Erratum in: *BMC Pediatr.* 2018 Apr 17;18(1):138. PMID: 29486744
- Zerkaoui M, Laarabi FZ, Ajhoun Y, Chkirate B, Sefiani A. A novel single variant in the MEFV gene causing Mediterranean fever and Behçet's disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2018 Mar 1;12(1):53. doi: 10.1186/s13256-017-1552-4. PMID: 29490685
- Berrani H, Meskini T, Zerkaoui M, Merhni H, Ettair S, Sefiani A, Mouane N. Clinical and molecular report of c.1331+1G>A mutation of the AAAS gene in a Moroccan family with Allgrove syndrome: a case report. *BMC Pediatr.* 2018 Jun 4;18(1):184. doi: 10.1186/s12887-018-1161-4. PMID: 29866068
- Debiec H, Dossier C, Letouzé E, Gillies CE, Vivarelli M, Putler RK, Ars E, Jacqz-Aigrain E, Elie V, Colucci M, Debette S, Amouyel P, Elalaoui SC, Sefiani A, Dubois V, Simon T, Kretzler M, Ballarin J, Emma F, Sampson MG, Deschênes G, Ronco P. Transethnic, Genome-Wide Analysis Reveals Immune-Related Risk Alleles and Phenotypic Correlates in Pediatric Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7):2000-2013. doi: 10.1681/ASN.2017111185. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29903748
- Adadi N, Radi FZ, Lahrouchi N, Hara L, Ratbi I, Elalaoui SC, Alders M, Zarzur J, Bezzina C, Sefiani A. Inherited dilated cardiomyopathy in a large Moroccan family caused by LMNA mutation. *Anatol J Cardiol.* 2018 Jul;20(1):65-68. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.69639. No abstract available. PMID: 29952368
- Nassri Ilham, Tahri Latifa, Bellaouchou Abedlkebir, El Abidi Abedallah, hafiane Fatima Zahra, Ben Aakame Rachid, Fekhaoui Mohamed. Assessment of heavy metal in spring water, of Rabat-Sale-Zemour-Zaer area (MOROCCO). *International Journal of Recent Advances in multidisciplinary Research.* Vol 05, Issue 03, pp.3635-3640, march 2018.
- Tahri Latifa, Elhanssi Iman, Nassri Ilham, Ameer Najia, Hafiane Fatimazahra, Tefrouit Loubna, Elabidi Abdallah and Fekhaoui, Mohamed. Prevalence of Fecal Coliforms And Escherichia Coli O157: H7 isolated in turkey meat sold in Rabat supermarkets (MOROCCO). *Am. J. innov. res. appl. sci.* 2018; 6(1):41-46. *American Journal of innovative Research & Applied Sciences*
- Samir Erraji, Khadija Oumhani, Oumkeltoum Ennibi. Recherche de l'association HLA-B15 et -B5 et la parodontite agressive. Livre de 72 pages. Editions Universitaires Européenne. Publié le 19/03/2018.
- A. Bouyahya, A. Et-Touys, N. Dakka, H. Fella, J. Abrini, Y. Bakri. Antileishmanial potential of medicinal plant extracts from the North-West of Morocco Beni-Suef University *Journal of Basic and Applied Sciences.* Volume 7, Issue 1, March 2018, Pages 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2017.06.003> Get rights and content
- M. Mniouil, H. Fella, F. Amarir, A. Sadak, A. Et-touys, Y. Bakri, A. Moustachi, F.Z. Tassou, M. Hida, M. Lyagoubi, E. Adlaoui, M. Rhajaoui, F. Sebti. Comparative evaluation of immunochromatographic dipstick test (ICT) rk39, soluble antigen ELISA and IFAT for the sero-diagnosis of visceral leishmaniasis in Morocco. *Acta Tropica.* Volume 182, June 2018, Pages 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.03.007>
- Faraj C., Ameer B., Himmi O., Sarih M., Harra T., Ouahabi S., Harrak R., Wahabi R., Kaddaf M., Maaroufi A. Enquête entomologique sur les vecteurs des arboviroses : Zika, Dengue et chikungunya au Maroc, 2016-2017. *Bulletin d'épidémiologie et de santé publique*, 2018, Volume 56, N° 76, 38-41.
- Tmimi FZ., Faraj C., Bkhache M., Mounaji K., Failloux A B. and Sarih M. Insecticide resistance and target site mutations (G119S ace-1 and L1014F kdr) of *Culex pipiens* in Morocco. *Parasites & Vectors* (2018) 11:51 doi 10.1186/s13071-018-2625-y
- Sadeq M, Barkat A. Persistent diarrhea in under-five children at the primary healthcare center level in Morocco : Spatial patterns and risk factors. *EWASH & TI Journal*, 2018 ; 2 (1) : 01-05. Epub 2018 March 31.
- Facciorusso A, Roy S, Livadas S, Fevrier-Paul A, Wekesa C, Kilić ID, Chaurasia AK, Sadeq M, Muscatiello N. Nonselective Beta-Blockers Do Not Affect Survival in Cirrhotic Patients with Ascites. *Dig Dis Sci.* 2018; 63(7):1737-1746. doi: 10.1007/s10620-018-5092-6. Epub 2018 May 3.
- Sadeq M and Bourkadi JE. Spatiotemporal distribution and predictors of tuberculosis incidence in Morocco *BMC Infectious Diseases of Poverty*, 2018 (7): 43. doi.org/10.1186/s40249-018-0429-0. Epub 2018 June 7.
- Chegdali I , Razine R, Elirari A, Mehzoum A, Sadeq M. Diabete epidemiology in the province of Fquih Ben Saleh (Center of Morocco). 2012- 2016. *EWASH & TI Journal*, 2018 ; 2 (2) : 75-81. Epub 2018 June 30.