

ANNÉE : 2012

THÈSE N° : 21

LEUCÉMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE DE L'ENFANT

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MENÉE DANS LE CENTRE
D'HÉMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DE RABAT À PROPOS DE 146 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 28/02/2012

PAR

Mr. ANASS BOUHNOUN

Né le 14 juin 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLÉS: Leucémie aigüe lymphoblastique- enfant- chimiothérapie- thérapie ciblée-
rechutes- suivi -qualité de vie

JURY

Mr. M .KHATTAB

Professeur en pédiatrie

Mr. Y.CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur en hématologie

Mr. A .MASRAR

Professeur agrégé en hématologie biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء

من كل داء وسقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 –1969: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines :

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération :

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie :

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie
Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

- | | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 7. | Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. | Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---------------------------|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed
Décembre 1988

Neurologie

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUDA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOUA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 104. Pr. BENJELLOUN Samir
 105. Pr. BEN RAIS Nozha
 106. Pr. CAOUI Malika
 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 109. Pr. EL AOUAD Rajae
 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 111. Pr. EL HASSANI My Rachid
 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 115. Pr. ESSAKALI Malika
 116. Pr. ETTAYEBI Fouad
 117. Pr. HADRI Larbi*
 118. Pr. HASSAM Badredine
 119. Pr. IFRINE Lahssan
 120. Pr. JELTHI Ahmed

Anesthésie-Réanimation
 Santé Publique
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- 121. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123. Pr. OULBACHA Saïd
- 124. Pr. RHRAB Brahim
- 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 126. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- Hygiène
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz

Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique

161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*
- 163. Pr. BELKACEM Rachid
- 164. Pr. BELMAHI Amin
- 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 168. Pr. GAOUZI Ahmed
- 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
- 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 172. Pr. MOULINE Soumaya
- 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 174. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-physiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

- 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 177. Pr. BEN AMAR Abdeselem
- 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 179. Pr. BIROUK Nazha
- 180. Pr. BOULAICH Mohamed
- 181. Pr. CHAOUIR Souad*
- 182. Pr. DERRAZ Said
- 183. Pr. ERREIMI Naima
- 184. Pr. FELLAT Nadia
- 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 186. Pr. HAIMEUR Charki*
- 187. Pr. KANOUNI NAWAL
- 188. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 191. Pr. NAZI M'barek*
- 192. Pr. OUAHABI Hamid*
- 193. Pr. SAFI Lahcen*
- 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

- 196. Pr. AFIFI RAJAA
- 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 198. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 199. Pr. BENOMAR ALI

Gastro-Entérologie
Pneumo-physiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie

200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANY Azzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie

239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim

Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique

282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-facia
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique

362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine* Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim* Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed* Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed* Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane* Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said* Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid* Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa Gastro-entérologie

436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation

Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Médecine interne

Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamyia
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | | |
|-----|---------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |

13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** * * *Enseignants Militaires***

Dédicaces



Toutes les lettres

ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

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

Aussi, c'est tout simplement que...

🌸 Je dédie cette thèse à ... ✍️





À Allah

Le Tout puissant, l'unique et miséricordieux

*Qui m'inspire toujours, qui me guide dans le
chemin droit*

Je vous dois tout ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde





À ma tendre et chère mère

Je ne trouverai jamais les mots qu'il faut pour t'exprimer mes sentiments, mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ton soutien permanent dans les moments les plus difficiles de ma vie, et si je suis arrivé là ce n'est grâce à toi ma maman adorée.

Tu m'as toujours conseillé et orienté dans la voie du travail et de l'honneur, ta droiture, conscience et sens de sacrifice pour la famille me serviront d'exemple dans la vie.

Ce modeste travail parait bien dérisoire pour traduire une gratitude infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être le fils.

Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées.





À mon très cher père

*En témoignage des profonds liens qui nous unissent,
et de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de
prières.*

*Veillez cher père trouvez dans ce travail, le fruit de
vos peines et vos efforts, ainsi que l'expression de mon
grand amour, mon attachement et ma profonde
reconnaissance.*

*Puisse Allah vous garde et vous accorde une longue
vie et une bonne santé.*





À ma chère petite sœur

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi.

Pour ta gentillesse et ta serviabilité, avec mes vœux de succès et de réussite dans tes examens.

Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour toi.

Que dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent, et te réserve le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.





À ma chère grande mère

« Lmima lehnina »

Que Allah l'omnipotent, te combe de santé et te donne

Longue vie

À TOUTE LES MEMBRES DE MA FAMILLE

MES ONCLES ET MES TANTES

COUSINS ET COUSINES

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes cotés, et je vous
souhaite*

beaucoup de bonheur et de réussite.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression

de mon affection la plus sincère.





À tout(e)s mes ami(e)s

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes gravés dans ma mémoire à jamais chers ami(es), l'oubli du nom n'est pas celui du cœur, affectueusement.

À tous mes enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Au personnel de la faculté de médecine de Rabat.

Au personnel du CHOP de Rabat.

À tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail.



Remerciements



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. KHATTAB

Professeur en Pédiatrie

Chef de service du CHOP de RABAT

Nous ne savons comment exprimer notre gratitude envers votre personne de bien vouloir accepter de nous accueillir dans votre service durant la période de l'étude , mais aussi pour nous avoir honoré par la présidence de notre jury.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la gentillesse, la sympathie et la modestie émanant de votre personne.

Veillez trouver, cher maître, dans ce travail, le témoignage de nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.

À

NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

MONSIEUR Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Permettez-nous, Monsieur le professeur, d'exprimer nos profonds remerciements pour l'aide compétente que vous nous avez apporté, pour votre encouragement, pour vos conseils et la confiance que vous nous avez fait. Votre œil critique nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.

Nous sommes vraiment impressionnés par votre gentillesse, hospitalité, bonne humeur, disponibilité et par un ensemble de qualités dont l'espace ne nous suffirait pas pour les citer toutes.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.



À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Mr LE PROFESSEUR A. BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse.

Vous avez toujours suscité notre admiration par vos qualités humaines et professionnelles et nous vous remercions de la solide formation en hématologie que nous avons reçue grâce à vous de par votre enthousiasme à transmettre votre savoir.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre sincère estime et notre profond respect.



À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Mr LE PROFESSEUR A.MASSRAR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans
notre jury de thèse.*

*Vous avez toujours suscité notre admiration par vos
qualités humaines et professionnelles et nous vous
remercions de la solide formation en hématologie que
nous avons reçue grâce à vous de par votre
enthousiasme à transmettre votre savoir.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre
sincère estime et notre profond respect.*

À NOTRE MAÎTRE

LE PROFESSEUR B.MEDDAH

Professeur assistante en Pharmacologie

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous encadrer dans ce travail.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration. Que votre sérieux et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien tout au long de la période de notre étude était de grand apport.

Veillez accepter, ici cher maître, l'assurance de notre profond respect et notre haute considération.

À NOTRE MAÎTRE

LE PROFESSEUR SOUAD.BENKIRANE

Professeur assistante en hématologie

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail,

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration. Que votre sérieux et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez accepter, ici cher maître, l'assurance de notre profond respect et notre haute considération.

À Mme .MARJA. ELKABABRI

PROFESSEUR ASSISTANTE EN PEDIATRIE

Affectée au CHOP de Rabat

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien tout au long de la période de notre étude était de grand apport.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration. Que votre sérieux et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez accepter, ici chers maîtres, l'assurance de notre profond respect et notre haute considération.

Liste des abréviations

Ag	: Antigène
Ara-C	: Aracytine
BHE	: Barrière Hémato-Encéphalique
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMF	: Cytométrie en flux
CMV	: Cytomégalovirus
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
DNR	: Daunorubicine
DEX	: Dexaméthasone
EBV	: Epstein-Barr virus
FAB	: Franco-Americano- Britannique
FISH	: <i>Hybridation in Situ en Fluorescence</i>
GR	: Globules rouges
Hb	: Hémoglobine
HLA	: <i>Human leukocyte antigen</i>
HTLV-1	: <i>Human T-lymphotropic virus</i>
Ig	: Immunoglobuline
IM	: Intramusculaire
IT	: Intrathécale
IV	: Intraveineux
LA	: Leucémie aigüe
LAL	: Leucémie aigüe lymphoblastique

LAM : leucémie aigüe myéloblastique

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDH : lactate déshydrogénase

L-ASPA : L-Asparaginase

MTX : Méthotrexate

MGG : *May Grünwald Giemsa*

MO : Moelle osseuse

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PL : Ponction lombaire

PLT : Plaquette

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

RC : Rémission complète

SC : Sous cutanée

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SLT : Syndrome de lyse tumorale

SNC : Système nerveux central

SSM : Survie Sans Maladie

TK : Tyrosine kinase

TMP/SMX : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole

VCR : Vincristine

6-MP : 6-Mercaptopurine (Purinethol)

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	01
I. PARTIE THÉORIQUE :	03
<u>1.</u> DEFINITION DES LAL :	03
<u>2.</u> EPIDEMIOLOGIE :	04
2.1. Fréquence :	04
2.2. Age :	04
2.3. Sexe :	05
2.4. Facteurs ethniques et géographique	05
<u>3.</u> ETIOLOGIE	06
3.1. Facteurs exogènes	06
3.1.1. Facteurs environnementaux toxiques.....	06
3.1.2. Facteurs infectieux	07
3.2. Facteurs endogène.....	07
<u>4.</u> CLASSIFICATION	08
4.1. Classification cytomorphologique	08
4.2. Classification immunophénotypique.....	10
4.3. Classification cytogénétique	11
4.3.1. Classification des LAL selon la présence d'anomalie génétique récurrentes	11
<u>a.</u> Anomalie quantitative	11
<u>b.</u> Anomalie qualitative	12
4.3.2. LAL sans anomalies génétiques significative.....	13

<u>5.</u>	SYMPTOMOLOGIE	16
5.1.	Des symptômes généraux	16
5.2.	Des symptômes qui résultent de l'infiltration de la moelle osseuse par des blastes	16
5.3.	Des symptômes qui résultent de l'infiltration des organes	16
<u>6.</u>	DIAGNOSTIC DES LAL	17
6.1.	Examens présomptifs : Cliniques.....	17
6.2.	Examens confirmatifs : Biologiques	17
6.2.1.	Hémogramme(NFS) et frottis sanguin.....	18
6.2.2.	Ponction médullaire	19
a.	Myélogramme	19
b.	Etude morphologique des frottis médullaires	19
c.	Etude cytochimique	19
d.	Immunophénotypage des blastes	19
e.	Cytogénétique	20
f.	Biologie moléculaire.....	20
6.3.	Autres Examens :	20
6.3.1.	Techniques d'imagerie.....	20
6.3.2.	Ponction lombaire	20
6.3.3.	Bilan d'hémostase.....	21
6.3.4.	Bilan métabolique	21
<u>7.</u>	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	21
<u>8.</u>	FACTEURS PRONOSTICS	22
8.1.	Facteurs liés au patient.....	22
8.1.1.	Age.....	22
8.1.2.	Sexe.....	22
8.2.	Facteurs nutritionnels et ethniques.....	23
8.3.	Facteurs liés à la maladie	23

8.3.1. Masse tumorale	23
8.3.2. Immunophénotypage.....	23
8.3.3. Cytogénétiques.....	24
8.4. Facteurs thérapeutiques.....	24
9. TRAITEMENT	25
9.1. Chimiothérapie.....	25
9.1.1. Traitement systémique	25
a. Induction	25
b. Consolidation	26
c. Intensification	26
d. Traitement d'entretien.....	27
9.1.2. Chimiothérapie neuroméningée	27
9.2. Radiothérapie	27
9.2.1. Irradiation prophylactique crânienne	28
9.2.2. Traitement curatifs des atteintes neuroméningées	28
9.3. Place de la greffe de moelle	28
9.4. Complications	30
9.5. Soins de support.....	30
9.5.1. Hyperhydratation et prévention du syndrome de lyse tumorale	30
9.5.2. Transfusion	31
a. Transfusion de globules rouges	31
b. Transfusion de plaquettes	31
9.5.3. Prise en charge des infections (bactériennes, fongiques et virales).....	31
9.5.4. Place des facteurs de croissance	32
9.6. Nouvelles approches : Thérapie ciblée et Essais cliniques.....	32
9.6.1. Thérapie ciblée.....	32
9.6.2. Essais cliniques	34
9.7. Cas particuliers de LAL	35
9.7.1. Traitement de leucémie de burkitt	35

9.7.2. Traitement des leucémies avec chromosome de Philadelphie.....	35
9.8. Coût.....	36
<u>10.</u> RECHUTES DE LA MALADIE.....	37
10.1.Rechutes médullaires	38
10.2.Rechutes méningées.....	39
10.3.Rechutes oculaires	40
10.4.Rechutes testiculaires.....	40
10.5.Rechutes ovariennes.....	40
<u>11.</u> SUIVI DU PATIENT APRES LE TRAITEMENT.....	40
<u>12.</u> QUALITE DE VIE	41
<u>13.</u> ROLES DES PRINCIPES INTERVENANTS DANS LA PRISE EN	
CHARGE DES LAL	41
13.1.Le centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique.....	41
13.2.Rôle des associations	44
<u>II.</u> PARTIE PRATIQUE	45
<u>1.</u> PATIENTS et MÉTHODES	45
1.1. Patients.....	45
1.1.1. Type d'étude	45
1.1.2. Cadre d'étude.....	45
1.1.3. Objectif de l'étude.....	45
1.1.4. Critères d'études	45
<u>a.</u> Critères d'inclusion.....	45
<u>b.</u> Critères d'exclusion	45
1.2. Méthodes.....	46
<u>2.</u> RESULTATS	47
2.1. Epidémiologie	47
2.1.1. Fréquence.....	47

a. Place de la leucémie dans les cancers de l'enfant suivis dans le Centre d'hémo-oncologie pédiatrique(CHOP) de Rabat de 2006 à 2011.....	47
b. Place de la LAL dans les leucémies suivies dans le CHOP de Rabat de 2006 à 2011	48
2.1.2. Réparation annuelle	49
2.1.3. Répartition géographique.....	50
2.1.4. Répartition selon l'âge et le sexe	50
2.1.5. Répartition selon la nature de prise en charge	51
2.2. Clinique.....	51
2.2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire	51
a. Syndrome anémique.....	51
b. Syndrome hémorragique.....	52
c. Syndrome infectieux	52
2.2.2. Syndrome tumoral ou infiltratif	53
2.2.3. Autres signes cliniques	53
2.3. Examens biologiques	53
2.3.1. Hémogramme.....	53
2.3.2. Myélogramme	54
2.3.3. Immunophénotypage.....	55
2.3.4. Ponction lombaire	55
2.3.5. Examens radiologiques	56
2.4. Groupe pronostic.....	56
2.5. Traitement.....	56
2.5.1. Durée de traitement.....	56
2.5.2. Réponse à la corticothérapie et à la chimiothérapie.....	57
2.5.3. Résultats du traitement.....	58
2.5.4. Toxicité	59
2.5.5. Types de rechutes.....	59
2.5.6. Surveillance.....	60
2.6. La PEC psychologique des patients atteints du cancer et Qualité de vie.....	60

<u>3.</u> DISCUSSION	64
Conclusion.....	75
Résumés	76
Annexes	
Références bibliographiques	

INTRODUCTION

La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne qui représente environ le 1/3 des cancers infantiles et 80 % des leucémies aigües de l'enfant, elle est due à une prolifération non contrôlée de cellules immatures (appelées lymphoblastes) dans la moelle osseuse (MO).

Le diagnostic de cette maladie a certes un impact physique et psychologique très important aussi bien sur le patient que sur ses proches. Cependant le taux de survie lors de ces dernières décennies a nettement augmenté notamment grâce à l'utilisation des associations de chimiothérapie de plus grande efficacité. [1]

Les LAL sont des affections très hétérogènes et différents facteurs, cliniques, biologiques et thérapeutiques sont utiles pour bien définir les modalités optimales de traitements.

Le traitement de la leucémie lymphoblastique aigüe de l'enfant a connu une remarquable évolution, avec des progrès considérables qui ont été faits au cours des 40 dernières années permettant d'atteindre un taux de guérison supérieur à 80 % chez les enfants dans les pays développés, tandis que le taux de survie chez leurs homologues dans les pays en voie de développement n'excède guère 30 à 40 %. [2]

Les nouvelles modalités de traitement et les efforts développés tendent à accroître ces pourcentages tout en diminuant les causes de rechutes et les séquelles potentielles (cardiaques, endocriniennes, tumeurs secondaires ...). [3]

Le choix de ce sujet a été motivé par les divers aspects que présente cette pathologie à savoir celui médical, thérapeutique, psychologique et social, ainsi différents soient-ils, ces aspects sont complémentaires et leurs connaissances est indispensable pour une meilleure prise en charge.

Ce travail a pour objectifs :

- ↪ L'identification des facteurs qui contribuent au diagnostic de la LAL et à sa classification.
- ↪ L'analyse des facteurs pronostiques et leur influence sur les choix thérapeutiques.
- ↪ L'étude des résultats du protocole MARALL06 du CHOP de Rabat, et les comparer avec ceux publiés dans la littérature.
- ↪ La mise en évidence de l'importance de la surveillance des patients aussi bien au cours qu'après la fin du traitement.
- ↪ La mise en évidence du rôle primordial de l'accompagnement psychologique et le soutien scolaire dans l'intégration sociale et l'amélioration de la qualité de vie de ces enfants.

I. PARTIE THÉORIQUE

1. DEFINITION DE LA LEUCEMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE

Les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales développées à partir d'une cellule lymphoïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation : Lymphoblaste. [4, 5]

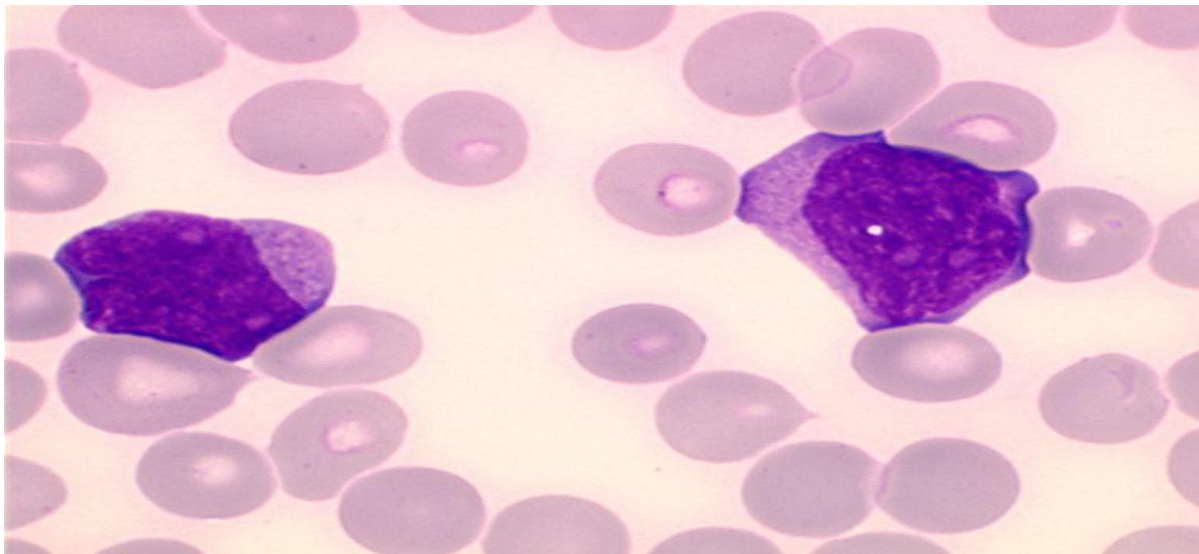


Figure 1 : lymphoblastes observés au microscope optique : coloration MGG , G \times 1000

La leucémie lymphoblastique aigüe est un type de cancer le plus fréquent chez l'enfant, représentant environ 30 % de l'ensemble des tumeurs pédiatriques. [6,7]

Les lymphoblastes envahissent la MO et inhibent la différenciation de progéniteurs hématopoïétiques normaux. [8,9]

Le caractère aigu de la leucémie est défini par le potentiel évolutif rapide des symptômes et les perturbations biologiques de la maladie (en quelques semaines), mais aussi par l'aspect rapidement létal de cette pathologie via les troubles engendrés en l'absence d'une prise en charge efficace et appropriée. [7, 10,11]

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

2.1. Fréquence :

La LAL est la leucémie la plus fréquente chez l'enfant, représentant environ le 1/3 des cancers infantiles et 80 % des leucémies aiguës de l'enfant. L'incidence globale des LA chez l'enfant varie selon les pays. [7,11]

En France, elle est estimée à 4,02 pour 100 000 personnes par année soit environ 500 nouveaux cas par an, intermédiaire entre des extrêmes allant de 5,94 au Costa Rica à 1,18 au Nigeria . [12,13] Environ 3 000 enfants aux États-Unis et 5 000 en Europe sont diagnostiqués chaque année avec une LAL. Au Maroc 210 enfants sont diagnostiqués annuellement.

Les leucémies aiguës sont 20 fois plus fréquentes chez les enfants porteurs d'une trisomie 21. [13,14]

2.2. Age :

Sa distribution, qui varie en fonction de l'âge, est bimodale, avec une incidence de 7-8 cas pour 100 000 âgés de 1 à 4 ans, puis une décroissance pendant la fin de l'enfance, l'adolescence et le début de l'âge adulte, puis une réascension entre 25 et 50 ans, avec une incidence de 0,6 – 0,8 cas pour 100 000, et une incidence deux à trois fois plus importante après 60 ans qui varie entre 0,9 et 1,7 cas pour 100 000. [15]

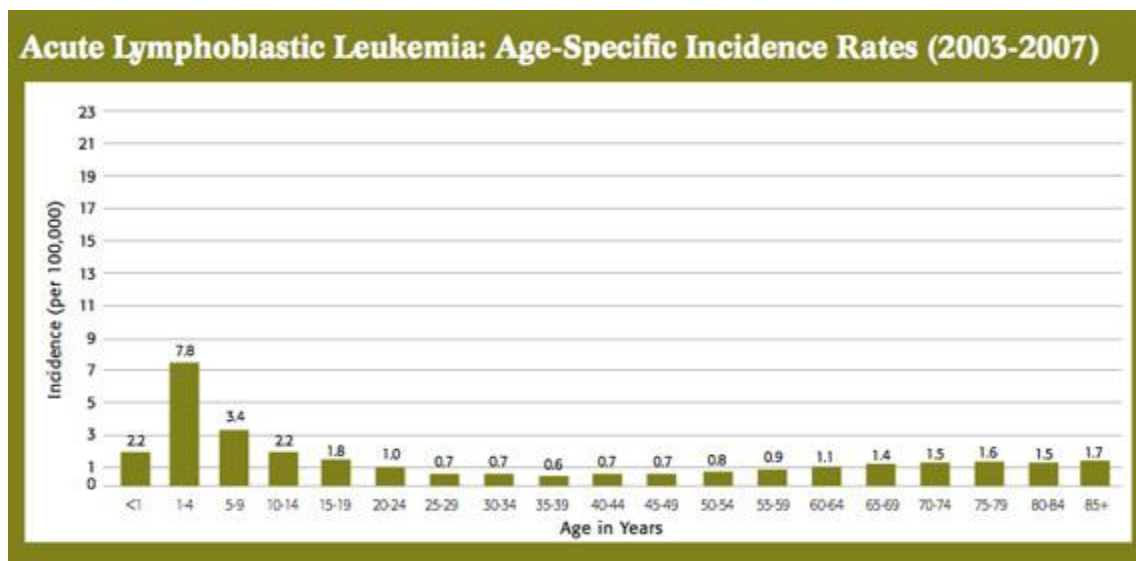


Figure 2. Taux d'incidence spécifique de la LAL selon la période d'observation (source: Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER] Program, 2003-2007, National Cancer Institute, 2010).USA [15]

L'axe horizontal représente des intervalles d'âge de cinq ans. L'axe vertical indique la fréquence des nouveaux cas de LAL par 100.000 pour un groupe d'âge donné.

2.3. Sexe :

Cette affection s'observe plus fréquemment chez les garçons que chez les filles avec un sex-ratio (Garçon/Fille) proche de 1,2 pour les LAL-B et atteint 4 pour les LAL-T . [16]

2.4. Facteurs ethniques et géographiques :

L'incidence globale des LAL de l'enfant peut varier d'un facteur de 10 selon les pays. Le pic de fréquence de 1 à 5 ans est surtout marqué dans les pays occidentaux, peu marqué en Afrique, en Asie et dans la population noire américaine. [16]

Ce pic est apparu dans les années 1920 en Grande-Bretagne, dans les années 40 aux États-Unis et dans les années 60 au Japon. Son apparition correspond à des périodes d'industrialisation et d'élévation du niveau de vie et est attribuable aux LAL de la lignée B.

L'incidence la plus basse est observée en Afrique Noire (1,18 à 1,61 pour 105 enfants de moins de 15 ans) et l'incidence la plus élevée dans les populations hispaniques (Costa-Rica et Los Angelès) (5,94 et 5,02 respectivement).

Selon la littérature ,la maladie est deux fois moins fréquente chez les enfants noirs que chez les enfants blancs, avec une surreprésentation relative des formes T chez les enfants noirs . [16]

3. ÉTIOLOGIE :

La LAL débute par une modification d'une cellule unique de la MO, il en résulte une perturbation des mécanismes de la régulation de la croissance cellulaire et de sa différenciation.

Dans la majorité des cas de la LAL, les facteurs étiologiques restent mal connus, mais d'éventuelles associations ont été décrites avec des facteurs génétiques, parentaux, socioéconomiques et environnementaux. [17]

En général, le cancer est causé par des dommages de l'ADN qui conduit à une croissance cellulaire incontrôlée et la dissémination dans l'organisme, soit en augmentant les signaux chimiques qui causent la croissance, ou d'interrompre la croissance des signaux chimiques de contrôle. Les dommages peuvent être causés par la formation de gènes de fusion, ainsi qu'à la dérégulation d'un proto-oncogène (les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire) par la juxtaposition de l'un des promoteurs d'un autre gène, par exemple, le gène du récepteur des cellules T. [17]

3.1. Facteurs exogènes

3.1.1. Facteurs environnementaux toxiques :

Une augmentation du nombre des LAL a été notée après les expositions atomiques, les accidents d'expositions nucléaires et les expositions aux radiations à visée thérapeutiques.

L'association de l'irradiation et de la leucémie chez les humains a été clairement établie dans les études sur les victimes du réacteur nucléaire de Tchernobyl (le 26 avril 1986 Ukraine qui faisait partie à l'époque de l'URSS) et les bombes atomiques à Hiroshima et Nagasaki(6 et 9 août 1945). [17]

La LAL peut être associée aussi bien chez les animaux que chez les humains à l'exposition aux facteurs environnementaux comme les produits chimiques, les médicaments cytotoxiques, les radiations ou bien les champs électromagnétiques. [17]

Chez les animaux, l'exposition aux benzène et autres produits chimiques peut causer la leucémie. [17,18]

Des études épidémiologiques ont associé une leucémie à l'exposition aux produits chimiques au travail, mais ces études ne sont pas concluantes. Certaines données suggèrent que la leucémie secondaire peut se développer chez les individus qui ont subi précédemment des cures de radiothérapie et chimiothérapie pour d'autres cancers. Quelques cas de LAL avec translocation (4 ;11)(q21 ;23) ont été décrits dans les deux ans qui ont suivi une exposition à une chimiothérapie comprenant des inhibiteurs de la topoisomérase II . [18]

3.1.2. Facteurs infectieux :

Chez l'homme, deux virus sont impliqués dans les hémopathies lymphoïdes : le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le lymphome de Burkitt endémique et à la LAL B mature et l'HTLV-1 pour des LAL T touchant des adultes jeunes. Le rôle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été aussi reconnu dans les LAL B matures. [17, 19, 20, 21]

3.2. Facteurs endogènes :

↳ Facteurs génétiques constitutionnelles :

Différentes observations suggèrent l'intervention de facteurs génétiques. Le risque de développer une LAL dans l'année est estimé à 20-25 % pour les jumeaux monozygotes d'un patient atteint de la LAL .

Pour la fratrie dizygote, le risque est quatre fois supérieur à celui observé dans la population générale.

Les patients avec une trisomie 21 (syndrome de Down)ont un risque multiplié par 20. Globalement, les trisomiques représentent 2 % des cas de LAL [22].

Les sujets présentant un syndrome de Klinefelter ou une maladie héréditaire avec fragilité chromosomique telle que l'anémie de Fanconi ,le syndrome de Bloom, maladie de Schwachman ou l'ataxie-télangiectasie ont un risque également accru. [17]

Dans l'immense majorité des cas, il n'y a pas de contexte étiologique particulier chez l'enfant atteint de LAL. Actuellement, la théorie la plus souvent citée pour les LAL de l'enfant est l'hypothèse de Greaves. Celui-ci envisage, pour les LAL de la lignée B, une leucémogénèse en 2 temps avec un premier événement mutationnel survenant pendant la vie fœtale, lors de l'expansion numérique des précurseurs des lymphocytes B, et un deuxième événement survenant chez le nourrisson, lors des réponses immunes aux infections virales. Un argument immunologique récent en faveur de cette théorie est la constatation que près de 90 % des LAL de la lignée B survenant avant 3 ans ont des réarrangements de la chaîne lourde des immunoglobulines de type foetal ^[13]

4. CLASSIFICATION

La nouvelle classification des leucémies aiguës (LA) proposée par l’OMS intègre des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications du groupe FAB (French American-British) et de l’European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) [5, 23,24]. Ainsi sont prises en considération la valeur pronostique de certaines anomalies génétiques, qui est désormais bien établie, et l’existence d’une chimiothérapie antérieure ou d’un antécédent qui conditionne le devenir de l’affection.

Des entités ayant des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques particulières ont ainsi été définies. Pour les cas qui ne répondent pas à ces critères, le recours aux classifications anciennes (FAB et EGIL) est nécessaire. [25,26]

4.1. La classification cytomorphologique

La classification morphologique FAB reconnaissait trois groupes : L1, L2 et L3. Hormis le groupe L3 (LAL à cellules de type Burkitt) bien individualisé, la distinction L1/L2 s’est révélée peu opérationnelle. La mise en évidence par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires (membranaires et intracytoplasmiques) a permis d’affirmer la nature lymphoïde des blastes et d’individualiser différents sous-groupes. [27]

La classification FAB est basée sur les caractéristiques cytomorphologiques des cellules leucémiques, elle décrit 3 groupes selon leur taille, l’aspect du noyau et du cytoplasme :

↳ on distingue L1, L2 et L3 :

- * L1 : très fréquent chez l’enfant, assez rare chez l’adulte ; les cellules sont petites, monomorphes, le rapport N/C est élevé, la basophilie du cytoplasme est faible à modérée ; Figure 3
- * L2, caractérisé par l’hétérogénéité des blastes, dans leur taille comme dans leur aspect, le rapport N/C est bas, avec une variable basophilie du cytoplasme parfois intense ; Figure 4
- * L3, de type Burkitt : cellules malignes de taille grande et homogène, le rapport N/C est bas, très particulières par leur cytoplasme intensément basophile contenant des vacuoles. Figure 5 [27, 28]

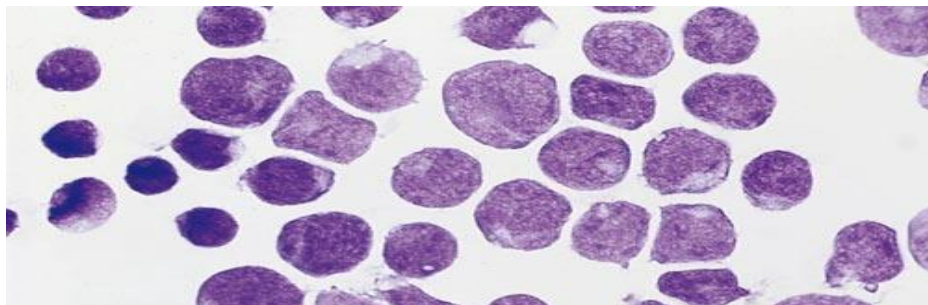


Figure 3 : Aspect des blastes type L1_[28]-

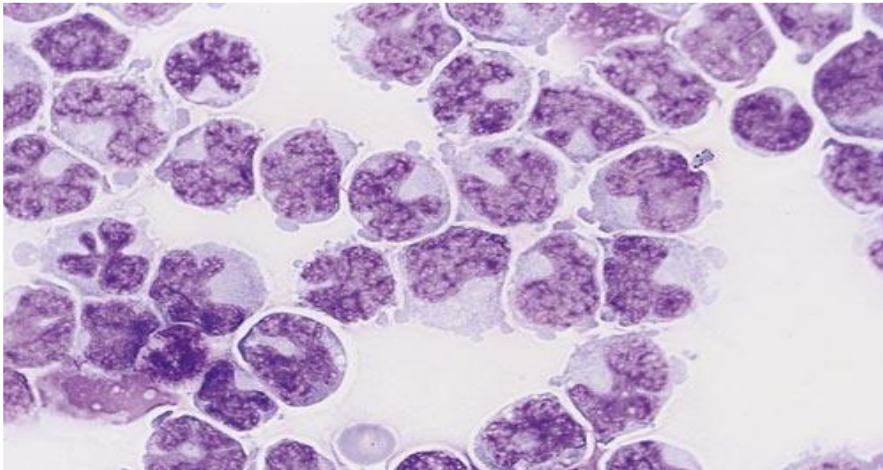


Figure 4 : Aspect des blastes type L2_[28]-

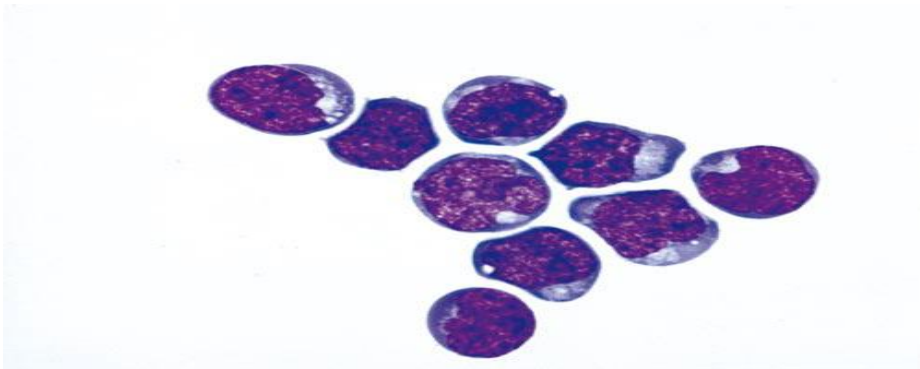


Figure 5 : Aspect des blastes type L3_[28]-

La cytochimie , lorsqu'elle est pratiquée, confirme l'absence de peroxydase. Ainsi, la définition cytologique des LAL est pour l'essentiel négative.

Les limites de cette classification FAB résident d'une part dans l'impossibilité de classer par la morphologie 25 % environ des leucémies aiguës, d'autre part dans l'absence de toute corrélation entre l'aspect cytologique et l'appartenance à une lignée B ou T, à l'exclusion notable de la LAL 3 qui est toujours B. On conçoit l'apport qu'a pu constituer la détermination de l'immunophénotype des cellules leucémiques grâce à la disponibilité d'anticorps monoclonaux. [27]

4.2. Classification immunophénotypique

<

Ces constatations constituent la base de la classification immunophénotypique de l'EGIL, largement utilisée aujourd'hui et qui reconnaît quatre sous-groupes au sein des LAL B et quatre sous-groupes au sein des LAL T ; au sein de ces groupes sont individualisés les cas dont les blastes coexpriment un marqueur myéloïde (LAL My +). [28] (*tableaux I, II*)

Tableau I. – Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes B selon le European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias (EGIL). [28]

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs	Marqueurs myéloïdes
B I	LAL Pro B 3-5%	CD19 + CD79a +/- cyt/m CD22 +/-****	TdT* + CD10 - cIgM** - IgS*** -	CD15 +/- CD65 +/- BI My +
B II	LAL B commune 60-70%	(au moins deux des trois marqueurs) DR+	TdT + CD10 + cIgM - IgS -	CD13 et/ou CD33 BII My +
B III	LAL Pre-B 15-20%		TdT + CD10 + cIgM + IgS -	CD13 et/ou CD33 BIII My +
B IV	LAL B mûre 1-2 %		TdT - CD10 +/- cIgM + IgS +	CD13 et/ou CD33 BIV My +

*TdT : *terminal desoxyribonucleotidyl transferase*. ** cIgM : immunoglobuline intracytoplasmique. *** IgS : immunoglobuline de surface (membranaire).

**** cyt/m CD22 : CD22 intracytoplasmique ou membranaire.

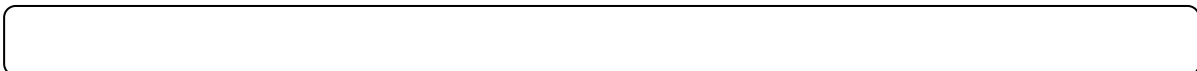


Tableau II. – Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes T selon le European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias (EGIL). [28]

EGIL	Équivalent « physiologique »	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T I	LAL Pro T		Aucun
T II	LAL Pre T	cCD3** +	CD2 + CD5 +/- CD3-CD1-
T III	LAL T Cortical	CD7 + TdT + DR-	CD2 + CD5 + CD4 +/- CD8 +/- CD1 + CD3--
T IV	LAL T mûre		T IVa : CD2+ CD5+ CD3+ TCRA/b+ D4+/CD8+ T IVb : CD5+ CD3+ TCRC/d+ CD2- CD4- CD8-

* Si les blastes des différents sous-groupes de l'EGIL coexpriment un ou plusieurs marqueurs myéloïdes, la classification prévoit des sous-groupes supplémentaires : TI+My, TII+My, TIII+My, TIV+My.

** cCD3 : CD3 intracytoplasmique

4.3. Classification cytogénétique [29]

4.3.1. Classification des LAL selon la présence d'anomalies génétiques récurrentes

a. Anomalies quantitatives :

- Leucémies aiguës lymphoïdes hyperdiploïdes à plus de 50 chromosomes (entre 51 et 64)

Leur fréquence est estimée à 20-25 % des LAL chez l'enfant (surtout entre 2 et 10 ans) et à 4-9 % chez l'adulte. Il s'agit le plus souvent de LAL communes (BII) non hyperleucocytaires.

↪ le bon pronostic chez l'enfant est maintenant établi.

- Leucémies aiguës lymphoïdes hypodiploïdes à moins de 45 chromosomes

Leur fréquence est estimée à 5 % environ, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Il s'agit habituellement de LAL B communes (BII), mais parfois aussi de LAL T dans 20 % des cas.

↳ le mauvais pronostic de ces formes est reconnu.

- Leucémies aiguës lymphoïdes pseudohaploïdes : 24-28 Chromosomes

↳ elle sont très rares, mais ont un très mauvais pronostic.

- Leucémies aiguës lymphoïdes tétraploïdes : très rares (1 %), mais de très mauvais pronostic.

b. Anomalies qualitatives :

- Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t(12;21) (p13;q22)

Cette forme est fréquente chez l'enfant. Elle concerne en effet 25 % des cas de LAL B de l'enfant. La translocation (12;21) résulte de la fusion du gène TEL sur le bras court du chromosome 12 et du gène AML1 sur le bras long du chromosome 21. Cette anomalie n'est pas détectée en cytogénétique conventionnelle, mais par les techniques d'analyse moléculaire.

- Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t(1;19) (q23;p13.3)

Elle est mise en évidence dans 25 % des LAL pré B (BIII) ; elle représente 6 % des cas de LAL B chez l'enfant et environ 3 % chez l'adulte. La translocation (1;19) résulte de la fusion du gène E2A sur le bras court du chromosome 19 et du gène PBX sur le bras long du chromosome 1.

- Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t(9;22) (q34;q11.2)

Cette forme est rare chez l'enfant (de 3 à 4 %), malgré les traitements intensifs par chimiothérapie suivie rapidement d'une transplantation médullaire dont bénéficient ces patients, le taux de rechutes reste très élevé et le pronostic sombre. La translocation (9;22) résulte de la fusion du gène BCR sur le bras long du chromosome 22 et du gène ABL sur le bras long du chromosome 9. Dans la moitié des cas, le transcrit de fusion (BCR/ABL) est une protéine (p210) identique à celle de la leucémie myéloïde chronique. Dans les autres cas, le transcrit de fusion (BCR/ABL) est une protéine (p190) de plus bas poids moléculaire. [32,33]

- Leucémies aiguës lymphoïdes B avec anomalies du gène MLL (11q23)

Sa fréquence chez l'enfant est estimée à 2-3 %, mais elle constitue 60 % environ des LAL B de l'enfant de moins de 1 an. Ces patients sont souvent hyperleucocytaires et le profil immunophénotypique est de type pro-B (BI) avec un marqueur myéloïde, CD15 et/ou CD65. La survie des patients est plus courte que dans les LAL B sans anomalie du gène MLL. Le gène MLL, situé sur le bras long du chromosome 11, est impliqué dans un nombre élevé de translocations ; la plus fréquente d'entre elles est la t(4;11)(q21;q23) qui résulte de la fusion du gène MLL et du gène AF4 sur le bras long du chromosome 4.

- Leucémies aiguës lymphoïdes à cellules de Burkitt

Les formes leucémiques pures sont rares et ont été jusqu'à présent analysées avec les formes à forte masse tumorale que l'OMS individualise comme phases leucémiques de lymphome de Burkitt. Le diagnostic est fortement suspecté sur la morphologie des blastes et sur leur nature lymphoïde B mature (BIV). Dans tous les cas, le diagnostic est affirmé par la mise en évidence de la t(8;14)(q24;q32) ou ses variantes t(2;8) ou t(8;22). [29]

- Leucémies aiguës lymphoïdes T avec t(5;14)(q35;q32)

Cette translocation n'est pas détectée en cytogénétique conventionnelle, mais par des techniques moléculaires (FISH) ; elle est associée à l'expression anormale du gène Hox11L2. Cette anomalie est présente dans 25 % des LAL T de l'enfant et semble associée, dans les formes hyperleucocytaires, à un plus mauvais pronostic que celui des LAL T Hox11L2 négatifs. [22,34]

Cette catégorie, décrite récemment, ne figure pas dans la classification OMS [1, 5].

4.3.2. Leucémies aiguës lymphoïdes sans anomalies génétiques significatives :

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

La distinction morphologique L1/L2 de la classification FAB est supprimée, puisque sa valeur prédictive par rapport à l'immunophénotypage ou à certaines anomalies génétiques, ainsi que sa valeur pronostique indépendante n'ont pas pu être démontrées. Cependant, les caractéristiques morphologiques des blastes des LAL de type L1 sont à reconnaître, car elles permettent dans la majorité des cas de prévoir le caractère lymphoïde des blastes : taille petite

à moyenne, faible extension cytoplasmique, encoches nucléaires, chromatine peu dense, de structure homogène et rarement nucléolée.

Dans d'autres cas (étiquetés L2), l'aspect très indifférencié des blastes ne permet pas de les distinguer des blastes myéloïdes. [28]

Tableau III : principales anomalies génomiques dans les LAL de lignée B chez l'enfant. [13]

Type d'anomalie	Localisation chromosomique	Modalités pratiques de détection			Fréquence	pronostic
		Caryotype RT-PCR	FISH			
Hyperdiploïdie		+			30 %	Favorable
TEL-AML1	t(12,21)(p12,q23)	-	+	+	25 %	Favorable
E2A-PBX1	t(1,19)(p23,q13)	+	+	+	5 %	-
MYC	8q24	+ t(8,14) et variante	+		2 %	Favorable si ttt spécifique de Burkitt
MLL	11q23	+ t(8,11) et autres	+	±	9 %	défavorable
BCR-ABL	t(9,22)(p43,11)	+ t(9,22)	+	+	4 %	pronostic sombre
Autres					25 %	

Tableau IV. – Classification des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [7]

Types	Sous-types
Leucémies lymphoblastiques aiguës	Leucémie des précurseurs des lymphocytes B
	Leucémie des précurseurs des lymphocytes T
	Leucémie de type Burkitt

Associée aux antécédents cliniques, cette classification OMS permet de définir des entités plus précises que la classification classique FAB et d'apporter des éléments pronostiques. [13,35]

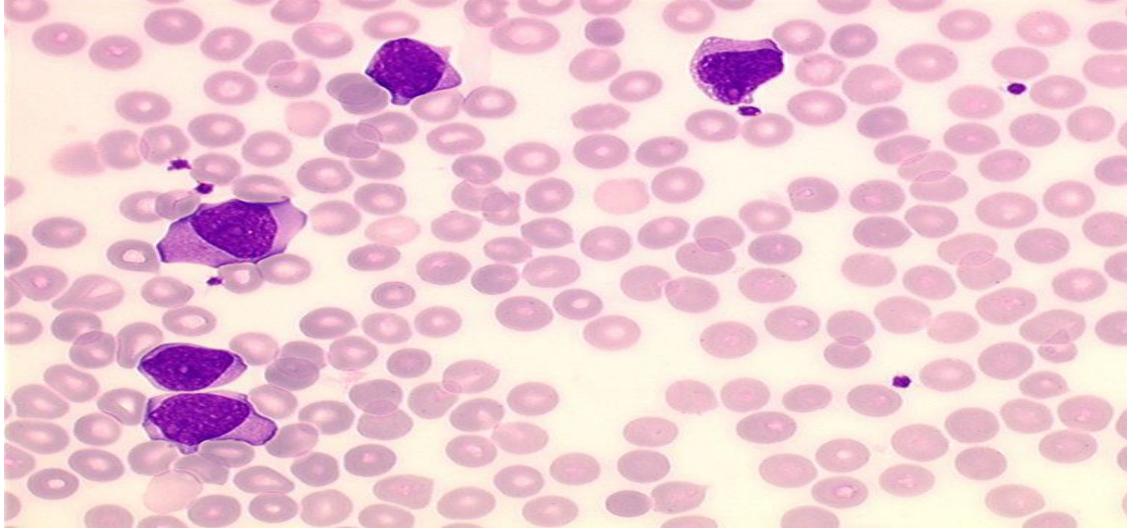


Figure 6 : Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée B. [27]

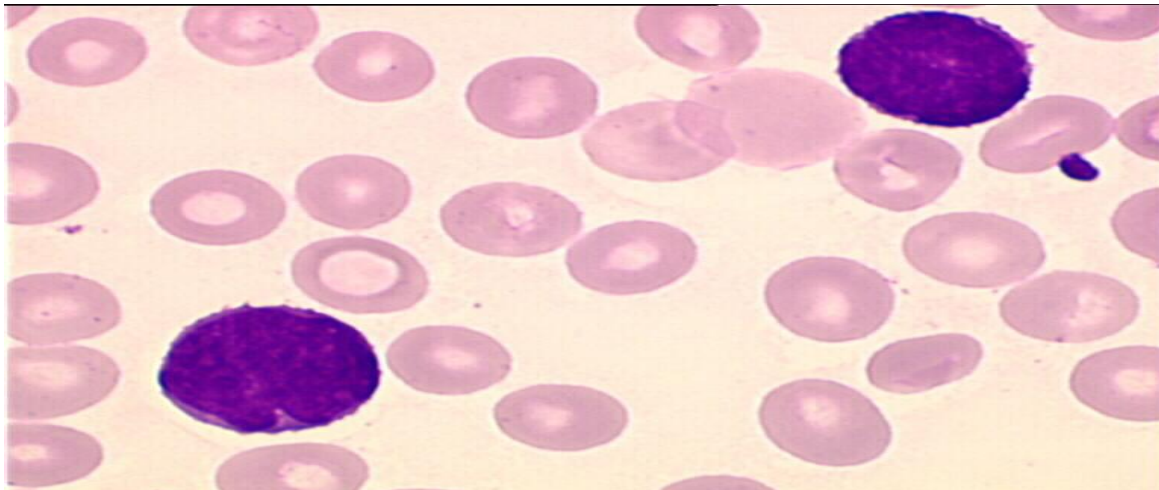


Figure 7 : Lymphoblastes sanguins dans une LAL de la lignée T. [27]

5. SYMPTOMATOLOGIE :

Les symptômes de la LAL résultent de l'infiltration de la moelle et des autres tissus et organes par des lymphoblastes dont la multiplication échappe au contrôle. Il arrive que la leucémie soit dépistée par hasard, lors d'une prise de sang faite pour d'autres raisons, mais il existe souvent des signes d'orientation, dont voici les principaux : [7]

5.1. Des symptômes généraux :

il s'agit souvent d'altération de l'état général (AEG) perçu comme une sensation de malaise et qui peut comprendre : une fatigue (asthénie), une perte d'appétit (anorexie), un amaigrissement, de la fièvre qui peut résulter de la leucémie elle-même ou d'une complication infectieuse favorisée par la diminution de la production des globules blancs par la MO ou bien des douleurs osseuses ou articulaires que l'on observe chez un tiers des malades, particulièrement chez les enfants. [7]

5.2. Des symptômes qui résultent de l'infiltration de la moelle osseuse par les blastes :

- ↪ L'anémie : elle résulte de la diminution de production des globules rouges, ce qui peut entraîner : une pâleur, fatigue, manque d'énergie, essoufflement suite à une activité physique...
- ↪ Des hémorragies : elles résultent d'une diminution de la production de plaquettes par la MO. Ces hémorragies sont d'intensité habituellement modérée et affectent le plus souvent la peau et les muqueuses et qui se manifestent souvent sous formes : ecchymoses inexplicables, pétéchies, gingivorragies ou bien des saignements prolongés à la suite d'une blessure sans gravité.
- ↪ Des infections : elles sont la conséquence de la diminution du nombre de GB normaux. Les infections peuvent apparaître dans n'importe quel organe par exemple dans les poumons (pneumonie), dans le système urinaire, etc. Ces infections se manifestent par de la fièvre, notamment. [7]

5.3. Des symptômes qui résultent de l'infiltration des organes :

- ↪ L'augmentation de volume (hypertrophie) des ganglions, de la rate, du foie due à une infiltration de ces organes par des cellules leucémiques.
- ↪ L'infiltration du système nerveux : rarement, les lymphoblastes infiltrent le cerveau ou les méninges.
Lorsque cet envahissement existe, le malade peut avoir : une paralysie des nerfs crâniens ce qui peut conduire à une diplopie, une fermeture des paupières, une déviation du coin de

la bouche, des altérations de la sensibilité, et à des maux de tête (céphalées) avec ou sans vomissements.

↳ L'infiltration d'autres tissus : peau, muqueuses, seins, testicules. Ces manifestations sont peu fréquentes au diagnostic de la maladie, mais peuvent s'observer en cas de rechute.

Certaines formes de LAL peuvent entraîner des manifestations particulières, par exemple : Dans la LAL de type T, on observe une tumeur du médiastin dans plus de la moitié des cas . D'autre part, la leucémie de type Burkitt peut s'accompagner de tumeurs volumineuses de l'abdomen.

6. DIAGNOSTIC DES LAL :

Établissement du diagnostic :

6.1. Examens présomptifs : Cliniques

Le diagnostic de la leucémie aigüe lymphoblastique s'évoque souvent dès l'étape clinique devant l'association d'un tableau d'insuffisance médullaire (anémie, hémorragie, infection), d'un syndrome tumoral (hypertrophie du foie, de la rate, ou des ganglions...) ou infiltratif (méninges, testicules, yeux...).

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont très fréquentes, de taille très variable en fonction du degré d'avancement du clone lymphoblastique .Les adénopathies sont typiquement indolores, de taille et de localisation très variable. [25, 36]

L'atteinte du médiastin antérieur et supérieur est pratiquement spécifique des LAL de type T.

Les examens cliniques minutieux permettent de pronostiquer le plus souvent le diagnostic de la LAL, qui sera par la suite confirmé ou infirmé par des examens complémentaires plus spécifiques.

6.2. Examens confirmatifs : Biologiques

La biologie occupe actuellement une place fondamentale dans l'établissement du diagnostic, et le recueil des facteurs pronostics permettant d'adapter le traitement à la gravité prévisible de la maladie.

L'examen cytomorphologique des cellules blastiques dans le sang et/ou dans la moelle osseuse associée à l'hémogramme, au myélogramme et à l'immunophénotypage reste la clé du diagnostic.

L'hémogramme avec un examen du frottis de sang au microscope reste l'analyse primordiale dans cette pathologie. [37]

6.2.1. Hémogramme (NFS) et frottis sanguin [16, 37, 38]

Il est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- ↪ Anémie presque constante, parfois sévère, normocytaire, normochrome et non régénérative.
- ↪ Thrombopénie : très fréquente, parfois < 10 G/l.
- ↪ Leucocytose très variable, allant de la leucopénie (< 3 G/l) moins fréquemment, à l'hyperleucocytose majeure (> 100 G/l). Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques).
- ↪ Neutropénie fréquente (< 1.5 G/l).

Il est au centre du diagnostic, et afin d'éviter les erreurs diagnostiques, la réalisation du frottis ainsi que sa coloration sont essentiels. L'examen du frottis comporte le classique décompte des populations leucocytaires, mais requiert également un balayage attentif de la lame, car les cellules anormales ne sont pas toujours réparties de façon homogène. Cette examen a pour but la détection des blastes en se basant sur les aspects cytomorphologique cités précédemment. [16] (Voir la classification FAB)

Les blastes doivent être distingués des autres éléments atypiques ou anormaux. Cette distinction sera d'autant plus aisée que les frottis sont bien étalés et colorés.

Parfois même, le biologiste est confronté à des cellules anormales circulantes qu'il ne peut affecter avec certitude à une des catégories précédentes. [16]

Dans cette situation, il est indispensable de décompter séparément ces cellules difficiles à classer, de les décrire et de compléter leur identification par des examens cytochimiques et/ou un immunophénotypage.

NB: D'une façon générale, la présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives de l'hémogramme rend indispensable l'examen du frottis sanguin au microscope, même si l'automate propose une formule leucocytaire. [37,38]

6.2.2. Ponction médullaire [16, 37, 38]

Elle est systématique et permet de réaliser un examen cytologique (myélogramme) et divers techniques complémentaires.

a. Myélogramme

Examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie lorsque l'examen du frottis sanguin ne permet pas de le porter définitivement (pancytopénie sans ou avec de très rares cellules anormales circulantes sans signes de différenciation cytologique).

b. Étude morphologique des frottis médullaires

La moelle est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes et contient par définition au moins 20 % de blastes (souvent plus, jusqu'à 100 %).

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes :

- ↪ LA myéloïde : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois 1 ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés corps d'Auer.
- ↪ LA lymphoblastique : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant.

Il s'agit de lymphoblastes qui seront reconnus comme tels par l'analyse de la moelle au microscope et par les techniques complémentaires (cytochimie, cytométrie en flux, cytogénétique, biologie moléculaire).

c. Étude cytochimique

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la MPO (myéloperoxydase) dont la négativité n'élimine pas une éventuelle origine myéloïde de la leucémie aigüe.

d. Immunophénotypage des blastes

Cette technique recherche par cytométrie en flux (CMF) l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intracytoplasmiques. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL ...

e. Cytogénétique

Devenue un élément indispensable pour identifier certains sous-groupes parfois suspects dès l'analyse cytologique, cette technique permet l'observation des anomalies dans 50-60 % des cas. Il s'agit d'anomalies de nombre ou de structure (délétions, translocations). Ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de leucémies aigües et leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic et par conséquent, quels traitements seraient le plus appropriés.

f. Biologie moléculaire

Indispensable et complémentaire de l'étude cytogénétique. Elle permet notamment de détecter les transcrits chimériques spécifiques de certains sous-groupes de LA (mise en évidence par PCR et correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype), de rechercher des mutations, dont certaines peuvent avoir un intérêt pronostique, et d'effectuer le suivi de la maladie résiduelle après traitement.

6.3. Autres Examens :

6.3.1. Techniques d'imagerie :

Ces techniques permettent de procéder à un examen approfondi des tissus, des organes et des os. La radiographie, l'échographie, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ...sont autant de moyens pour l'équipe soignante afin de localiser le cancer et de vérifier s'il touche des organes comme la rate, le foie, les ganglions lymphatiques ...Ces tests sont généralement sans douleur et ne nécessitent aucune anesthésie.

6.3.2. Ponction lombaire :

Appelé aussi Rachicentèse, il s'agit d'une ponction réalisée dans le bas de la colonne vertébrale, à hauteur des dernières vertèbres L5/S1 et qui peut se pratiquer chez un patient en position assise ou couchée.

Cet examen est réalisé chez tout malade atteint de LAL pour vérifier si le LCR contient des blastes, et Ainsi lui administrer la chimiothérapie directement dans le système nerveux par voie intrathécale (IT).

Même si le liquide est normal, on administre une chimiothérapie dans le SNC à titre préventif. [16, 37, 38]

6.3.3. Bilan d'hémostase

La recherche d'une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) est indispensable. Une CIVD est souvent présente dans les LA hyperleucocytaires et promyélocytaires. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie. [16,38]

6.3.4. Bilan métabolique

La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire, responsable de complications métaboliques telles que l'hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse.

L'ensemble de ces phénomènes est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie. [16]

Une perturbation du bilan hépatique (cytolyse et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques.

7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

Tableau V : Situations clincobioologiques fréquentes au cours desquelles le diagnostic différentiel peut être difficile. [25]

Tableau clinicobiologique	Diagnostic différentiel	Clé du diagnostic
Signes osseux + syndrome inflammatoire	Ostéomyélites ou maladie rhumatismale	Analyse d'hémogramme et du myélogramme
Adénopathies cervicales, hépatosplénomégalie, hyperleucocytose et thrombocytopenie	Mononucléose infectieuse	Différencier sur l'hémogramme syndrome mononucléosique et lymphoblastes malins
Anémie arégénérative avec un syndrome inflammatoire	Neuroblastome métastatique	Imagerie des surrénales et myélogramme
Pancytopenie sans lymphoblaste circulant	Aplasie médullaire	Myélogramme
Pancytopenie fébrile avec splénomégalie	Leishmaniose	Protidémie –myélogramme et sérologie leishmaniose

8. FACTEURS PRONOSTICS

Les principaux facteurs pronostiques concernent l'âge, la leucocytose, les anomalies cytogénétiques des cellules blastiques, la réponse précoce au traitement. La persistance d'une maladie résiduelle à un stade précoce du traitement détectée par des techniques de biologie moléculaire (PCR) ou immunologique (CMF) permet d'intensifier le traitement.

L'identification de facteurs pronostiques est essentielle pour adapter le traitement, qui peut être diminué chez les patients dont le pronostic est favorable et ainsi réduire le risque potentiel de séquelles, ou l'augmenter lorsque des facteurs péjoratifs sont retrouvés.

Ces facteurs pronostics sont différents d'une étude à l'autre, et le principal élément pronostic reste la réponse au traitement reçu (corticothérapie et chimiothérapie).

Plusieurs facteurs persistent dans les différents essais thérapeutiques publiés, liés au patient, à la maladie ou au traitement. [12,35]

8.1. Facteurs liés au patient

8.1.1. Âge

L'âge au diagnostic est un critère retrouvé dans toutes les études avec un bon pronostic pour les enfants de 1 à 9 ans. Les enfants de moins d'un an ont un pronostic très péjoratif, surtout en cas d'anomalies chromosomiques de la région 11 q23 (gène MLL), très fréquentes durant la première année de vie et de mauvaise réponse à la corticothérapie initiale.

Du fait du faible nombre de nourrissons atteints de LAL dans chaque pays, un protocole international a été initié en 1999 de manière à mieux préciser les facteurs pronostics dans cette tranche d'âge. Seuls les nourrissons présentant une corticorésistance et dont le pronostic est particulièrement péjoratif sont éligibles pour une transplantation de MO en première rémission complète (RC1). Les adolescents ont classiquement un pronostic plus défavorable que les jeunes enfants, mais les résultats se sont améliorés avec l'utilisation de traitements plus intensifs. L'usage de protocoles thérapeutiques pédiatriques de LAL chez les adolescents semble plus efficace que celui des protocoles de l'adulte. [39, 40, 41, 42, 43]

8.1.2. Sexe

Le sexe masculin a longtemps été considéré comme de plus mauvais pronostic par rapport au sexe féminin, mais ceci n'est plus retrouvé dans toutes les études [44].

8.2. Facteurs nutritionnels et ethniques

La malnutrition et la mauvaise compliance au traitement dans les milieux défavorisés complique le pronostic des enfants leucémiques. [45]

8.3. Facteurs liés à la maladie

8.3.1. Masse tumorale

La leucocytose au diagnostic est dans toutes les études, un facteur pronostic indépendant et à l'avantage d'être clairement déterminé. L'hyperleucocytose initiale supérieure à $100.10^9/L$ est toujours considérée comme facteur péjoratif.

Inversement, une leucocytose inférieure à $10.10^9/L$, est favorable. Le problème est de fixer la barre de risque, la relation entre la leucocytose et le risque de rechute étant linéaire. [46]

En se basant sur l'âge et la leucocytose initiale, ont été définis deux groupes de risque :

- * un groupe de risque standard pour les enfants de 1 à 9 ans et présentant des leucocytes inférieurs à $50.10^9/L$
- * un groupe de risque élevé pour les enfants âgés de 10 ans ou plus et ayant une leucocytose supérieure à $50.10^9/L$ (tableau III). [46]

L'hépatomégalie et la splénomégalie sont souvent corrélées à la leucocytose et à la masse tumorale globale, et n'apportent pas d'élément pronostic nouveau par rapport à la leucocytose. (Tableau IV). [46]

8.3.2. Immunophénotypage

Les données de l'immunophénotypage sont moins nettes sur le plan pronostic et très dépendantes du traitement reçu. L'immunophénotypage ne semble donc pas prépondérant dans la définition du facteur de risque. [47]

Dans les études les plus récentes, les LAL T, classiquement plus péjoratives, ont un pronostic identique à celui des LAL développées aux dépens des précurseurs B, les patients sont cependant traités dans le groupe de risque élevé [43, 47].

Les LAL T surviennent plus volontiers chez des enfants plus âgés et sont plus souvent hyperleucocytaires ; ainsi les critères pronostiques habituellement retenus dans les LAL sont différents dans les lignées T et B [48].

De la même façon, l'expression d'antigènes myéloïdes par les lymphoblastes, considérée par certains comme péjorative, n'aurait pas de valeur pronostique dans la majorité des études cytogénétique.

8.3.3. Cytogénétique

Les anomalies caryotypiques de la population blastique ont une valeur pronostique certaine avec notamment un mauvais pronostic de l'hypoploïdie profonde, des formes avec translocations t(9;22) ou t(4;11) [1,12, 41], et au contraire un pronostic très favorable des formes avec hyperdiploïdie supérieure à 50 chromosomes [50]

Ces formes présentant une hyperdiploïdie sont très sensibles aux antimétabolites [51].

Les patients présentant une translocation t(12;21), ont un pronostic favorable tout au moins à moyen terme, La valeur précise quant au pronostic de cette translocation nécessite un très long suivi [52, 53].

Il a été récemment montré que cette translocation surviendrait durant la période anténatale et pourrait être le premier événement de prédisposition à la leucémie [54].

8.4. Facteurs thérapeutiques

Le traitement est le principal facteur pronostique. La réponse initiale au traitement, qu'il s'agisse d'une corticothérapie associée à une injection intrathécale (IT), est analysée différemment selon les études, mais la rapidité de la décroissance de la blastose, appréciée dans le sang (J18) ou la moelle osseuse (J1, J15, J120) est pour tous un des facteurs essentiels.

L'évaluation de la maladie résiduelle (MR) après traitement d'induction est importante pour l'évaluation du pronostic de la LAL. [55,56, 57, 58,59]

Des protocoles prospectifs visant à intensifier le traitement rapidement chez les enfants présentant une MR supérieure à 10^{-2} en fin d'induction sont en cours d'évaluation. D'autres facteurs, notamment pharmacologiques pourraient avoir également un intérêt pronostique. Certains auteurs ont proposé une adaptation individuelle des doses de chimiothérapie en fonction des caractéristiques d'élimination de ces drogues, mais l'intérêt pratique d'une telle démarche reste à démontrer. [60, 61, 62]

L'étude du polymorphisme génétique des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments, leur transport ou leur cible d'action est importante pour améliorer l'efficacité des traitements, mais aussi éviter leur toxicité, par exemple, un déficit en thiopurine méthyltransferase peut entraîner une toxicité hématologique sévère avec réutilisation des purines, mais favorise aussi la survenue de tumeurs secondaires [62, 63].

Tableau VI : Critères pronostiques des LAL d'après Smith et al [46].

Groupe de Risque	Définition	*SSE à 4 ans	% LAL Lignée B
Standard	Age de 1 à 9 ans GB < 50 x 10 ⁹ /L	80,3 %	68 %
Haut	Age > 10 ans GB > 50 x 10 ⁹ /L	63,9 %	32 %

*SSE : survie sans événement (tous les événements sont considérés : échec, rechute, décès en rémission).

Tableau VII : Principaux Facteurs pronostiques des LAL. [46]

Facteurs Pronostics	Age	Leucocytes	Cytogénétique	Réponse au Traitement	Maladie Résiduelle
Favorables	de 1 à 9 ans	GB < 10x 10 ⁹ /L	HYPERDIPLOIDIE Index ADN > 1.16 T(12 ;21) ou fusion TEL/AML1	Bonne réponse au corticoïdes	Négative après induction
Défavorables	< à 1 ans et > 9 ans	GB > 100 x 10 ⁹ /L	HYPODIPLOIDIE Translocations t (9;22) ou fusion BCR/ABL t(4 ;11) ou fusion MLL/AF4	Mauvaise à la préphase Non-rémission à l'issue de l'induction	Positive après induction

9. TRAITEMENT

Le traitement de la LAL est basé sur la chimiothérapie, c'est-à-dire sur l'administration de médicaments qui ont la capacité de tuer les cellules tumorales. Cependant,

le type de traitement va dépendre de la catégorie de LAL dont l'enfant est atteint. Il faudra aussi tenir compte, dans son choix, des considérations importantes comme l'âge, la présence d'autres maladies, par exemple cardiaque ou pulmonaire. Outre la chimiothérapie, le traitement peut faire appel à la radiothérapie, aux transfusions des GR et des PLQ, à la thérapie ciblée, aux antibiotiques et à tout autre médicament destiné à traiter les complications et les effets secondaires de la chimiothérapie.

9.1. Chimiothérapie

La LAL de l'enfant est un des exemples les plus frappants de la maîtrise possible par chimiothérapie d'une maladie dont la malignité est très élevée. Cette maîtrise est due plus à la mise au point au fil des années des protocoles et programmes de chimiothérapie de plus en plus efficaces qu'à la description de nouveaux médicaments qui ont aussi permis de réaliser un certain progrès dans la prise en charge de cette pathologie, ce qui explique qu'actuellement plus de 95 % des enfants sont mis en RC et qu'environ 80 % d'entre eux sont guéris.

La LAL de l'enfant est une urgence médicale, dont le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie. Il ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge initiale par un service spécialisé, permettant le meilleur recueil des critères pronostiques initiaux, et selon un protocole de chimiothérapie approprié. [13,44]

↳ Principes généraux du traitement

L'intensité du traitement systémique et la prophylaxie neuroméningée sont adaptées au risque de rechute suivant que le patient appartient à un des groupes de risque. Cette stratification permet d'intensifier le traitement pour les formes à risque élevé sans sur-traiter les formes de bon pronostic, et tend à égaliser les chances de guérison. [3]

9.1.1. Traitement systémique

a. Induction

Le traitement d'induction comporte une chimiothérapie générale et une chimioprophylaxie neuroméningée.

La chimiothérapie générale commence après une hydratation et une obtention de diurèse régulière de 2 à 4 L/24h, alcalinisation des urines en association avec des urico-inhibiteurs comme l'allopurinol ou le rasburicase, ou encore la perfusion d'un urate-oxydase (1000 unités par jour tant que dure l'hyperleucoblastose), afin d'éviter le syndrome de lyse et la néphropathie urique. [25]

La corticothérapie est essentielle pour définir le caractère corticosensible de la leucémie à J8 [64]

L'induction dure en général entre 4 et 5 semaines, selon l'existence ou non d'une préphase corticoïde, et elle est destinée à obtenir la RC cytologique avec MR faible en fin d'induction. [25]

L'association vincristine + prédnisone donne plus de 90 % de RC, mais l'association de plusieurs drogues permet d'obtenir une réduction plus importante de la masse blastique (modèle de Goldie et Coldman). Actuellement la plupart des protocoles utilisent une induction avec 4 agents : VCR, PRED, asparaginase et anthracycline (adriamycine ou daunorubicine). [13]

Le taux de RC est de 95 à 98 %. La rémission complète est définie par un examen clinique normal, une numération associant plus de 1 000 PNN et plus de 100 000 plaquettes et un myélogramme avec moins de 5 % de blastes dans une moelle de richesse normale dont toutes les lignées sont représentées. Les échecs initiaux se répartissent entre 1 à 3 % de résistance primaire et 1 à 2 % de mortalité toxique. [13]

b. Consolidation

Elle consiste souvent en une série de cycles de chimiothérapie courte, typiquement des traitements d'une semaine répétés toutes les 2 à 3 semaines. Il s'agit d'une chimiothérapie administrée à doses élevées, en utilisant souvent des médicaments différents de ceux qui ont été utilisés pendant l'induction pour éviter la sélection de clones résistants (modèle de Norton et Simon). Le but poursuivi pendant cette phase est de diminuer encore le nombre de cellules leucémiques qui peuvent persister chez les malades en rémission. [65,66]

c. Intensification

Cette nouvelle phase de chimiothérapie lourde, similaire à l'induction, réalisée 12 à 18 semaines après l'obtention de la RC, dont l'intérêt a été démontré par les équipes allemandes et a été adopté par de nombreux protocoles. Historiquement, l'introduction de ces intensifications a amélioré de manière très notable le pronostic de guérison. Actuellement de nombreux protocoles de chimiothérapie comportent deux cures d'intensification (notamment le MARALL06). [13,25]

d. Traitement d'entretien

Il doit être continu. Il repose dans la majorité des cas sur l'association 6MP (quotidien) + MTX (hebdomadaire) qui peut être donnée per os. On y associe ou non, selon les protocoles, des réinductions mensuelles (VCR + PRED) dont l'intérêt est démontré au moins pour les risques faibles et intermédiaires. D'autres protocoles utilisent en entretien des cures séquentielles de méthotrexate haute dose, de 6MP ou des réinductions lourdes. La

biodisponibilité du 6MP et son métabolisme sont variables et sa pharmacocinétique a un intérêt clinique démontré. [62]

L'intensité du traitement d'entretien est inversement corrélée au taux de rechute. De nombreuses études, utilisant comme critères le chiffre moyen des GB ou des PNN pendant le traitement.

Les protocoles actuels cherchent à maintenir les PNN dans une fourchette relativement serrée, 1 à 1,5G/l, dans le but d'améliorer la survie sans rechute. Ceci expose en revanche à des complications infectieuses plus fréquentes, septicémies en cas de neutropénie importante et viroses graves ou pneumopathies interstitielles, en cas de grande lymphopénie associée. [67, 68, 69, 70]

9.1.2. La chimioprophylaxie neuroméningée

Elle est systématique dans ce type de leucémie qui a un tropisme nerveux et testiculaire marqué. Le SNC constitue un sanctuaire pour les cellules leucémiques du fait de l'existence d'une barrière hémato-méningée s'opposant à la pénétration des chimiothérapies. En l'absence de prophylaxie, l'incidence des rechutes méningées peut atteindre 70 %. [71, 72,74]

↳ Injection IT de chimiothérapie

Elles peuvent assurer à elles seules une prophylaxie suffisante et qui apparaît surtout adaptée aux groupes de bas risque et de risque intermédiaire à condition que les IT soient répétées longtemps, y compris en entretien, et associées à une chimiothérapie vigoureuse. On a pu montrer en effet que l'intensité de la chimiothérapie dite systémique jouait sur l'incidence des rechutes méningées. [73, 75,76]

9.2. Radiothérapie

L'irradiation cérébrale initialement décrite par Penkel, fut un moment décisif de l'histoire du traitement de cette pathologie, car avant son introduction dans le programme thérapeutique des LAL de l'enfant, le risque de rechute méningée de la maladie était majeur.

9.2.1. Irradiation prophylactique crânienne

C'est la prophylaxie qui donne les meilleurs résultats. La dose de 24 grays (Gy) avait été déterminée comme efficace par Pinkel. L'association à des injections intrathécales (IT) permet d'éviter l'irradiation spinale. Il a été démontré que l'irradiation pouvait être diminuée à 18 Gy. Une désescalade à 12 Gy est actuellement tentée pour les LAL de bas risque. [13]

L'irradiation prophylactique néanmoins ne paraît indispensable que pour les LAL ayant un risque élevé de rechute méningée. Elle ne doit pas être réalisée avant l'âge de 1 an. En ce qui concerne la prophylaxie des rechutes testiculaires, l'irradiation systématique des testicules a été abandonnée. [77,78]

9.2.2. Traitement curatif des atteintes neuroméningées

Il repose sur l'irradiation à la dose de 24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2. La chimiothérapie a remplacé la radiothérapie des enveloppes méningées qui avait un impact purement local et comportait des risques non justifiés, même chez l'adulte [79]

9.3. Place de la greffe de moelle

La greffe de cellules souches n'est utilisée que dans certains cas de LAL dont le risque de rechute est élevé. Elle prend place après la période de consolidation et implique 4-6 semaines d'hospitalisation.

Le succès de la greffe est d'autant plus grand que le malade aura été greffé en situation de rémission Complète(RC). La greffe consiste à administrer une chimiothérapie souvent associée à une radiothérapie, suivie de la transfusion des cellules souches du donneur. Les cellules souches sont donc administrées pour permettre à la moelle osseuse de régénérer. Elles peuvent s'obtenir de trois façons : soit à partir du sang du donneur, soit à partir de sa moelle, soit à partir d'un sang de cordon. Le choix de la méthode (sang ou MO) dépend de l'expérience du centre et des préférences du donneur.

Aujourd'hui, ce sont les cellules souches du sang qui sont le plus souvent prélevées parce que leur recueil est relativement simple (il n'est pas nécessaire d'hospitaliser le donneur). Pour obtenir des cellules souches, qu'elles soient du malade ou d'un donneur compatible, elles sont prélevées en quelques heures par cytophérèse et sont ensuite congelées jusqu'à la greffe.

La greffe de cellules souches peut être autologue (lorsque les cellules proviennent du malade lui-même) ou allogénique (lorsque les cellules souches proviennent d'un donneur, souvent un membre de la famille compatible ou un donneur volontaire identifié dans le registre des donneurs, ou de sang de cordon).

Les résultats globaux des allogreffes génétiquement identiques, pour des LAL en RC1 de l'enfant sont, dans la dernière étude du groupe d'études de la greffe de moelle osseuse (GEGMO) de 70 % avec une mortalité toxique de l'ordre de 3 % [79,80,81]

L'autogreffe est peu toxique, mais expose à un risque élevé de rechute avec une survie à long terme inférieure à 25 % pour des LA greffées en RC1, ces résultats sont susceptibles d'être améliorés par une purge in vitro ou des conditionnements plus efficaces.[82,83]

La greffe allogénique est associée à des complications plus sévères que la greffe autologue. Par contre, elle offre de meilleures perspectives de guérison. Le type de greffe (autologue ou allogénique) est décidé par l'équipe médicale sur la base de la catégorie de LAL, de l'âge, de l'état général du patient et de la présence d'un donneur convenable. Si la LAL appartient à une catégorie à risque de rechute élevé, on peut déterminer la compatibilité du malade avec ses frères et soeurs, dès le traitement d'induction, en identifiant leurs groupes HLA. Il s'agit de simples prises de sang. Si aucun parent n'est compatible, on peut rechercher un donneur dans les bases de données spécialisées. Il existe des bases de données mondiales répertoriant les donneurs volontaires et les sangs de cordon. [85,86]

Les greffes faites avec un sang de cordon HLA (human leucocyte antigen) compatible ne posent pas de difficulté et peuvent être effectuées avec les mêmes indications que les greffes allogéniques intrafamiliales . Ceci justifie la congélation systématique de tout cordon d'enfant naissant dans la fratrie d'un enfant atteint de leucémie. Le risque de transmission d'agents infectieux est moindre et la reconstitution médullaire semble de qualité identique à celle de greffes classiques, quoique plus lente.

La disponibilité en temps voulu de ces cellules souches et certaines considérations éthiques restent pour certains une limitation de cette technique. [80,82]

Les greffes à partir de donneurs volontaires inscrits sur un fichier national ou international sont plus difficiles avec, en particulier, un risque important de maladie sévère du greffon contre l'hôte et un déficit immunitaire prolongé. Leurs résultats néanmoins s'améliorent, en particulier chez l'enfant [86]

En règle générale, une greffe de cellules souches ne sera pas envisagée pour un enfant, sauf dans les cas suivants : les médecins ont déterminé que le type de LAL dont souffre l'enfant n'est pas susceptible de bien répondre à la chimiothérapie, la chimiothérapie n'a pas donné de bons résultats, l'enfant fait une rechute.

9.4. Complications :

Le traitement des LAL de l'enfant est responsable de séquelles, parfois d'apparition très tardive, chez certains des enfants guéris. La prévention de ces séquelles fait maintenant partie de tout protocole de traitement.

De nombreuses études prospectives sont en cours pour évaluer, au mieux, l'importance de ces séquelles. Les études déjà disponibles se réfèrent à des protocoles anciens et ne sont donc pas

forcément prédictives pour les enfants actuellement traités. [13,87]

Les thérapeutiques les plus pourvoyeuses de séquelles tardives sont l'irradiation cérébrale prophylactique ou curatives, et les greffes de cellules souches hématopoïétiques, notamment lorsqu'une irradiation corporelle totale est utilisé en préparation à la greffe. et pour cela, elle a vu ses indications réduites. [13]

Elles sont en nette diminution, de même que les troubles de croissance staturale également liés à la radiothérapie spinale. Le risque de surpoids et d'obésité est augmenté chez les adultes guéris d'une leucémie de l'enfance. Il faut retenir les séquelles endocriniennes sous forme d'atteinte testiculaire potentielle et de stérilité. La myocardiopathie par chimiothérapie doit être prévenue (dose limitée des anthracyclines et cardioprotecteurs). [13,25]

L'irradiation du corps entier donne des cataractes fréquentes généralement peu évolutives. la corticothérapie prolongée peut également expliquer cette complication chez les enfants non irradiés. Les articulations peuvent aussi être atteintes de nécroses dues aux corticoïdes touchants particulièrement les hanches, mais peuvent également être situées au niveau des genoux ou des épaules. L'ostéoporose est favorisée par la chimiothérapie, la corticothérapie prolongée et l'insuffisance gonadique. [13,25]

La plupart des complications sont dues à l'administration de la chimiothérapie qui, outre qu'elle détruit les cellules malignes, affecte la production des autres cellules du sang et d'autres tissus ou organes. certaines complications sont réversibles et peuvent être traitées efficacement. Voici quelques-unes : [7,17]

Nausées et vomissements, anémie, saignements, mucite, alopecie, stérilité permanente, altérations dans d'autres organes (cœur, foie...), problèmes émotionnels et psychologiques

9.5. Soins de support

9.5.1. Hyperhydratation et prévention du syndrome de lyse tumorale :

Une hyperhydratation alcaline est nécessaire dans les formes hyperleucocytaires ou tumorales, ou s'accompagnant d'une hyperuricémie, ou en cas de syndrome de lyse biologique II.

Le liquide de perfusion est constitué principalement de Glucose, Bicarbonates et électrolytes, ces derniers sont à adapter secondairement selon les valeurs d'ionogrammes. L'apport calcique est justifié surtout en cas de syndrome de lyse tumorale. L'apport du

Magnésium est également en rapport avec les résultats de l'ionogramme.

La prescription des uricosuriques est nécessaire dans les formes avec hyperuricémie initiale ou secondaire, ou quand il existe un risque de syndrome de lyse tumorale, ils sont arrêtés dès que le risque d'hyperuricémie a disparu.

Un diurétique (furosémide 1 à 1.5mg/kg/injection) peut être utilisé afin de maintenir la diurèse. [2]

9.5.2. Transfusion

Une fois administrée, la chimiothérapie détruit certes les cellules tumorales, mais elle atteint également les cellules normales dont les cellules du sang. L'enfant se trouve alors sans défense immunitaire (phase dite d'aplasie) et devient fragile face aux infections. Un support transfusionnel en plaquettes et en GR est alors capital.

a. Transfusion de Globules rouges :


Un manque de globules rouges donne une anémie . La tolérance à l'anémie est très variable d'une personne à l'autre d'où la nécessité des transfusions de GR à plusieurs reprises en fonction des besoins .

b. Transfusion de Plaquettes :

Le saignement est géré par une transfusion régulière de plaquettes pour maintenir un nombre de plaquettes $> 20 \cdot 10^9/l$. La transfusion de plasma frais congelé est importante en cas de saignement majeur et de taux de fibrinogène très faible. [88]

9.5.3. Prise en charge des infections (bactériennes , fongiques et virales) [2]

Tableau VIII : Prise en charge des infections chez les enfants atteints de LAL

Types d'infections		Conduite à tenir (CAT)
FIÈVRE	Avec PNN $< 500 G/l$  Risque majeur de choc septique	L'hospitalisation en urgence est indispensable, une antibiothérapie à large spectre, par voie parentérale, couvrant les bacilles à Gram négatif, dont le pyocyanique, débutée dans les 4 à 6 heures suivant l'apparition de la fièvre. L'utilisation d'une association comprenant un bêta-lactamine (par

		exemple : ceftazidime, piperacilline, ... etc.) et un aminoside ou bien l'utilisation d'un glycopeptide (vancomycine® ou de la teicoplanine®) est indiquée surtout en cas de présence d'un cathéter central; si on suspecte une infection à streptocoque ou à staphylocoque, ou si la fièvre persiste plus de 48 heures, ou en cas de troubles hémodynamiques (triple antibiothérapie d'emblée).
	Avec PNN >1000 G/l ➡ Pas de neutropénie	la conduite thérapeutique dépendra de l'état clinique, du stade du traitement et du bilan initial.
La persistance d'une fièvre mal tolérée au-delà de 5 jours d'antibiothérapie systémique doit faire instaurer un traitement antifongique (Amphotericine B injectable).		
PNEUMOPATHIE : Les enfants atteints de LAL sont à risque de pneumopathie interstitielle, en particulier, en entretien, période où la lymphopénie peut être majeure. Au moindre signe pulmonaire L'existence d'une pneumonie interstitielle doit faire		Ceci justifie le TMP/SMX® en prophylaxie de la pneumocystose. Pratiquer une radiographie thoracique. Discuter l'hospitalisation et un lavage broncho alvéolaire.
INFECTIONS A VIRUS VARICELLE – ZONA		-En cas de contage de varicelle, l'administration d'Ig IV polyvalente (200 à 400 mg/kg en une fois), doit être faite si possible, dans les 72 heures suivant le contage. - En cas de varicelle, le traitement de référence repose sur l'administration d'Acyclovir par voie IV à une posologie de 30 mg/kg/j en 3 fois pendant 5 jours minimum. -En cas de zona, un traitement par Acyclovir per os est suffisant, le schéma utilisé est également de 800 mg 5 fois par jour.
NB : il faut se méfier en particulier du CMV chez les enfants CMV(-) au diagnostic.		

La prévention des complications du traitement est un élément important des soins palliatifs pour les différents types de leucémie.

La chimiothérapie et la radiothérapie affaiblir le système immunitaire, ainsi, les antibiotiques prophylactiques peuvent être fournis pour réduire le risque d'infection pendant le traitement de la leucémie. Si nécessaire, des médicaments antifongiques et antiviraux sont utilisés.

Le patient peut aussi recevoir des conseils hygiéno-diététiques.

9.5.4. Place des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance hématopoïétique, G-CSF (Neupogen[®]) et GM-CSF (Leukine[®]), sont capables de raccourcir la durée de la neutropénie secondaire aux chimiothérapies. Actuellement, ils sont utilisés uniquement en cas d'épisode infectieux sévère. Des études sont en cours, dans les formes de haut risque, pour déterminer s'ils permettent de diminuer l'intervalle entre les cures et par conséquent d'améliorer la survie sans rechute de ces enfants.^[89]

↳ L'érythropoïétine :

L'administration de l'érythropoïétine lors de la chimiothérapie intensive pour la LAL chez les enfants a été efficace dans la prévention des transfusions de globules rouges

9.6. Nouvelles approche : Thérapie ciblée et Essais cliniques :

9.6.1. Thérapie ciblée :

Le domaine de la thérapie ciblée est en plein essor et de nouvelles perspectives sont explorées comme les associations des différentes modalités thérapeutiques et le ciblage. Ces nouvelles approches thérapeutiques nécessitent la mise en œuvre d'essais cliniques adaptés incluant des marqueurs biologiques pertinents pour mettre en évidence un potentiel thérapeutique réel.

Une meilleure compréhension des anomalies de la cellule tumorale et du processus de transformation ont permis de décrire les protéines à activité tyrosine kinase, comme une nouvelle cible pour le traitement du cancer. ^[90]

Deux approches pour atteindre ces récepteurs à activité tyrosine kinase (TK) : d'une part, des anticorps qui reconnaissent le domaine extracellulaire, site de liaison au ligand, et d'autre part de petites molécules inhibitrices comme l'imatinib dirigée contre la TK intracellulaire du récepteur. ^[91]

L'imatinib mésylate s'administre oralement (gélules) en une prise. Les résultats de l'étude de phase 1 réalisée par le Children's Oncology Group chez des enfants atteints de différents types de leucémies avec une translocation t [9,22] en rechute ou réfractaire ont montré des effets secondaires à type de nausées, vomissements, fatigue avec une fréquence inférieure à 5 %. En France il est utilisé en pédiatrie dans la LMC et dans les LAL avec présence du transcrite de fusion BCR-ABL. ^[92]

Le récepteur FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) est une cible intéressante en pédiatrie, son inhibition chez les nourrissons atteints d'une LAL avec MLL réarrangé est en cours d'exploration. ^[93, 95]

Dans les LAL de l'enfant, les mutations qui touchent ces récepteurs sont rares (1 %) sauf dans les LAL du nourrisson avec MLL réarrangé, sous groupe de très mauvais pronostic où elles sont présentes dans 18 % des cas [93,94].

L'oncogène modèle en hématologie est probablement la tyrosine kinase fusion BCR–ABL qui résulte de la translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie, Ph1). L'imatinib mésylate est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible cet oncogène. Son activité s'étend à d'autres kinases notamment KIT et PDGF-R..Il a été associé à la chimiothérapie à toutes les phases du traitement des LAL Ph1+.[96]

Le STI571, qui bloque l'activité tyrosine-kinase de la protéine BCR-ABL et peu ou pas celles des autres tyrosine-kinases, se substitue à l'ATP, dans le site actif de l'enzyme. Il en résulte un blocage de la cascade d'autres protéines kinases et de l'expression d'un certain nombre de gènes de contrôle du cycle cellulaire. Le résultat final est l'entraînement de la mort sélective des cellules porteuses du chromosome Philadelphie. [97]

L'efficacité de nouveaux inhibiteurs de BCR–ABL est actuellement évalués pour les LAL Ph1+ résistantes à l'imatinib. Il s'agit du dasatinib (BMS-354825, Bristol-Myers Squibb) et de l'AMN107 (Novartis) dont le spectre d'action est plus large que celui de l'imatinib. Les résultats sont prometteurs. [97]

Le rituximab(Mabthera®, Roche) est un anticorps monoclonal non conjugué (Anti-CD20) dont l'efficacité est principalement démontrée dans les hémopathies B matures [98].Son utilisation dans le traitement des leucémies de Type L3 (lymphomes de Burkitt) en association avec une chimiothérapie améliore la survie en comparaison à des séries historiques .L'évaluation du rituximab dans les LAL est plus récente, du fait principalement de l'hétérogénéité d'expression de la cible dans cette pathologie. [99]

Dans les LAL, d'autres anticorps sont en cours d'évaluation comme les anticorps anti-CD19 couplés à des toxines, l'anti- CD52 (alemtuzumab, Mabcampath®) et l'anti-CD22. [100]

L'immunothérapie par utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes exprimés par les cellules leucémiques et couplées à des toxines (par exemple, anti-CD33 et calicheamycine ou Mylotarg®) où l'immunothérapie cellulaire pourrait permettre à l'avenir d'accroître l'arsenal thérapeutique [5, 48].

Ces nouvelles molécules sont particulièrement attrayantes du fait de leur relative spécificité tumorale.

Comprendre la biologie des tumeurs de l'enfant a une importance majeure pour mieux identifier les altérations pouvant servir de cibles thérapeutiques. Pour cela la création d'une collection prospective systématique des échantillons biologiques pour tout enfant traité pour

un cancer est essentielle. [96]

L'administration de composants chimiothérapeutiques sous forme liposomale modifie les propriétés pharmacologiques et la toxicité du produit généralement dans le sens d'une augmentation d'efficacité et d'une diminution de toxicité. [100]

9.6.2. Essais cliniques

On a recours aux essais cliniques pour étudier de nouveaux médicaments, de nouveaux traitements, ou bien de nouvelles utilisations pour les médicaments et les traitements approuvés. La majorité des enfants atteints de LAL sont traités dans le cadre d'essais cliniques.

Voici un exemple du type d'études en cours :

- Etudier les modifications génétiques qui amènent une cellule normale à devenir leucémique afin d'élaborer de nouveaux traitements, qui pourraient bloquer les effets des gènes qui sont à l'origine du cancer.
- Etudier les cellules leucémiques d'un patient pour voir quel type de traitement d'induction, de consolidation et d'entretien serait le plus efficace.
- Les scientifiques essaient de comprendre pourquoi certaines cellules leucémiques résistent aux effets de la chimiothérapie afin de pouvoir mettre au point de meilleurs traitements.
- Les scientifiques examinent l'immunothérapie, un type de traitement qui renforce les défenses naturelles de l'organisme, dans le but d'éradiquer ou de prévenir la croissance des cellules leucémiques.

De nouveaux traitements ciblés pour la LLA Ph+ sont en cours d'élaboration. Le nilotinib (Tasigna®) ou le bosutinib (SKI-606) peut aider certains patients qui ne répondent pas à l'imatinib (Gleevec®) ou au dasatinib (Sprycel®).

Des médicaments appelés kinases Aurora sont également à l'étude pour le traitement de la LLA Ph+. Les kinases Aurora peuvent aider les patients qui ne répondent pas au Gleevec® et aux autres médicaments. On utilise la nélarabine (Arranon®) pour traiter les adultes atteints de LLA-T. Ce médicament est aussi à l'étude pour le traitement des jeunes patients qui viennent de recevoir un diagnostic de LLA-T.

On étudie la clofarabine (Clolar®) en combinaison avec d'autres médicaments pour traiter les enfants, les adolescents et les adultes atteints des LLA réfractaires ou en rechutes.

9.7. Cas particuliers de LAL

Compte tenu de leur plus mauvais pronostic, les leucémies lymphoblastiques survenant avant l'âge d'un an sont traitées selon un protocole international transatlantique dénommé 'interférant'. Il tient compte des particularités du nourrisson [91,92].

9.7.1. Traitement des leucémies de Burkitt

Les LAL3 avaient classiquement un très mauvais pronostic. Ceci a conduit à leur exclusion des protocoles de LAL et à une intensification thérapeutique par des polychimiothérapie lourdes ,mais plus courte du type utilisé dans les lymphomes agressifs. Les résultats thérapeutiques ont pu, de cette façon, être améliorés. Les taux de guérison sont ainsi de 78 % dans l'étude du BFM-86 et de 86 % dans l'étude LMB-89 de la Société française d'oncologie pédiatrique. [90]

Ces résultats sont encore améliorés par l'addition d'anticorps monoclonaux, comme le rituximab, à chaque cycle du traitement. C'est pourquoi, dans ce type particulier de LLA, la greffe n'est généralement pas indiquée. Elle est réservée aux malades qui rechutent ou qui ne répondent pas de manière satisfaisante au traitement initial. [101]

9.7.2. Traitement des leucémies avec chromosome de Philadelphie

Pour le cas de LAL Ph+, l'arrivée récente de médicaments qui bloquent spécifiquement l'enzyme particulier responsable de cette leucémie en a modifié le pronostic. L'inhibiteur de tyrosine kinase BCR-ABL (ex. l'imatinib), est administré en association à la chimiothérapie conventionnelle. Étant donné qu'il s'agit de médicaments nouveaux, leur efficacité à long terme n'est pas encore connue et ils ont été administrés, jusqu'à présent, dans le cadre d'essais cliniques. En outre, dans ce type de LAL, la greffe allogénique est indiquée une fois la rémission obtenue, car le risque de rechute après chimiothérapie administrée seule est élevé. L'émergence de résistance à l'imatinib mésylate a conduit récemment au développement d'inhibiteurs de seconde génération, actifs en cas de mutations, dont le dasatinib et le Nilotinib. [101,102,103 ,104]

9.8. Coût

Dans le monde, le cancer reste l'une des spécialités médicales les plus coûteuses. Dans notre pays, aucune étude n'a pu préciser le coût réel du cancer, dont le calcul rencontre plusieurs obstacles.

Les principaux déterminants qui expliquent les difficultés du calcul exact de ce coût sont :

- L'absence d'une comptabilité analytique dans les structures de soins ;
- La diversité des traitements assurés par une équipe médicale multidisciplinaire;
- L'évolution et la variabilité des coûts des prestations dans le temps et dans l'espace ;
- La méconnaissance de la contribution réelle des ménages aux dépenses hospitalières pour la prise en charge du cancer. [105]

Néanmoins, une enquête faite en 2003 par le Ministère de la Santé dans cinq hôpitaux régionaux a pu fournir une idée sur la contribution des ménages à la prise en charge des dépenses des malades hospitalisés. Cette contribution estimée à plus de 50 % des dépenses de santé est couverte par les ménages de la manière suivante : [105]

- 40 % ont payé sur leurs propres revenus ;
- 40 % ont été aidés par leur entourage ;
- 11 % ont eu recours à des emprunts ;
- 5 % ont dû vendre leurs biens ;
- 4 % ont eu recours à d'autres moyens non précisés.

Par conséquent, 60 % des malades dits « indigents » contribuent pour plus de 50 % dans la PEC des coûts des dépenses hospitalières, la contribution des patients atteints de cancer ne peut être que beaucoup plus énorme dans un centre spécialisé, sachant que le prix de certaines thérapeutiques demeure exorbitant et inaccessible pour un grand nombre d'entre eux. [105]

En outre l'avènement de nouvelles thérapies dites « ciblées » fait que le prix de certains médicaments peut atteindre un million de Dh par malade. Ainsi, une maîtrise de ces coûts s'avère plus que prioritaire et exige l'organisation de conférences de consensus entre prescripteurs et l'obligation d'uniformiser les coûts entre le secteur public et le secteur privé.

[105]

L'espoir est également porté sur l'accélération de la mise en œuvre du RAMED

Coût de la chimiothérapie :

D'après le responsable du CHOP, le coût varie selon le type de cancer et peut atteindre jusqu'à 120.000 dh par malade :

Exemple :

- L.A.M : 8000 DH
- Néphroblastome : 30.000 DH
- L.A.L : 120.000 DH

Ainsi, le coût exorbitant de la chimiothérapie, associé aux autres dépenses (bilans, achat d'autres médicaments, frais de déplacement,...) reste un facteur limitant la prise en charge des patients qui sont pour la majorité des indigents (70 % en 2005), malgré l'aide financière et matérielle importante offerte par l'association « Avenir » et le soutien apporté par les bienfaiteurs. [105]

Par conséquent, on note un taux d'abandon de traitement important (40 %), et un taux de rechute pouvant atteindre 50 à 60% (le taux de rechute lié à la maladie est de 30 à 40 %). [106]

En outre, la complexité du processus thérapeutique (traitement lourd et long) associée aux multiples souffrances physiques et psychologiques infligées par la maladie obligent certains parents à abandonner précocement ou perdre tout espoir dans la guérison. [106]

10. RECHUTES DE LA MALADIE :

Les rechutes peuvent survenir pendant le traitement de la première poussée ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement (*on therapy*) ou bien encore tardivement après l'arrêt (*off therapy*). Cette distinction a un impact important sur le pronostic des rechutes.

Le plus souvent les rechutes touchent la moelle osseuse (MO), il existe cependant des formes extramédullaires isolées qui sont généralement le testicule ou les méninges.

D'autres types de rechutes de LAL sont possibles et moins rares: peau, ovaire et tube digestif.

On appelle les rechutes combinées celles qui touchent à la fois la MO et ont une localisation

extramédullaire, et qui sont de pronostic moins défavorable que les rechutes médullaires isolées, et les rechutes de LAL T. [107]

Les auteurs allemands ont conçu une classification à valeur pronostique de S1 à S4, la gravité de la rechute augmentant de S1 à S4. (voir tableau IX) [13,25]

Tableau IX : Classification des rechutes chez les enfants atteints de LAL. [13]

	LAL de la lignée B			LAL de la lignée T		
	Extramédullaire	Combinée	Médullaire	Extramédullaire	Combinée	médullaire
Très précoce	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Précoce on	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Précoce off	S1	S2	S2	S1	S4	S4

10.1. Rechutes médullaires

Elles compliquent encore l'évolution d'à peu près un enfant sur 3. Deux tiers de ces rechutes surviennent pendant le traitement. [17]

La survenue des rechutes est bien corrélée aux facteurs de risques initiaux et elles sont d'autant plus graves qu'elles sont précoces (on therapy). Les 2 autres critères pronostiques majeurs sont l'immunophénotype (les formes T ont un très mauvais pronostic) et le traitement reçu en première ligne.

En dehors des rechutes très tardives, la gravité du pronostic fait discuter une greffe chaque fois que possible. [108]

10.2. Rechutes méningées

Elles sont plus rares, survenant dans 5 % à 10 % des cas. Les facteurs de risque pour une rechute méningée sont : le nombre initial de GB, la présence de blastes dans le LCR au diagnostic, l'immunophénotype T et certaines anomalies cytogénétiques comme la délétion 9p- et la t(9 ;22).

Tout signe neurologique survenant chez un enfant traité pour LAL peut être la manifestation d'une rechute. Les modes de découverte les plus fréquents sont : [109]

- un tableau évocateur d'hypertension intracrânienne ;
- une atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale ou oculomotrice le plus souvent) ou des racines (sciatalgies) ;
- une prise de poids important secondaire à une hyperphagie d'origine centrale ou la découverte de blastes sur une PL faite en entretien.

Dans certains cas de rechutes dans le SNC, le LCR peut rester normal plusieurs semaines à plusieurs mois, il faut alors répéter les PL (atteinte des nerfs crâniens ou des racines ou hyperphagie d'origine centrale en particulier). [110]

10.3. Rechutes oculaires

Elles peuvent intéresser la chambre antérieure ou le nerf optique. L'œil fait partie des sanctuaires des blastes de LAL. Le traitement est proche de celui des rechutes méningées et doit comprendre une radiothérapie oculaire. [13,111]

10.4. Rechutes testiculaires (RT)

Elles sont rares (5 % des garçons). Les testicules sont également un sanctuaire. Le diagnostic est affirmé par la ponction ou la biopsie.

Le diagnostic peut aussi être fait lors de biopsies testiculaires systématiques en fin de traitement. Les RT imposent une nouvelle chimiothérapie et une irradiation testiculaire (24 Gy) qui doit toujours être bilatérale. Les rechutes tardives ont un espoir de guérison de 50 à 90 %. [112,113]

10.5. Rechutes ovariennes

Elles sont très rares (1 à 2 % des filles). Elles surviennent le plus souvent après l'arrêt du traitement sous forme d'une masse pelvienne. Le diagnostic peut être confirmé par ponction sous échographie.

Le traitement reste discuté, en particulier la place de l'irradiation et de la greffe. [114]

11. SUIVI DU PATIENT APRES LE TRAITEMENT

L'existence d'un réseau de soin bien organisé dans une région est certainement un atout important pour les patients aux différentes phases de la maladie, y compris pour le suivi à long terme des patients guéris.

L'adhésion des parents et de l'enfant au projet thérapeutique, leur éducation et leur participation active, sont indispensables à une PEC aussi longue et complexe.

Une surveillance prolongée par échographie cardiaque prévient la survenue de l'insuffisance myocardique qui est souvent très tardive.

Un bilan hormonal thyroïdien doit être surveillé de manière prolongée, car l'insuffisance thyroïdienne est fréquente et apparaît après un délai de plusieurs années. Il faut également surveiller, en échographie la survenue de tumeurs thyroïdiennes postradiques qui peuvent survenir 10 à 20 ans après la guérison de l'hémopathie. [13]

La survenue de la cataracte est surveillée par des examens ophtalmologiques, l'ostéodensitométrie représente l'examen clé pour la détection de l'ostéoporose. [13]

Les traitements chimiothérapeutiques des LAL comportent des toxicités immédiates métaboliques (L-aspa, corticoïdes, vincristine, cyclophosphamide), neurologiques (vincristine,

MTX, aracytine), hématologiques (troubles de coagulation induits par L'aspa) qu'il convient de surveiller.

12. QUALITE DE VIE

Plusieurs études récentes suggèrent que la maladie et ses traitements sont susceptibles d'altérer l'insertion sociale, soulignant que l'état de santé physique des adultes guéris de la leucémie au cours de leur enfance n'est pas celui de la population générale. [114,115]

Il n'y pas de données spécifiquement marocaines évaluant ce type de difficultés dont nombreux auteurs pensent qu'elles puissent dépendre du type de société dans lequel vit le leucémique guéri.

De manière intéressante, la qualité de vie que rapportent les adolescents et jeunes adultes guéris de la leucémie parait en moyenne peu ou pas affectée. Ceci est vrai même chez les patients qui ont eu une greffe de CSH, alors même que ces derniers sont particulièrement exposés aux séquelles tardives. [116]

13. ROLES DES PRINCIPAUX INTERVENANTS DANS LA PRISE EN CHARGE DES LAL

L'enfant atteint de cancer n'est pas uniquement un « être à soigner », mais une personne à part entière, dont il faut prendre en compte ses besoins physiques, psychologiques et sociaux.

13.1. Le Centre d'Hématologie-Oncologie pédiatrique :

Le CHOP reçoit, en général, les enfants âgés de quelques jours à 15 ans atteints de cancers, que ce soient des tumeurs solides ou des hémopathies comme les leucémies. Dès que le diagnostic de cancer est confirmé par les examens complémentaires spécifiques, l'annonce aux parents et à l'enfant doit être faite afin de commencer le traitement qui sera présenté aux parents qui donneront leur consentement de manière libre et éclairée, mais révoquant selon les règles bioéthiques , car les traitements anticancéreux sont des traitements protocolaires. (annexe N°4)

Ensuite, l'enfant suivra son traitement, chimiothérapique essentiellement, au sein du Centre qui en assurera également la surveillance et la prise en charge par rapport aux complications, qu'elles soient liées à la maladie ou au traitement.

Le CHOP compte de nombreux intervenants qui travaillent en collaboration pour la PEC de l'enfant.

- Les médecins :

Ils sont souvent nombreux dans les services hospitaliers concernés. Ils comptent un chef de service, des praticiens hospitaliers et des internes et résidents. Les parents et l'enfant ont souvent un médecin "réfèrent" qui suit plus précisément l'histoire de l'enfant.

Ce médecin annonce le diagnostic, élabore le traitement en accord avec les parents tout en continuant d'informer régulièrement les parents et l'enfant sur l'évolution de la maladie (ses améliorations ou ses complications). Cependant, tous les médecins du service ont connaissance de l'histoire des enfants et sont de même capables de donner des informations aux parents et à l'enfant.

Dans le cadre de la maladie, l'enfant est amené à rencontrer plusieurs médecins de spécialités différentes comme le chirurgien, l'anesthésiste, le pédopsychiatre, et les médecins participant à la surveillance des effets indésirables des traitements comme le cardiologue, l'ophtalmologiste, le dentiste, etc.

- **Le cadre infirmier du service :**

Il s'agit d'un infirmier spécialisé dans le management des équipes en hématologie pédiatrique, il se doit d'être à l'écoute de son personnel, conduit l'élaboration de protocoles techniques de manière à assurer des soins de qualité. Il peut aussi accompagner les parents lorsque ceux-ci traversent des moments difficiles (décès de l'enfant, annonce de diagnostic...).

- **Les infirmières :**

Le rôle infirmier consiste à offrir un ensemble de soins aux patients pour améliorer son état de santé, tel que :

- ↳ l'administration du traitement prescrit, les transfusions, les pansements,
- ↳ la réalisation des différents bilans et examens demandés,
- ↳ la surveillance des malades,
- ↳ l'éducation des patients...

- **Les auxiliaires de puériculture :**

Elles (ils) travaillent en collaboration avec les puéricultrices et les infirmières. Leur rôle et leurs missions, au sein d'établissements hospitaliers s'inscrit dans une approche globale qui, outre la participation aux soins, implique une PEC psychologique et comportementale de l'enfant et de sa famille. Elles (ils) s'occupent notamment des soins d'hygiène et de confort de l'enfant en collaboration avec ses parents.

Elles (ils) surveillent son alimentation, participent à la surveillance de l'état de santé de l'enfant, en particulier les fonctions d'élimination et l'équilibre thermique.

Elles surveillent aussi les signes généraux pouvant témoigner de complications parfois graves (maaises, convulsions, vomissements importants, état de somnolence anormal, etc.)

- **Le psychologue :**

Elles sont deux, toujours présentes dans le centre d'Hématologie-Oncologie. La place du psychologue est primordiale, vu qu'il apporte un soutien à l'enfant malade, à ses parents et parfois même à la fratrie si cela s'avère nécessaire, et ce, à n'importe quel moment de l'hospitalisation de l'enfant. Il peut également être à l'écoute des difficultés rencontrées par les professionnels, leur permettant ainsi d'aller de l'avant et de pouvoir dispenser des soins techniques et relationnels de qualité.

- **La diététicienne :**

Elle rencontre les enfants et le personnel du service pour élaborer les menus des enfants en accord avec les régimes spécifiques (les enfants sous corticothérapie).

- **La kinésithérapeute**

- **Les pharmaciens :**

Ils élaborent quotidiennement les traitements chimiothérapeutiques des enfants qui sont ensuite délivrés dans le service.

- **L'institutrice :**

Elle assure l'apprentissage scolaire des enfants hospitalisés qui ne peuvent suivre les cours normalement du fait de leur maladie. Elle travaille souvent en relation avec l'école d'origine de l'enfant pour suivre le plus prêt possible son programme scolaire.

Lorsque l'enfant étudie, son statut d'enfant malade est un peu effacé pour faire apparaître celui d'élève, "*l'enfant a de nouveau des repères d'identité*"^[117]

- **Les agents de service hospitaliers :**

Ils s'occupent de l'entretien des locaux du service et notamment des chambres des enfants (l'hygiène doit être rigoureuse en raison du statut souvent immunodéprimé des jeunes malades).

13.2. Rôle des associations :

- **Les bénévoles :**

Ils font partie d'associations à but non lucratif. Ils sont là pour divertir les enfants, leur permettre de jouer, de faire des travaux manuels, d'écouter de la musique, de rire avec les clowns et d'oublier quelques instants qu'ils sont malades.

En plus des aides financières et matérielles fournies aux malades, l'association « Avenir » assure l'hébergement pour les patients et leurs proches habitant loin de Rabat (Maison de l'Avenir), et leur apporte le soutien psychologique et social, et ce, à travers l'organisation des séances récréatives et des fêtes en mettant à la disposition des enfants des moyens culturels et de distraction (ordinateurs, livres, BD,...).

L'association soutient également le CHOP en le dotant du matériel d'équipement, et du personnel d'entretien et d'accueil et offre à l'unité des moyens de communication avec les malades et leurs médecins de proximité permettant d'établir un réseau de médecins correspondants. Ceci évite aux malades des régions éloignées des déplacements inutiles, éprouvants et coûteux. Mais cela reste insuffisant, vu le flux important des malades.

Au même titre que l'association « Avenir » une autre ONG nationale « Agir » joue le même rôle au niveau de Casablanca, et il existe également des ONG internationales (Saint Jude Children's Research Hospital, Groupe Franco-Africain d'Oncologie pédiatrique...etc.)

D'autres associations et bienfaiteurs connus ou anonymes aident les enfants à titre ponctuel ou en répondant à des projets.

II. PARTIE PRATIQUE

1. PATIENTS ET METHODES

1.1. Patients :

1.1.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique de 146 observations de LAL colligées au sein du Centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat (HER), pour une période de 5ans et demi allant du mois de Juin 2006 au mois de Décembre 2011.

1.1.2. Cadre d'étude :

L'étude couvre les enfants âgés de 1 à 15 ans hospitalisés au sein du CHOP de Rabat traités selon le protocole MARALL 06. (Voir annexe N° 1: liste des patients)

1.1.3. Objectif de l'étude :

Ce travail a pour but d'étudier l'efficacité du traitement de la LAL selon le Protocole MARALL06 et le comparer avec ceux des autres études.

1.1.4. Critères d'étude :

↳ Critères d'inclusion

Notre étude intéresse les patients âgés de 1 et 15 ans, des deux sexes, traités selon le protocole MARALL 06, présentant des syndromes médullaires ou tumoraux ou des atteintes ostéo-articulaires ou neurologiques dont l'hémogramme montre des signes d'insuffisance médullaire (anémie, thrombopénie, neutropénie, leucocytose variable) avec ou sans lymphoblastes. Le myélogramme est indispensable pour la confirmation du diagnostic.

↳ Critères d'exclusion

Sont éliminé du protocole:

- les sujets dont l'âge est < 1 an ou > 15 ans ,
- les sujets atteints d'une LAL secondaires, leucémies aigües non lymphoblastiques ou d'autres hémopathies malignes, les malades atteints de LAL 3 (Burkitt) et Trisomie 21, car ces cas nécessitent une PEC particulière (traitement très différent).

- Les sujets présentant des antécédents ou une pathologie chronique ne permettant pas l'administration du traitement prévu par le protocole.
- Les sujets ayant reçu une chimiothérapie antinéoplasique préalable.
- Les sujets en cours de traitement
- les dossiers médicaux des patients incomplets,
- Enfants dont les parents refusent le traitement et le suivi du protocole sont aussi exclus.

1.2. Méthodes

Pour la collecte des données, nous avons adopté les méthodes suivantes :

- remplissage de fiches patients à partir des dossiers (Annexe N°2)
- l'enquête par questionnaire (Annexe N°6)
- l'observation
- l'entretien
- l'entrevue non structurée (conversation informelle).

↳ *Le questionnaire :*

Nous avons privilégié le questionnaire (voir annexe 6) pour la collecte des données auprès des psychologues pour les raisons suivantes :

- ✓ Le caractère d'anonymat et de confidentialité de l'instrument a tendance d'accorder la liberté d'expression aux participants en dehors de toute influence.
- ✓ collecte d'un maximum d'informations en moins de temps que ce qui est nécessaire pour mener des entretiens avec les enfants malades qui nécessitent une formation spécifique.
- ✓ l'expérience et le savoir-faire que possèdent les psychologues vu le temps qu'elles passent aussi bien avec les enfants cancéreux, leurs familles et l'équipe soignante.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients atteints de LAL au niveau du CHOP de Rabat, ainsi on a rempli les fiches patients qui sont ensuite saisies et informatisées sur le Logiciel Microsoft Excel, l'exploitation statistique a été réalisée sur l'Excel.

2. RÉSULTATS

2.1. Épidémiologie :

2.1.1. Fréquence :

- a.** Place des leucémies dans les cancers de l'enfant suivis dans le Centre d'hématologie pédiatrique (CHOP) de Rabat de 2006 à 2011 : Tableau N° X

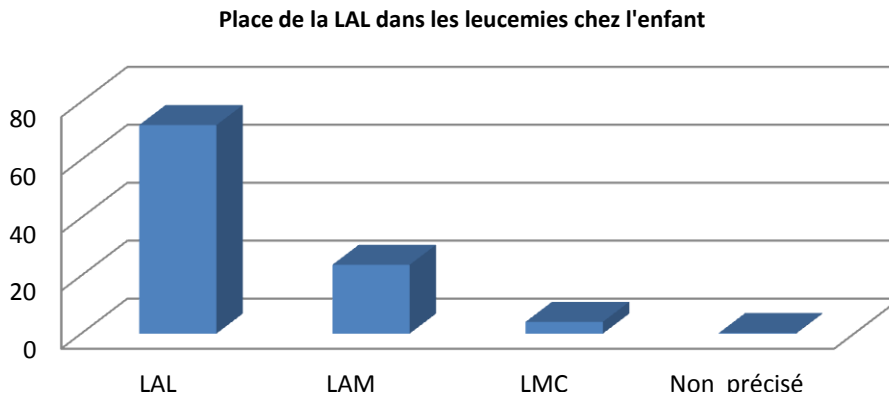
	Nombre	Fréquence en %
--	--------	----------------

Leucémies	543	27,37
LMNH	279	14,06
Neuroblastome	174	8,77
Maladie d'Hodgkin (MDH)	159	8,01
Néphroblastome	137	6,90
Tumeurs osseuses	131	6,60
Rhabdomyosarcome (RMS)	106	5,34
Tumeur du SNC	93	4,68
Rétinoblastome	83	4,20
Tumeur du Cavum (UCNT)	56	2,82
Tumeur Germinal Maligne (TGM)	37	1,87
PNET (os)	36	1,81
Autres	150	7,57
Total	1984	100

b. Place de la LAL dans les leucémies suivies dans le CHOP de Rabat de 2006 à 2011 : Tableau N°XI

	Nombre	Fréquence en %
LAL	391	72
LAM	129	23,75
LMC	22	4,06
Non précisé	1	0,19

Total	543	100
-------	-----	-----



Parmi les 1984 patients enregistrés dans le CHOP de Rabat entre 2006 et 2011, on a recensé 543 cas de leucémies parmi lesquels se trouvent 520 patients atteints de leucémies aigües, dont 391 patients sont atteints pour leucémies aigües lymphoblastiques.

Dans notre travail, seul 146 dossiers ont été exploités, ce qui correspond aux malades qui ont fini leur traitement, dont 17 cas ont été écartés de l'étude pour les raisons suivantes: (Annexe n°1)

- 05 cas : enfants atteints de la Trisomie 21 ;
- 04 cas : enfants ayant moins d'un an ;
- 03 cas : enfants atteints de Burkitt (LAL 3) ;
- 03 cas : pour cause de CHT préalable ;
- 02 cas : pour notion de corticothérapie préalable.

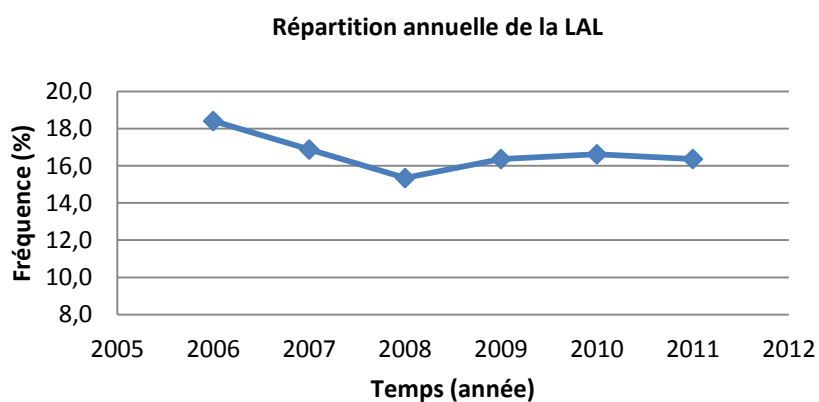
2.1.2. Répartition annuelle

Nombre de cas de LAL diagnostiqués par année de 2006 à 2011 et qui ont été traités selon le protocole MARALL 06 :

Tableau N° XII

ANNÉES	Nombre	%
2006	72	18.4

2007	66	16.9
2008	60	15.4
2009	64	16.4
2010	65	16.6
2011	64	16.4
Total	391	100



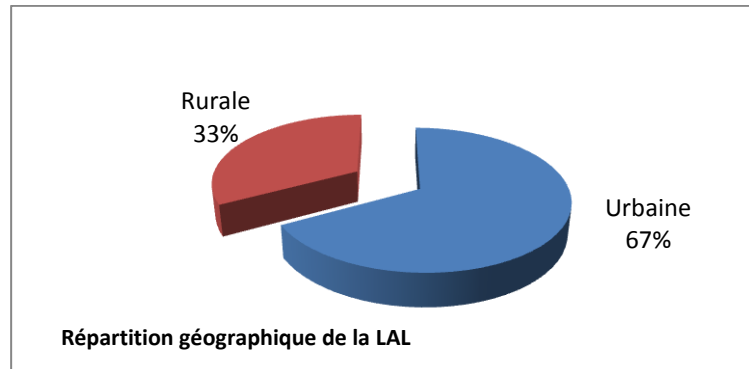
2.1.3. Répartition géographique

Tableau N° XIII : Répartition géographique

Origine géographique	Nombre	%
Urbaine	98	67,12
Rurale	48	32,88

Total	146	100
-------	-----	-----

La plupart des malades sont d'origine urbaine.



2.1.4. Répartition des patients selon l'âge et le sexe

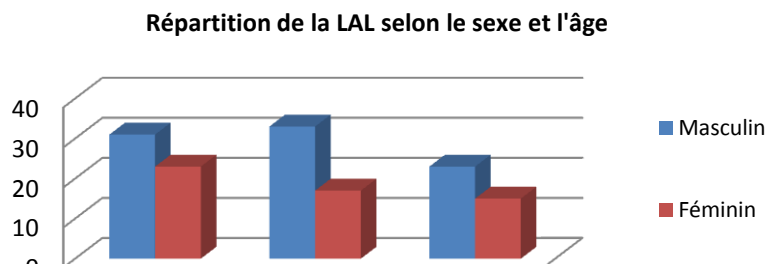
Tableau N° XIV : Répartition selon l'âge et le sexe

Tranche d'âge	Masculin	Féminin	Total	Pourcentage (%)
1 à 4 ans	31	23	54	38,03
5 à 9 ans	33	17	50	35,21
10 à 15 ans	23	15	38	26,76
Total	87	55	142	100
Pourcentage (%)	61,27	38,63	100	-

On note une prédominance masculine avec un pourcentage de 61% contre 39%, soit un sex ratio de 1,59.

Les patients sont répartis dans toutes les tranches d'âge, avec une prédominance notable pour les deux sexes qui se situe particulièrement entre 1 et 9 ans (73,24%).

L'âge moyen est de 6,84 avec une médiane de 6ans



2.1.5. Répartition selon la nature de prise en charge

Tableau N° XV

Nature de prise en charge		Nombre	(%)
Indigents		109	74,66
Mutuelle	CNOPS	32	23,97
	CNSS	3	
NP		2	1,37

2.2. Clinique

2.2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire :

a. Syndrome anémique

Tableau N° XVI : Répartition selon les signes de l'anémie

Signes cliniques	Nombre	(%)
signes cliniques d'anémie	108	83,72
Pas de signes cliniques d'anémie	20	15,50
NP	1	0,78

Les signes les plus fréquents sont la fatigue et la pâleur cutanéomuqueuse.

b. Syndrome hémorragique

Tableau N° 1XVII : Répartition selon le syndrome hémorragique

Signes cliniques	Nombre	(%)
syndrome hémorragique	61	47,28
Pas de syndrome hémorragique	58	45
NP	10	7,75

Le syndrome hémorragique est dominé par les hémorragies cutanéomuqueuses (purpura, pétéchies et ecchymose), l'épistaxis et la gingivorragie.

c. Syndrome infectieux

Tableau N° XVIII : Répartition selon le syndrome infectieux

Signes cliniques	Nombre	(%)
Présence de syndrome infectieux	84	65,12
Pas de syndrome infectieux	44	34,10
NP	1	0,78

L'hyperthermie est le symptôme le plus prédominant.

2.2.2. Syndrome tumoral ou infiltratif :

Le syndrome tumoral est défini par l'infiltration des organes hématopoïétiques par les cellules blastiques et se traduit cliniquement par l'hypertrophie des organes concernés.

Tableau N° XIX : Répartition selon le syndrome tumoral

Signes cliniques	Nombre	(%)
Adénopathie	71	55,47

Hépatomégalie	70	45,69
Splénomégalie	92	71,875
Hépatosplénomégalie	69	53,90
Atteintes médiastinales	10	7,80
Atteintes ostéoarticulaires	5	3,90
Pas de syndrome tumoral	29	22,65

Le syndrome tumoral se révèle dans à peu près 73% des cas, avec une prédominance d'organomégalie et polyadénopathie.

2.2.3. Autres signes cliniques

On a signalé :

- Des manifestations neurologiques : chez 6 cas parmi les 129 patients étudiés : 3 patients sur 6 montrent des signes de céphalée (cas n° 2,116 et 132), 2 sur 6 patients présentent un strabisme (cas n° 81 et 84), paralysie faciale (cas n°100).

2.3. Examens biologiques

2.3.1. Résultats de l'hémogramme

Tous les patients présentent des anomalies de l'hémogramme. Elles sont dominées par la diminution du taux d'hémoglobine et des plaquettes, suivie d'hyperleucocytose. La neutropénie est constante.

L'hémogramme montre particulièrement la présence des blastes de % variable dans le sang.

Tableau N°XX : Résultats de l'hémogramme

	Taux	Nombre	(%)
GB	< 4 000 /mm ³	19	14,72
	4 000-20 000 /mm ³	44	34,11
	> 20 000 /mm ³	66	51,17
	> 50 000 /mm ³	43	33,33

Hémoglobine	< 10 g/ dl	105	81,40
	≥ 10 g/ dl	24	18,60
PLQ	<100 000 /mm ³	99	76,74
	≥ 100 000 /mm ³	30	23,26
Blastes	< 50%	47	36,43
	≥ 50%	74	57,37
	NP	8	6,20

2.3.2. Résultats du myélogramme

Tableau N° X XI : Résultats du myélogramme

		Nombre	(%)
Richesse	Riche	108	83,72
	Moyenne	16	12,40
	Pauvre	2	1,55
	NP	3	2,30
Type cytologique (FAB)	LAL1	117	89,20
	LAL2	4	3,40
	LAL3 (exclu de l'étude)	3	2,20
	NP	7	5,20
Blastes	> 50%	110	85,27
	< 50%	0	0
	NP	19	14,73

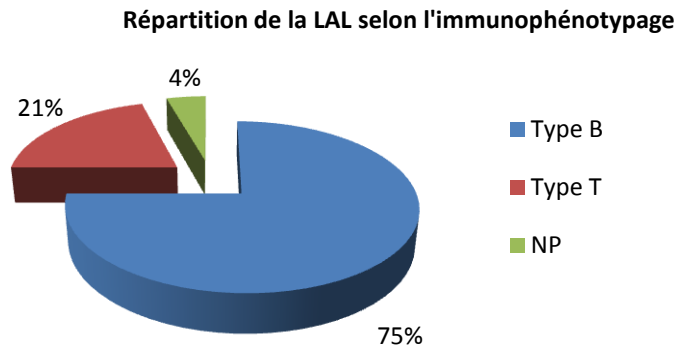
2.3.3. Résultats de l'immunophénotypage

Tableau N° XXII : Résultats de l'immunophénotypage

		Nombre	(%)
	Type B	97	75

immunophénotype			
	Type T	26	21
	NP	6	4

LAL de type B représente $\frac{3}{4}$ des cas de notre série.



2.3.4. Ponction lombaire

Dans la majorité des cas, les résultats de la PL sont normaux, avec un LCR d'aspect clair, ne présentant aucune anomalie (Éléments et blastes sont absents). Un seul cas de PL anormale est signalé dans notre échantillon (cas n° 97), chez ce patient, la ponction révèle un LCR trouble.

NB : Quand la recherche est positive, elle signifie l'envahissement blastique des méninges, sa négativité avec des signes cliniques positifs fait retentir l'atteinte neuroméningée.

2.3.5. Examens Radiologiques :

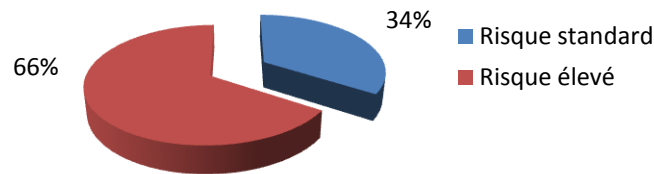
Certains sont faits de façon systématique pour tout les malades (radiographie pulmonaire, échographie abdominale, Radio du Thorax...), et d'autres en fonction des signes fonctionnels d'appel (Radiographie osseuse...)

2.4. Groupe pronostic

Tableau N°XXIII : Répartition selon le groupe pronostic

	Nombre	(%)
Risque standard	44	34,10
Risque élevé	85	65,90
Total	129	100

Répartition de la LAL selon le groupe pronostic



2.5. Traitement

2.5.1. Durée du traitement

Théoriquement, le traitement des LAL nécessite une chimiothérapie prolongée de 34 mois au total dans le protocole MARALL06.

En moyenne, la durée du traitement de la LAL est de 2 ans 10 mois et 11 jours.

Les patients sont souvent hospitalisés initialement à la phase d'induction, puis ils sont traités en hôpital de jour au lieu de l'hospitalisation lors de la consolidation, l'intensification et l'entretien.

Par contre, ils sont hospitalisés lors d'apparition des manifestations cliniques mal tolérées ou lors du début d'une phase pour surveillance et injection parentérale.

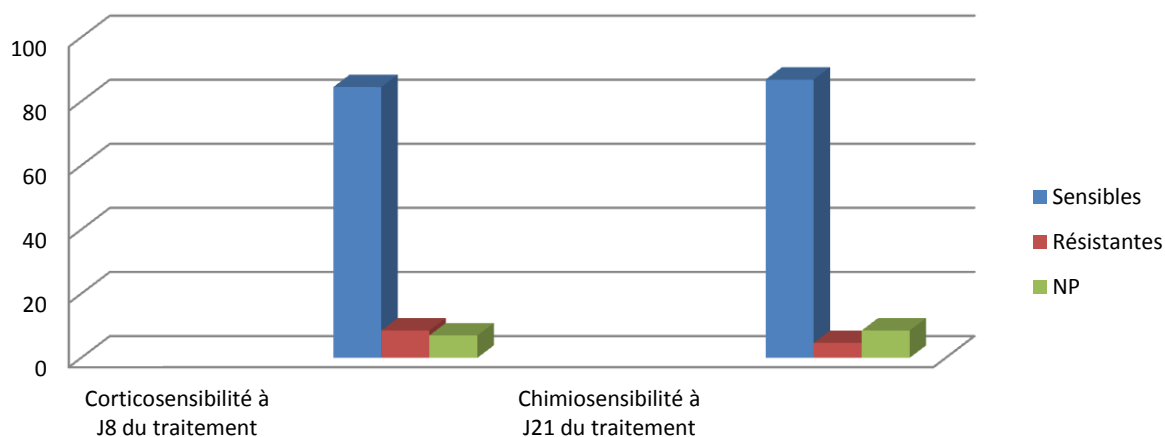
↳ ÉVOLUTION

2.5.2. Réponse à la corticothérapie et la chimiothérapie

Tableau N°XXIV : Répartition selon la corticosensibilité et la chimiosensibilité

	Corticosensibilité à J8 du traitement		Résultats à la fin d'induction J42-45	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)
Sensibles	109	84,50	112	86,82
Résistantes	11	8,53	6	4,65
NP	9	6,97	11	8,53
Total	129	100	129	100

Réponse à la corticothérapie et la chimiothérapie



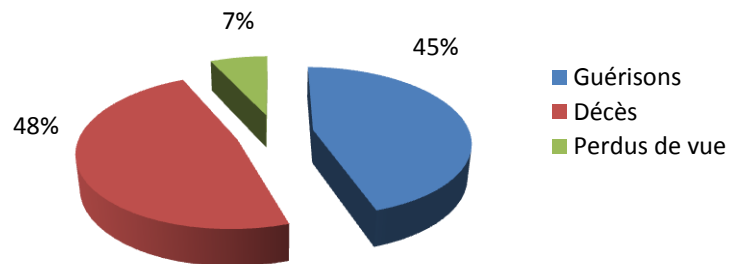
2.5.3. Résultats du traitement

Tableau N°XXV : Résultats du traitement

Résultats du traitement	Nombre	(%)
Échec	8	6,20
Décès en induction	9	6,97
Rémission complète (RC1)	113	87,60
Rechute	37	28,68

Résultats finals	Nombre	(%)
Rémission complète continue (RCC)	58	44,96
Décès	62	48,06
Perdus de vue	9	6,98
Total	129	100

Evolution des patients après le traitement



2.5.4. Toxicité

Tableau N°XXVI : Type de toxicité

Toxicité		Nombre	(%)
Hématologique	PNN	100	77,52
	Hb	76	58,90
	PLQ	60	46,50

Bactérienne	93	72,09
Virale	18	13,95
Fongique	32	24,80
Fièvre	75	58,14
Autres	30	23,25

2.5.5. Types de rechutes

Tableau N°XXVII : Rechutes

Types de rechutes	Nombre	(%)
Médullaire	28	75,67
SNC (NM)	6	16,20
Testiculaire	2	5,40
Autres	2	5,40

Les rechutes sont essentiellement de type médullaire avec 75,67 % suivie par celles neuroméningées avec (16%) .

2.5.6. Surveillance

La surveillance peut être effectuée à plusieurs étapes :

- Au cours du traitement : NFS ,Transaminases ,bilan rénal sont effectués avant chaque cure de chimiothérapie .
- à la fin du traitement : Bilan de fin de traitement

NFS, Plaquettes avec analyse du frottis, Myélogramme, PL (sans injection),Bilan Hépatique: SGOT, SGPT, γ GT, Bilirubine, Bilan Viral : Hépatites B et C, HIV,Echocardiographie.

- à long terme : Examen cardiologique et NFS ,et dépistage des séquelles.

2.6. La PEC psychologique des patients cancéreux et qualité de vie

Résultats du Questionnaire II :

I-caractéristiques des participants :

Psychologue N°	Diplôme obtenu	Années d'expérience
1	Doctorat en psychologie	9 ans
2	DESS en psychologie clinique	3 ans

II- Formation :

1. concernant l'existence de formation en matière de PEC des enfants cancéreux, les deux psychologues ont déclaré qu'il s'agit surtout d'autoformation et de documentation.
2. Appréciation sur la formation reçue

En réponse à la question si la formation reçue est suffisante pour assurer une PEC adéquate des patients, les deux enquêtés ont répondu positivement

III- Accueil :

D'après les résultats obtenus, les deux psychologues ont répondu négativement en précisant que cela est dû à des problèmes d'organisation et de disponibilité.

IV- Organisation des séances

À la question de savoir au profit de qui les psychologues assurent l'organisation des séances : les réponses obtenues sont surtout pour les patients et leurs familles, parfois au profit du personnel

V- Durée d'une séance

durée d'une séance	%
Moins de 15 min	25

De 15 à 30 min	50
Plus de 30 min	25

VI - nombre de séances organisées par semaine et leur rythme :

Les deux psychologues affirment que les séances s'organisent de façon irrégulière selon les besoins des patients et que leurs nombres varient en fonction des difficultés présentées par chaque cas.

VII- La source des demandes de séances :

Demands des séances	%
Psychologues	35
Médecins	15
Infermièr(e)s	15
L'enfant et sa famille	35

IX – La nature des souffrances relevées suite aux séances est surtout d'ordre psychologique (50%) suivie de celles physique et social avec (25%) pour chacune.

Nature des souffrances	%
Physique	25
Psychologique	50
Sociale	25

X- L'annonce de la maladie :

Les deux psychologues affirment que l'annonce de la maladie se fait souvent par le médecin traitant ou parfois c'est eux qui s'en chargent personnellement.

XI – en ce qui concerne l'information de l'enfant de la vérité de sa maladie, les deux psychologues se rejoignent sur le fait que c'est relatif et que cela dépend de l'accord des parents et de leurs désirs et volonté d'informer ou non leur enfant et qu'il faut respecter leur choix.

XII- L'impact de la maladie sur le vécu social

- réponse non précise sur la qualité des relations patient/équipe soignante
- réponse non précise également sur les amitiés lors de l'hospitalisation

NB : selon la littérature, la majorité des enfants parlent de bonnes relations avec l'équipe soignante et qu'ils se sont faits des amis dans l'hôpital le plus souvent le voisin de chambre

- Les sentiments les plus exprimés par ces enfants sont souvent : la peur +++ la tristesse, la solitude et l'anxiété ++, parfois même de l'agressivité.
- Selon les deux psychologues, la majorité des enfants atteints de cancer disent que leur vie est devenue très difficile.
- Projets d'avenir et métier souhaité : grand nombre des enfants expriment selon les psychologues leurs volontés de devenir « professionnel de santé » en exerçant des métiers en rapport avec le domaine médical. Certains aiment devenir instituteurs ou bien des agents de l'ordre (police ,militaire ...)

XIII-Scolarité :

Les deux avis des psychologues se rejoignent sur le rôle important et primordial que joue l'école à l'hôpital dans la PEC des enfants en leur permettant de s'évader relativement de la routine impliquée par la maladie et aussi leur permettant de se maintenir. L'une des psychologues a affirmé que son rôle est même « psychologiquement vital » pour ces enfants.

XIV- Préparation psychologique au traitement :

La réponse à cette question a été positive et ceci pas des moyens psychothérapeutiques en leur expliquant au préalable le déroulement des soins.

XVI- Problèmes et suggestions :

Les principaux problèmes soulevés par les psychologues sont comme suit :

Le niveau socioéconomique bas de la famille : les deux psychologues

Le niveau d'instruction bas des parents : les deux psychologues

La pénurie du personnel : une psychologue

Le manque de formation : une psychologue

L'absence de collaboration de la famille : une psychologue

- suggestions : pour une meilleure PEC et pour qu'elle soit globale, les psychologues insistent sur le fait qu'elle doit être multidisciplinaire, impliquant les différents intervenants dans la prise en charge de l'enfant atteints de cancer.

III. DISCUSSION

La leucémie représente 543 cas sur 1984 cas de cancer pédiatrique, soit 27,37% des cancers de l'enfant suivis dans le centre d'hémato-oncologie pédiatrique (CHOP) de Rabat de 2006 à 2011(1/4 des cancers de l'enfant).

Parmi les 543 cas leucémiques on a recensé 520 patients atteints de leucémies aiguës, ainsi la LAL avec 391cas sur un total de 543 ,représente le cancer le plus fréquent de l'enfant avec 72% des cas de leucémies et 75,20 % des leucémies aiguës .Ces valeurs sont proches de ceux de la littérature. [1,12]

Au CHOP de Rabat, le nombre de cas de LAL diagnostiqués et qui ont été traités selon le protocole MARALL 06, a connu une faible variabilité entre 2006 à 2011, avec un pic de18.4 % en 2006, néanmoins, il n'existe aucune différence significative entre les années avec une moyenne de 65 cas/an qui reste le nombre le plus élevé au Maroc.

Le nombre de cas de LAL diagnostiqué par an, d'après diverses études effectuées est de 26 à Casa, 150 au Maroc, 500 en France, 5000 en Europe, 3000 aux Etats-Unis. [2,12 ,13 ,14]

Cette maladie est plus fréquente chez les garçons que les filles indépendamment de l'âge soit 61,27 % contre 38,63%, soit une sex-ratio de 1,58, ce qui est appuyé par la littérature. [8,16,122,123]

Dans notre travail, l'incidence des LAL est plus ou moins identique dans chaque tranche d'âge, avec une prédominance notable pour les deux sexes qui se situe particulièrement entre 1 et 9 ans, ce qui rejoint les données de la littérature. [15,16]

Dans notre série, l'âge médian est de 6 ans, et l'âge moyen 6,80 comparable à celui trouvé par Püller et à rabat : 6ans et diminué par rapport à celui retrouvé à casa : 8,25 [124,127]

La LAL est présente en milieu rural comme en milieu urbain avec une légère augmentation dans ce dernier (67%), Ceci peut être expliqué par la proximité aux hôpitaux, les moyens financiers ainsi que la sensibilisation des parents. On a recensé que 75% des patients sont indigents pris en charge par l'Hôpital et les associations. Il ne reste qu'une minorité avoisinant les 24% qui est pris en charge par des organismes de mutuelles.

Le rôle de la prise en charge pour assurer les soins et l'accompagnement des patients pour la guérison, est primordial. Il a permis non seulement l'augmentation des survivants à cette maladie, mais aussi la diminution considérable des cas d'abandon de traitement qui a été estimé à 23% du fait de l'incapacité des familles à supporter les frais liés aux traitements et aux déplacements fréquents étalés sur une durée de 2 à 3 ans. [1,12]

Cependant, la généralisation du Régime d'assistance médicale pour les économiquement démunis (*RAMED*) tant attendu et que le nouveau gouvernement a assuré, qui sera applicable en 2012, va améliorer la PEC des patients indigents.

À propos des antécédents et facteurs de risques, outre les cas de LAL chez les trisomiques 21, on n'a trouvé aucun facteur qui puisse être à l'origine de la leucémie. Si l'on considère les données littéraires, les LAL surviennent en général sans cause apparente, mais des facteurs de risque interviennent dans 5% des cas, parmi lesquels se trouvent le virus HTLV-1, l'EBV, les pathologies immunitaires, l'aplasie médullaire et les aberrations chromosomiques, le tabagisme passif, l'exposition aux benzènes et ses dérivées, l'irradiation aux rayons cancérogènes. [17]

Selon les signes de l'atteinte médullaire, on remarque un syndrome anémique presque constant rencontré dans 84% des cas. Les signes prédominants sont la pâleur cutanéomuqueuse, et l'asthénie (fatigue). Ceci coïncide avec le travail de VILMER et DHEDIN qui ont trouvé des signes en faveur de l'anémie présents dans 85% des cas observés. Le syndrome anémique est constaté dans 84,2 à 92 % des cas. [124,125]

Quarante huit % des patients présentent des manifestations en faveur du syndrome hémorragique, marqué surtout par des hémorragies cutanéomuqueuses (purpura pétéchial et ecchymose), des épistaxis, et des gingivorragies.

Le syndrome hémorragique est trouvé dans 31 à 61 % des cas .[126] Cette incidence est plus forte par rapport aux études faites par l'équipe MEDinfos qui remarque l'existence du syndrome hémorragique dans 20 % des cas , alors qu'elle est minime si l'on compare à celle qui est rencontrée par MBENSA et al . [9,118,119]

Quant au syndrome infectieux (66 %), c'est l'hyperthermie qui domine sur les autres manifestations cliniques dans la moitié des cas. Le pourcentage est identique aux données de la littérature, où il est noté dans 44 à 79% des cas à l'examen initial. [9,120]

Concernant le syndrome tumoral, l'hépatosplénomégalie existe dans 54 % des cas, tandis que la splénomégalie isolée se rencontre dans 72 % de nos cas et seul 45 % ne présente qu'une hépatomégalie. Les adénopathies sont présentes dans 55 % des cas. Les signes d'atteinte médiastinale se trouvent dans 8 % des cas, et ils sont souvent corrélés à la LAL de type T, ce qui rejoint les données de la littérature. [36]

Les signes ostéoarticulaires sont trouvés dans seulement 4 % des cas. Ces résultats correspondent plus au moins aux données de la littérature. [9,121]

L'apparition de ces signes, spécialement ostéoarticulaires doit inquiéter les praticiens, les incitant à faire des examens paraclinique complets. [36]

Tableau XXVIII : Fréquences du Syndrome Tumoral. [127]

Sd.Tumoral	Littérature	Eudes de LAL [127]	Notre série
Atteinte ganglionnaire	84 – 86 %	67 %	55 %
Atteinte splénique	67 %	61 %	72 %
Atteinte hépatique	50 – 75 %	37,6 %	45 %
Atteinte médiastinale	5 – 21 %	30,5 %	8 %
Atteinte osseuse	13 – 47 %	3,5	4%

À propos de l'anémie, les résultats de notre étude montrent que plus de 80% des malades ont des taux d'hémoglobine < 10 g/ dl, soit 105 cas. Alors que 24 cas ont des taux d'hémoglobine > à 10 g/ dl.

Les résultats de notre étude se rapprochent de ceux trouvés dans la littérature. [121]

Parmi les 129 patients suivis ,99 cas présentent une thrombopénie , tandis que seulement 23% des cas ont un nombre de PLQ \geq 100 G/l. Ce résultat se rapproche de celui de la littérature. [127]

Quant à la leucocytose, 50% des cas ont des taux supérieurs à 20 G/l, 33,33% > 50 G/l,44 cas ont des taux normaux entre 4 et 20G/l ,et 19 cas inférieurs à 4 G/l. Ces résultats sont proches de ceux de la littérature où la leucocytose varie selon l'envahissement lymphoblastique de la moelle. [128,129]

L'examen du frottis sanguin à montrer une blastose supérieure à 50% dans 57% de notre série, alors qu'elle représenter 31,7 % dans la littérature.

Concernant le myélogramme et l'étude cytologique des blastes, 89% des patients sont atteints de LAL 1, tandis que la LAL 2 se rencontre dans 4 cas, et les 3 cas de LAL 3 sont retirés de notre travail, soit 2% de LAL durant la période prédéfinie. Dans la littérature, on trouve à peu près les mêmes pourcentages pour la LAL 1 se rencontre dans 60 à 80% des cas, LAL 2 représente 15 à 30% des LAL qui est un taux plus élevé par rapport à notre série, tandis que la LAL 3 est rare.

La classification FAB d'après Miller permet de constater que 84% des LAL sont de type L1,14 % de type L2 et 1% de type L3. [130]

La moelle est le plus souvent riche dans 81 à 95 %.Dans notre série, elle était riche dans 84% des cas. [121,131]

La leucémie étant affirmée devant l'envahissement médullaire par les blastes à plus de 20%(OMS) ,la totalité des cas de notre étude montrent une blastose supérieure à 50%.

Dans les pays développés, les techniques d'exploration sont de plus en plus perfectionnées. L'étude immunologique, chimique, génétique et d'autres examens sont obligatoires afin d'affirmer complètement la LAL et déterminer sa classification, facilitant ainsi la prise en charge des patients. Mais de nombreux pays du tiers monde n'ont pas encore l'accès à ces techniques.

Dans notre pays ces techniques sont employées, sauf que leurs coûts ainsi que le niveau socioéconomique bas de la plupart des patients restent les principaux facteurs limitants.

L'étude immunologique a révélé que la LAL de type B est présente dans 75% des cas de notre série, contre 21% pour la LAL de type T. ce qui correspond aux données de la littérature. [121]

Une fois le diagnostic de LAL est confirmé, un bilan complet est indispensable avant d'entamer la prise en charge.

Concernant l'imagerie médicale, la présence d'un gros médiastin à la radiographie du thorax est considérée comme l'un des critères majeurs pour le pronostic et peut signifier des adénopathies profondes ou une atteinte thymique, pouvant se compliquer de détresse respiratoire ou de compression. [9]

Les résultats échographiques obtenus confirment l'hépatomégalie ou la splénomégalie, d'autres montrent la présence d'adénopathies abdomino-pelviennes, l'échographie testiculaire des patients de sexe masculin est normale. Les résultats de l'échographie doppler cardiaque ne montrent aucune particularité.

À part ces examens spécialisés, les examens biologiques complètent le bilan pré-thérapeutique, comme l'ionogramme sanguin, bilan rénal et hépatique, groupage sanguin... sont réalisés régulièrement .

La LAL est une urgence médico-thérapeutique à cause de sa nature maligne. Après les résultats du bilan complet, le médecin a le devoir d'annoncer le diagnostic aux parents de l'enfant, pour avoir leur confiance, et leur coopération.

Après avoir obtenu le consentement des parents (voir Annexe N° 3), les patients doivent subir un traitement d'urgence avant l'instauration de la chimiothérapie.

La durée totale du traitement calculé est de 2ans 10 mois et 11j correspond bien à celle citée dans les revues de la littérature. Or elle peut varier en cas de la survenue de complications au cours du traitement nécessitant des arrêts provisoires des cures et ainsi un décalage du planning du traitement. La durée augmente aussi en cas des rechutes.

Le test de la corticosensibilité au 8^{ème} jour du traitement a été sensible dans 84,50% des cas, et une corticorésistance n'excédant pas les 8%. Le J8 d'induction doit commencer ce jour sans attendre le résultat.

Le test de chimiosensibilité du 43^{ème} jour ne doit pas interrompre la phase d'induction. Seuls 6 cas sur 129 sont chimiorésistants, alors que le taux des chimiosensibles arrive à 87%.

C'est une phase lourde, provoquant l'apparition de la majorité des complications chez tous les patients. L'aplasie médullaire fébrile est à la fois une complication liée à l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules leucémiques, provoquant la disparition progressive des lignées normales et à la chimiothérapie qui atteint les cellules de l'hématopoïèse. Elle est traitée par des antipyrétiques et l'association bêta-lactamine et aminoside durant 10 jours.

L'antibiothérapie est guidée selon les analyses bactériologiques. Dans la littérature, on utilise une association céphalosporine 3^{ème} génération genre ceftriaxone et aminoside. [2,67]

Plusieurs transfusions sanguines sont indispensables pour compenser l'aplasie médullaire causée par la chimiothérapie à chaque phase et par la maladie elle-même.

Parmi les complications de la chimiothérapie on note :

La mucite, inflammation des muqueuses digestives, traitée par bain de bouche avec l'eau bicarbonatée et en amphotéricine B 4 fois par jour au minimum. En deuxième lieu se trouvent les vomissements qui régressent sous antiémétiques habituels comme métoclopramide, sinon on utilise l'ondansétron. Le faciès cushingoïde et l'alopécie n'ont pas de traitements particuliers, mais disparaissent progressivement après la chimiothérapie.

La toxicité secondaire au traitement est surtout marquée par des complications hématologique : 77,50 de neutropénie, suivi par l'anémie avec 59% et en 3^{ème} lieu arrive les thrombopénies (46,50%). la toxicité bactérienne représente 72% des cas étudiés, contre 24 % et 14% pour celles fongique et virale respectivement. l'hyperthermie a été enregistrée dans 58% des cas suivis.

Le taux de rémission complète est proche de 90 % dans les pays développés selon les données de la littérature où la fréquence de la R.C obtenue après traitement d'attaque dans les différents séries varie de 32 à 90%. [124,125,132,133]

Or le pourcentage de décès reste très élevé malgré tous les efforts fournis afin de le baisser, représentant ainsi un taux de 48%, dont 9 cas survenus en phase d'induction, 8 cas suite à des échecs de traitement, le reste est secondaire aux rechutes. Cependant, ce taux de 48% est plus bas que celui signalé dans la série de rabat qui était de 55 % des décès, et par conséquent on obtient des résultats plus favorables avec le MARALL06 [127]

Les échecs thérapeutiques traduisant une résistance à tout traitement sont rares chez l'enfant, et sont constatés dans environ 2 % des cas dans les résultats de la littérature. [134]

Dans notre série, la résistance au traitement a été constatée dans 6% ce qui ne concorde pas avec les résultats de la littérature. [127]

Les décès sont pour une grande partie dus aux rechutes, fréquentes dans le groupe de risque élevé. Les rechutes sont traitées de façon palliative.

Le taux de rechutes représente 28%, il est situé dans l'intervalle d'incidence des rechutes, qui est évaluée selon la littérature entre 19 et 54 % [135,136,137,138]

La rechute médullaire représente le type le plus fréquent, avec un taux de 75% des cas de rechutes signalés, suivie par les rechutes neuroméningées (SNC) avec 16% des cas puis testiculaires avec 5,4% des cas. Ces résultats sont identiques à ceux trouvés dans la littérature [127], ainsi cette fréquence de rechutes est très importante qu'il s'agit d'une rechute médullaire isolée ou associée aux rechutes du SNC ou testiculaires.

La diminution du nombre de rechutes passe par une détermination précise des facteurs pronostics initiaux à l'aide des études immuno-cytogénétiques, en plus des facteurs pronostics habituellement utilisés, et par conséquent une bonne adaptation thérapeutique aux facteurs pronostics déterminés.

Dans les pays développés, on considère comme facteurs pronostiques liés au malade : l'âge, le sexe, la race, et comme facteurs pronostiques liés à la maladie des facteurs cliniques, biologiques, cytologiques, immunologiques, génétiques, radiologiques et thérapeutiques.

Selon les renseignements obtenus dans les dossiers des patients et compte tenu de l'étude des facteurs pronostiques selon l'âge, le sexe, les facteurs cliniques, les résultats obtenus à partir de l'hémogramme, l'étude cytologiques des blastes après le myélogramme et la sensibilité des patients à la corticothérapie et à la chimiothérapie, 66% des patients ont été classés dans le groupe à risque élevé de mauvais pronostic, contre 34% de risque standard.

A Chicago, aux États-Unis, plus de 80% des enfants leucémiques guérissent après chimiothérapie. Mais, sans traitement, la durée de vie est d'environ 3 mois. Dans notre étude, le taux de guérison est estimé à 45%. On remarque que 22% des décès se situent dans la phase d'induction c'est-à-dire le début de la chimiothérapie intensive, du fait de l'intolérance du traitement.

Du point de vue thérapeutique, l'état avancé de la maladie et l'attente des résultats du bilan avant la chimiothérapie fait perdre des vies. On a noté le manque de certains médicaments utilisés dans le protocole dans le service (le L-asparaginase) ce qui entraîne la déviation du protocole et influence négativement le pronostic chez les patients. Les jeunes patients ont du mal à supporter les complications de la chimiothérapie, particulièrement les problèmes digestifs. Les mucites empêchent les patients de se nourrir normalement, les enfants s'irritent facilement.

Concernant les patients, les parents oublient quelques fois la prise entérale des médicaments et leur posologie. Sinon les jeunes patients ne veulent pas les avaler.

Certains parents ont demandé la sortie de leurs enfants en plein traitement pour des problèmes financiers et sont perdus de vue. Les patients qui sont perdus de vue après le début de traitement est estimé à 7%.

Durant les 5 années après la fin de la chimiothérapie, les parents n'emmènent pas souvent les patients pour le contrôle et la prévention d'une éventuelle rechute. Il en résulte ainsi une surveillance post-chimiothérapique médiocre des patients, diminuant ainsi le taux de guérison. D'ailleurs, plusieurs cas de rechute sont morts à domicile, empêchant ainsi de savoir les vrais motifs du décès.

Discussion de la partie prise en charge psychologique

Les deux psychologues assurant le suivi et la prise en charge psychologique des enfants, leur famille et le personnel, sont des diplômés en psychologie, ayant 3 et 9 ans d'expérience.

Leur formation initiale est enrichie par une autoformation, lors des journées scientifiques, congrès et par une documentation dans le domaine. Cette formation répond parfaitement à leur attentes.

L'accueil est une composante primordiale dans le processus de soins car il permet d'établir une relation soignant/soigné solide et fiable. L'enfant et ses parents auront une plus grande confiance dans le personnel hospitalier, si la personne qui les accueille est calme et sereine.

Accueillir efficacement c'est être disponible, écouter, comprendre, informer, accompagner et aimer.

Suite à notre enquête, l'accueil des patients est mal géré et cela peut être expliqué par la charge excessive du travail, la pénurie du personnel, et le manque de moyens d'organisation.

La visite psychologique est une séance privée, confidentielle entre le psychologue et le visiteur, elle dure en moyenne entre 15 à 30 minutes (50%) et peut nécessiter plus de 30min dans 25% des cas.

Les séances n'obéissent à aucune règle de périodicité, ainsi les rendez-vous peuvent être accordés en fonction des difficultés présentés par chaque cas. Ces séances de consultation psychologique sont prioritairement sous la demande des psychologues (35%), la famille des enfants (35%) suivie par les médecins (15%) et le corps paramédical (15%).

La nature de perturbations relevées suite aux séances est surtout d'ordre psychologique (50%) suivie de celles physiques (25%) et social (25%).

L'annonce de la maladie à l'enfant se fait souvent par le médecin traitant ou par les psychologues, dans la mesure où la famille a émis l'avis favorable.

L'information des parents et leur enfant sur la maladie, le traitement et ses effets secondaires est une des tâches essentielles à laquelle l'équipe soignante est confrontée quotidiennement. Dans ce domaine, « tout silence est mensonge, et tout mensonge est une atteinte à la liberté d'autrui ». L'information doit être immédiate, dès l'établissement du diagnostic et permanente à toutes les étapes de l'évolution de la maladie. [140]

Suite à l'information, la qualité des relations patient/équipe soignante et les amitiés lors de l'hospitalisation, reste imprécise vue qu'elle diffère d'un patient à l'autre.

Selon la littérature, la majorité des enfants parlent de bonnes relations avec l'équipe soignante et qu'ils se sont fait des amis dans l'hôpital le plus souvent le voisin de chambre.

[129]

Les sentiments les plus exprimés par ces enfants sont souvent : la peur, la tristesse, la solitude et l'anxiété parfois même de l'agressivité.

Selon les deux psychologues la majorité des enfants cancéreux disent que leur vie a changé et devient très difficile.

Vivant la place du médecin dans la prise en charge de leur maladie, un grand nombre des enfants expriment leurs volontés de devenir « professionnel de santé ».

Les deux avis des psychologues se rejoignent sur le rôle important et primordial que joue l'école à l'hôpital dans la PEC des enfants en leur permettant de s'évader relativement de la routine impliqué par la maladie et aussi leur permettant de se maintenir. L'une des psychologues a affirmé que son rôle est même « psychologiquement vital » pour ces enfants

La réponse à cette question a été à 100% positive et ceci pas des moyens psychothérapeutiques en leur expliquant au préalable le déroulement des soins.

La totalité du personnel du centre informe les parents habitant loin de Rabat sur la disponibilité de la maison d'accueil « Avenir », qui assure en plus de l'hébergement, le soutien psychologique et social des enfants cancéreux et leurs proches.

Les principaux problèmes soulevés par les psychologues sont en premier lieu le manque de ressources matérielles, le niveau socioéconomique bas de la famille, le niveau d'instruction des parents, puis en second lieu vient la pénurie du personnel, le manque de formation et l'absence de collaboration de la famille.

Conclusion

Ce travail réalisé au sein du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Rabat sur un ensemble de 146 malades atteints de LAL ; nous a permis de préciser quelques aspects épidémiologique, cliniques et thérapeutiques et de les comparer avec ceux de la littérature.

Dans cette série de patients, On note une prédominance masculine avec un pourcentage de 61%, L'âge moyen est de 6,84 ans. 67% des cas sont d'origine urbain et seul 24% des patients sont pris en charge par des organismes mutuelles.

Cliniquement 84% des patients représentaient un syndrome anémique ; 66% avaient un syndrome infectieux et 48% manifestaient un syndrome hémorragique, ces signes d'insuffisance médullaire sont notés d'une façon comparable à celle de la littérature. Par ailleurs les syndromes tumoral et infiltratif sont observés avec une fréquence inférieure à celle des séries consultées. Biologiquement 80% des malades avaient des taux d'Hb < 10 g/ dl, 77% représentaient une thrombopénie ,Quant à la hyperleucocytose, 33,33% des cas avaient des taux supérieurs à > 50 G/l. Les LAL étaient de type 1, selon la classification FAB dans 89% des cas.

L'immunophénotypage était de type B dans 75% des cas et de type T dans 21 % des cas. Par ailleurs, 66% des enfants ont été classés dans le groupe à risque élevé de mauvais pronostic, contre 34% de risque standard.

Le taux de rémission complète est proche de 90 %. Les rechutes sont vues dans 28,7% des cas, la rechute médullaire représente le type le plus fréquent, avec 75% des cas de rechutes signalés, suivi par les rechutes neuroméningées avec 16% des cas puis testiculaires avec 5,4% des cas.

Le traitement des rechutes est principalement palliatif. Le traitement curatif actuellement recommandé est inaccessible puisque l'allogreffe n'est pas encore pratiquée au Maroc. L'espoir est fondé sur les molécules nouvelles.

Il est donc important de poursuivre les efforts visant à améliorer la prise en charge des LAL et dans notre contexte il est nécessaire de mettre à niveau notre système de couverture médicale afin d'améliorer le pronostic de nos malades.

RÉSUMÉ

Titre : Leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant

Auteur : ANASS BOUHNOUN

N° de thèse : 21

Mots clés : Leucémie aigüe lymphoblastique- enfant- chimiothérapie- thérapie ciblée- rechutes- suivi -qualité de vie

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique de 146 observations de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) colligées au sein du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Rabat. L'analyse de ces observations a permis de préciser les caractéristiques cliniques et paracliniques des LAL et de rapporter les résultats préliminaires du protocole MARALL06.

Dans le but de mieux cerner les particularités des LAL dans notre contexte, nous nous sommes fixés comme principal objectif de déterminer les aspects épidémiologiques, diagnostiques, la prise en charge thérapeutique et les aspects évolutifs des cas suivis tout en incluant dans notre étude l'aspect psychologique qui joue un rôle primordial dans la prise en charge de ce type de maladie.

L'âge médian est de 6 ans, 73 % sont âgés de 1 à 9 ans, avec un sexe ratio de 1,6. Les syndromes anémique, infectieux et hémorragique sont retrouvés respectivement dans 84 %, 66 % et 48 % des cas. Le syndrome tumoral est noté dans 73 % des cas.

Les formes hyperleucocytaires avec un taux de globules blancs supérieur à 50 000 /mm³ représentent 33,33 % des cas. Les LAL étaient de type 1, selon la classification cytomorphologique dans 89 % des cas. Le phénotype B a été retrouvé dans 75 % des cas contre 21 % pour le phénotype T. Par ailleurs, 66% des enfants ont été classés dans le groupe à risque élevé (de mauvais pronostic), contre 34% de risque standard.

Le taux de rémission complète est proche de 90 %. Les rechutes sont observées dans 28,7 % des cas, la rechute médullaire représente le type le plus fréquent (75 % des cas), suivi par les rechutes neuroméningées (16% des cas) puis les atteintes testiculaires (5,4% des cas).

SUMMARY

Title: Acute Lymphoblastic Leukemia of children

Author: Anass BOUHNOUN

Keywords: acute lymphoblastic leukemia -chemotherapy-child-targeted therapy-relapses-follow up- and quality of life

It is about a retrospective, descriptive and monocentric study of 146 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) observations collected within the Center of Pediatric Hematology and Oncology of Rabat. The Analysis of these observations helped to clarify the clinical and paraclinical characteristics of ALL and bring back the preliminary therapeutic results of the protocol MARALL06.

With an aim of better determining the characteristics of ALL in our context, we fixed ourselves like main objective to determine the epidemiological aspect, diagnoses, therapeutic support and the evolutionary aspects of cases followed while including in our study the psychological aspect which plays a central role in the assumption of responsibility for this kind of illness.

The median age is 6 years, 73% are from 1 to 9 years old, with a sex ratio of 1.6. The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes are respectively found in 84%, 66% and 48% of the cases. The tumoral syndrome is noted in 73% of cases.

The hyperleukocytosis forms with a rate of white blood cells higher than 50,000/mm³ represent 33.33% of the cases. The LAL were of type1, according to the cytomorphologic classification in 89% of cases. The phenotype B was found in 75 % of the cases against 21 % for the phenotype T. In addition, 66% of patients were classified in the high risk group (bad prognosis), against 34% of standard risk.

The rate of complete remission is about 90%. The relapses are observed in 28.7% of the cases, the bone marrow relapse represents the most frequent type, (75 % of the cases), followed by neuromeningeal relapses (16 % of the cases) then testicular (5.4% of the cases).

ملخص

العنوان: سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الطفل

الكاتب: بوحنون أنس

الكلمات الرئيسية: سرطان الدم اللمفاوي الحاد، الطفل، العلاج الكيميائي، إستهداف العلاج، الإنتكاس، التتبع ونوعية الحياة

يتعلق الأمر بدراسة إسترجاعية وصفية ومركزية لـ 146 ملاحظة لحالات سرطان الدم اللمفاوي الحاد تم جمعها من مركز أمراض الدم و الأورام للأطفال بالرباط

مكنت هذه الدراسة من تحديد المظاهر السريرية وتقديم النتائج الأولية ليرتوكول

من أجل فهم أفضل لخصوصيات هذا المرض في سياقنا، جعلنا كهدف رئيسي تحديد كل من المظهر الوبائي، التشخيص، التكفل العلاجي، ومتابعة الحالات، وكذا المظاهر النفسية التي تلعب دورا أساسيا في التكفل بهذا النوع من الأمراض

يهاز متوسط العمر 6 سنوات، وتتراوح أعمار 73% من الحالات بين سنة و 9 سنوات، في حين يبلغ معدل الجنس 1.6 المتلازمات الفقرمية والتعفنوية و النزيفية سجلت على التوالي في 84% و 66% و 48% من الحالات. من حالات المتلازمة الأورمية عثر على 73%

أشكال زيادة الكريات البيضاء فوق 3مم/50000 تمثل 33,33%. ووفقا لتصنيف الأنماط الشكلية يمثل النوع 1 نسبة 89% من الحالات، أما النمط الظاهري في 75% من الحالات من النوع ب، مقابل 21% من النوع ت

من الحالات صنفت ضمن مجموعة الخطر المرتفع ذات الإنذار السيئ، مقابل 34% بالنسبة للإنذار النموذجي 66%

قاربت نسبة الهدأة الكاملة 90%، بينما سجلت الإنتكاسات في 28.7% من الحالات، تمثل النخاعية منها النوع الأكثر تواترا بنسبة 75% من الحالات المسجلة، تليها إنتكاسات الجهاز العصبي المركزي بنسبة 16%، ثم إنتكاسات الخصي بنسبة 5,4% من الحالات

Références bibliographiques

- [1] **Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, et al.** Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990–1999. *Eur J Cancer Prev* **2004**;13:97–103.
- [2] **M. Harif** .Protocole de traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës de l'enfant :MARALL 06. *Société Marocaine d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique* .**2006**
- [3] **Yves Bertrand** .Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aiguës de l'enfant : *la Revue Française des Laboratoire*, **juin 2002**, N° 344
- [4] **Boissel N.** Leucémies aiguës. *La Collection Hippocrate, Hématologie* **2009** ; 1-10-162 ; 18p.
- [5] **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A et al.** Proposals for the classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*1995;9:1783-1786
- [6] **A. Baruchel** .The role of biology in the characterization and understanding of acute lymphoblastic leukemia in children . Round Table:Pediatric Hematology-Oncology: *Editions Elsevier SAS, Paris, 2003*
- [7] **JM Ribera, JM Sancho,** MANUEL D'INFORMATION DESTINÉ AUX MALADES ATTEINTS D'UNE LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË , *Workpackage 6, acute lymphoblastic leukemia* ,**janvier 2006** [en ligne] : *European LeukemiaNet Consultée le 20/08/2011*
- [8] **Le Blanc T, Baruchel A, Auclerc MF, Schaison G.** Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Encycl-Méd-Chir, Pédiatrie, Cancérologie, Paris.*1994; 4-080-D-10; 60-4-060-A-10 : 1-11.
- [9] **Vilmer E, Dhedin N.** Leucémie aiguë lymphoblastique. *Revue de Praticien*, 2002; 52 : 213-217.
- [10] **Pui C-H, Robison L, Look AT.** Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **2008**; 371: 1030–1043.

- [11] **Hunault-berger M, Pellier I, Ifrah N.** Leucémies aiguës lymphoblastiques (adulte et enfant): Diagnostic, évolution. *La revue du praticien, Hématologie* **1999**; 49 :441-445.
- [12] **PARKIN M, NECTOUX J, STILLER C, DRAPER G.** L'incidence des cancers de l'enfant dans le monde. *Pediatrie* **1989** ; 44 : 725-736
- [13] **Thierry Leblanc , André Baruchel , Marie-Françoise Auclerc , Marie-Françoise Auclerc .** Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant .*Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2010*
- [14] **MORIMOTO K, KANEKO T, IJIMA K, KOIZUMI A.** Proliferative kinetics and chromosome damage in trisomy 21 lymphocyte cultures exposed to gamma-rays and bleomycin. *Cancer Res*,**1984** ; 44 : 1499-1504
- [15] **John Walter.** acute lymphoblastic leukemia. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Statistical Research and Applications Branch, updated **June 30, 2010.**
- [16] **Université virtuelle francophone .**Leucémie aigüe.
http://umvf.univnantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_162 [en ligne] consulté le **28/09/2011**
- [17] **X.Thomas .**Leucémies aigües lymphoblastiques de l'adulte . *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) , Hématologie*,**2007**
- [18] **Pedersen-Bjergaard J.** Acute Lymphoid Leukimia with t(4 ;11)(q21 ;23) following chemotherapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II . *Leuk Res* **1992**;16:733-5
- [19] **Sandler DP.** Epidemiology and etiology of leukemia .*curr opin oncol* **1990**;2:3-9
- [20] **AMBINDER RF .** Human lymphotropic viruses associated with lymphoid malignancy : Epstein-Barr and HTLV-1. *Hematol Oncol Clin North Am.* **1990** ; 4 : 821-833
- [21] **Pierre Aubry .** Infection par HTLV-1 ,Actualités **2011 MÉDECINE TROPICALE** ,mise à jour le **07/09/2011**
- [22] **ZIPURSKY A, POON A, DOYLE J .** Leukemia in Down syndrome : a review. *Pediatr Hematol Oncol* **1992** ; 9 : 139-149

[23] **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR et al.** Proposals for the classification of acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Brit J Haemat* **1976** ; 33 : 451-458

[24] **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al.** World Health Organization Classification of neoplastic disease of haematopoietic and lymphoid tissues : report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* **1999** ;17 : 3835-3849

[25] **G .Michel** . Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et l'adolescent :clinique et traitement : *Éditions Scientifiques et médicales Elsevier SAS*,4-080-D-10 ,**2008**

[26] **Vardiman JV, Thiele V, Arber DA, et al.** The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **2009**; 114(5): 937-951.

[27] **Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers.** Morphologie générale des blastes au cours des LAM et des LAL, et principales réactions cytochimiques utiles au diagnostic [en ligne].http://www.med.univangers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/LEUCO/morphoimmunogenela.html#images. Consultée le **02/09/2011**

[28] **Valensi F.** Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), *Hématologie*, 13-018-G-05, **2003**, 7 p.

[29] **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW.** Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.WHO Health Organization classification of tumors. Lyon : *IARC Press* (International Agency for research of cancer), **2001**

[30] **Lodé L, Avet-Loiseau H.** Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes. *Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris)*, *Hématologie* **2007**; 13-000-K-10 ; 13p. [31] **Lafage-Pochitaloff M, Charrin C.** Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. *Pathologie Biologie* **2003**; 51: 329-336.

[32] **Cimino G, Pane F, Elia L, Finolezzi E, et al.** The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial. *Haematologica* **2006**; 91:377-380.

- [33] **Stefania Paolini, Anna Gazzola, Elena Sabattini, Francesco Bacci, Stefano Pileri, Pier Paolo Piccaluga.** Pathobiology of acute lymphoblastic leukemia .*Seminars in Diagnostic Pathology, Volume 28, Issue 2, May 2011, Pages 124-134*
- [34] **K.Abdelouahed ,M.laghmari , S.Tachfouti , W.Cherkaoui , M.Khorassani , F.Alaoui M'Seffer ,Z.Mohcine. ,** Leucémies aiguës lymphoblastiques T/Lymphome lymphoblastique orbitale chez l'enfant. *Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,28,2 ,197-200,2005*
- [35] **S. de Botton*, P. Fenaux, B. Quesnel .**Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes : *Réanimation 2002 ; 11 : 306-16. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2002*
- [36] **Bauduer F.** Aspects cliniques des leucémies aiguës. *Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie 2002 ; 13-018-G-10 : 8 p.*
- [37] **Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH.** Biological and therapeutic aspects of infant leukaemia. *Blood 1996 ; 96: 24-33*
- [38] **Michèle Imbert .** Place du biologiste dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. *Revue Française des Laboratoires, Elsevier, Paris, juin 2002 , N°344*
- [39] **D Srdelmann M., Reiter A., Borkhardt A., Ludwig W-D, GStz N., Viehmann S., Gadner H.,Riehm H., Schrappe M.** Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in Infant acute lymphoblastic leukemia, *Blood 94 , 1999,1209-1217.*
- [40] **Ferster A., Bertrand Y., Benoit Y., Boilletot A., Behar C., Margueritte G., Thyss A., Robert A., Mazingue E, Souillet G., Philippe N., Solbu G., Suciu S., Otten J.**Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy : the experience of EORTC childhood leukemia cooperative group, *Br. J. Haematol. 86 ,1994,284-290.*
- [41] **Pui C.H., Kane J.R., Crist WM.** Biology and treatment of infant leukemias, *Leuk. 9 1995, 762-769.*
- [42] **Pieters R., den Boer M.L., Durian M., Janka G., Scmiegelow K., Kaspers G.J., Van Wering E.R., Veerman A.J.** Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia – implications for treatment of infants, *Leuk. 12 ,1998 ,1344-1348.*
- [43] **Nachman J., Sather H.N., Sensel M.G., Trigg M.E., Cherlow J.M., Lukens J.N., Wolff L, Uckun EM.,Gaynon P.S.,** Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy, *N. Engl. J. Med. 338 ,1998 ,1663-1671.*

- [44] **Pui C.H., Boyett J.M., Relling M.V., Harrisson P.L., Rivera G.K., Behm EG., Sandlund J.T., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Gajjar A., Evans W.E.**, Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia, *J. Clin. Oncol.* 17 ,**1999** ,818-824.
- [45] **Viana M.B., Muraio M., Ramos G., Oliveira H.M., de Carvalho R.I., de Bastos M., Colosimo E.A., Silvestrini W.S.**, Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia : a multivariate analysis, *Arch. Dis. Child* 71 ,**1994**, 304-310.
- [46] **Smith M., Arthur D., Camitta B., Carrol A.J., Grist W., Gaynon P., Gelber R., Heerema N., Korn E.L., Link M., Murphy S., Pui C.H., Pullen J., Reamon G., Sallan S.E., Sather H., Shuster J., Simon R., Trigg M., Tubergen D., Uckun E, Ungerleider R.**, Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia, *J. Clin. Oncol.* 14 ,**1996**, 18-24.
- [47] **Patte C., Auperin A., Michon J., Behrendt H, Leverger G., Frappaz D., Lutz P., Coze C., Perel Y., Raphael M., Terrier-Lacombe M.J.**, The Societ~ française d'oncologie pédiatrique LMB89 protocole : highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia, *Blood* 97 ,**2001**, 3370-3379.
- [48] **Cave H., Van der Werff ten Bosch J., Suciú S., Guidal C., Waterkeyn C., Often J., Bakkus M.,Thielemans K., grandchamp B., Vilmer E.**, Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukaemia, *N. EngL J. Med.* 339 (**1998**) 591-598.
- [49] **Lafage-Pochitaloff M.** Notions de base en cytogénétique conventionnelle et moléculaire :application au diagnostic des hémopathies malignes. *Pathologie Biologie* **2003**; 51: 307–311.
- [50] **Mrózek K, Harper DP, Aplan PD.** Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology / Oncology Clinics of North America* **2009**; 23: 991-1010.
- [51] **Harris M.B., Shuster J.J., Pullen D.J., Borowitz ,M.J., Caroll A.J., Behm EG., Land V.J.**, Consolidation with antimetabolite-based therapy in standard-risk acute lymphoblastic leukemia of childhood : a Pediatric oncology group study, *J. Clin. Oncol.* **1998** ; 16: 2840-2847.
- [52] **Romana S.P., Poirel H., Leconiat M, Flexor M.A., Mauchauffe M., Jonveaux P., MacIntyre E.A., Berger ,R., Bernard O.A.**, High frequency oft (12;21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia, *Blood* 86 (**1995**) 4263-4269.

- [53] **Rubnitz J.E., Downing J.R., Pui C.H., Shurtleff ,S.A., Raimondi S.C., Evans W.E., Head D.R., Crist W.M., Rivera G.K., Hancock M.L., Boyett J.M., Buijs ,A., Grosveld G., Behm EG.,** TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia : a new genetic marker with prognostic significance, *J. Clin. Oncol.*15(1997) 1150-1157.
- [54] **Wiemels J.L., Cazzaniga G., Daniotti M., Eden,O.B., Addison G.M., Masera G., Saha V., Biondi A., Greaves M.E,** Prenatal origin of acute lymphoblastic leukemia in children, *Lancet* 354 (1999) 1499-1503.
- [55] **Coustan-Smith E., Behm EG., Sanchez J.,Boyett J.J., Hancock M.L., Raimondi S.C., Rubnitz,J.E, Rivera G.K., Sandlund J.T., Pui C.H., Campana,D.** Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia, *Lancet* 351 (1998) 550-554.
- [56] **Gaynon P.S., Desai A.A., Bostrom B.C., Hutchinson R.J., Lange B.J., Nachman J.B., Reaman G.H., Sather H.N., Steinherz P.G., Trigg M., Tubergen D.G., Uckun EM.,** Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia,*Cancer* 80 (1997) 1717-1726.
- [57] **Riehm H., Gadner H., Henze G., Kornhuber B., Lampert F., Niethammer D., Reiter A., Schellong G.,** Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies, *Haematol. Blood Transf.* 33 (1990) 439-450.
- [58] **Steinherz P.G., Gaynon P.S., Breneman J.C., Cherlow J.M., Grossman N.J., Kersey J.H., Johnstone H.S., Sather H.N., Trigg M.E., Chappell ,R., Hammond D., Bleyer W.A.,** Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia – the importance of early marrow response : report from the children cancer group, *J. Clin. Oncol.* 14 (1996) 389-398.
- [59] **Thyss A., Suciu S., Bertrand Y., Mazingue E, Robert A., Vilmer E., Mechinaud E, Benoit Y., Brock .P., Ferster A., Lutz P., Boutard P., Margueritte G.,Plouvier E., Michel G., Plantaz D., Munzer M., Rialland .X., Chantraine J.M., Norton L., Solbu G., Philippe N.,Otten J.,** Systemic effect of intrathecal methotrexate during the initial phase of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia, *J. Clin. Oncol* 15(1997) 1824-1830.
- [60] **Languille JC.** Essais thérapeutiques en oncologie pédiatrique : le point de vue de l'enfant et de ses parents. *Archives de pédiatrie* 2007 ; 6 : 644-5.
- [61] **Orbach D.** Cancer de l'enfant : Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *La Revue du praticien* 2008 ; 5 : 557-63.
- [62] **Relling M.V., Hancock M.L., Boyett J.M., Pui C.H., Evans W.E.,** Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia,*Blood* 93 (1999) 2817-2823.

[63] **Relling M.V., Rubnitz .I.E., Rivera G.K., Boyett J.M., Hancock M.L., Felix C.A., Kun L.E., Walter A.W., Evans W.E., Pui C.H.**, High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites, *Lancet* 354 (1999) 34-39.

[64] **Franck Bourdeaut**, Actualités thérapeutiques dans le traitement des leucémies de l'enfant, *Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 6, Numéro 3, 144-52* , Revue : *Oncologie pédiatrique* , **Mai 2003**

[65] **ABROMOWITCH M, OCHS J, PUI CH , et al.** High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia : St Jude total therapy study X. *Med Pediatr Oncol* **1988** ; 16 : 297-303

[66] **CLAVELL LA, GELBER RD, COHEN HJ , et al.** Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* **1986** ; 315 : 657-663

[67] **Baruchel A, Leverger G.** Protocole FRALLE 2000-A : protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Hôpital saint Louis, Paris. **2000** : 10-67.

[68] **RIVERA GK, RAIMONDI SC, HANCOCK ML , et al.** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* **1991** ; 337 : 61-66

[69] **Bauduer F.** Aspects cliniques des leucémies aiguës. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie* **2002** ; 13-018-G-10 : 8 p.

[70] **Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al.** Six-Year Experience With a Comprehensive Approach to the Treatment of Recurrent Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL-REZ BFM 85). A Relapse Study of the BFM Group. *Blood* **1991**; 78(5): 1166-1 172.

[71] **Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, et al.** Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* **2007**; 49: 873-888.

[72] **Sirvent N, Suciú S, Rialland X, et al.** Prognostic significance of the initial cerebrospinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. *European Journal Of Cancer* **2010** : 1-9.

[73] **Pinkel D, Woo S.** Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* **1994**;84(2):355-366.

[74] **Yves Bécouarn, Bernard Hoerni** , Cancérologie et hématologie. *Hématologie* . page 217,218.**2001**

[75]**SULLIVAN MP, CHEN T, DYMENT PG, HVIZDALA E, STEUBER CP** .Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia : a Pediatric Oncology Group study. *Blood* **1982** ; 60 : 948-958

[76]**TUBERGEN D, GILCHRIST G, COCCIA P et al.** The interaction of central nervous system therapy and systemic therapy in the prevention of CNS relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the 27th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology* **1991** ; p223

[77]**EDEN OB, LILLEYMAN JS, RICHARDS S** .Testicular irradiation in childhood lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* **1990** ; 75 : 496-498

[78]**BRECHER ML, WEINBERG , BOYETT JM , et al.** Intermediate dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia resulting in decreased incidence of testicular relapse. *Cancer* **1986** ; 58 : 1024-1028

[79] **BORDIGONI P, GLUCKMAN E, SOUILLET G et coll.** Résultats de la transplantation médullaire dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant en première rémission complète. Étude du GEGMO. *Nouv Rev Fr Hematol* **1992**

[80]**FLOMENBERG N, KEEVER CA** .Cord blood transplants : potential utility and potential limitations. *Bone Marrow Transplant* .**1992** ; 10 : 115-120

[81] **JOHNSON FL** .Role of bone marrow transplantation in childhood lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* **1990** ; 4 : 997-1008

[82]**ESPEROU-BOURDEAU H, BELANGER C, LOISEAU et coll.** Greffe de la moelle osseuse avec un donneur non apparenté : analyse du GEGMO. *Nouv Rev Fr Hematol* . **1992** ; 34 : 374

[83] **BURNETT AK** .Autologous bone marrow transplant in the treatment of acute leukaemia. *Bailliere's Clin Haematol* **1991** ; 4 : 751-77

[84] **Pui C-H, Robison L, Look AT.** Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **2008**; 371: 1030–1043.

[85] **Maillard N, Buzyn A.** Leucémies aiguës: 2^e partie -Leucémies aiguës lymphoblastiques : diagnostic, évolution. *La revue du praticien* **2006**; 56:303 308.

- [86] **JOHNSON FL** .Role of bone marrow transplantation in childhood lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* **1990** ; 4 : 997-1008
- [87] **Eurocord-Cord Blood Transplant Group**. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukaemia. *Blood* **1999** ; 93 : 3662-71.
- [88] **Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al**. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* **2001**; 19(5): 1519-1538.
- [89]**JENKINS CS, OZER H, PARKER JC**. Mobilization of CALLA-positive lymphoblasts during treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* **1992** ; 80 : 2944
- [90] **N.Boissel**. Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. *Réanimation* **2006** ; 15: 278 – 284
- [91] **C. Jubert, B. Georger *, J. Grill, O. Hartmann, G. Vassal**, Thérapies ciblées en oncologie pédiatrique :nouvelle approche thérapeutique , *Archives de pédiatrie 13* du département de pédiatrie, pharmacologie et nouveaux traitements des cancers, institut Gustave-Roussy ,France **2006 189–194**
- [92] **Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M,et al**. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children’s Oncology Group phase 1 study. *Blood* **2004**:2655–2660.
- [93] **Taketani T, Taki T, Sugita K, Furuichi Y, Ishii E, Hanada R, et al**. FLT3 mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with MLL rearrangements and pediatric all with hyperdiploidy. *Blood* **2004**;103(3):1085–8.
- [94] **Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, et al**. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* **2002**;359 (9321):1909–15.
- [95] **Brown P, Levis M, Shurtleff S, Campana D, Downing J, Small D**. FLT3 inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of FLT3 expression. *Blood* **2005**;105(2):812–20.
- [96] **N. Boissel**.Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. *Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS.(Juillet2006)*
- [97] **Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al**. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* **2005**;7:129–41.

[98] **Peffault de Latour R, Robin M, Bay JO.** Place des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des lymphomes et des leucémies en 2005. *Bull Cancer* **2006**;93:107–18.

[99] **Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia- Manero G, et al.** Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or ALL. *Cancer* **2006**;106:1569–80.

[100] **Thomas X, Le Q-H.** Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. *Bulletin du Cancer* **2003**; 90 (10) : 833-50.

[101] **Thomas X.** Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie : traitement par les inhibiteurs de kinases. *Bulletin du Cancer* **2007**; 94(10) : 871-880.

[102] **ALLEN PB, MORGAN GJ, WIEDEMANN LM.** Philadelphia chromosome-positive leukemia : the translocated genes and their genes products. *Bailliere's Clin Haematol* ; 5 : 897-930. **1992**

[103] **Fielding AK, Buck G, Lazare H, et al.** Imatinib améliore de façon significative à long terme des résultats positifs à Philadelphie la leucémie lymphoblastique aiguë; les résultats définitifs de l'essai UKALLXII/ECOG2993. *Le sang* 116: 493. **2010**

[104] **Ribera JM, Un Oriol, Gonzalez M, et al.** chimiothérapie concomitante intensive et l'imatinib avant et après transplantation de cellules souches dans les nouveaux diagnostic de leucémie à chromosome Philadelphie positive lymphoblastique aiguë. Les résultats définitifs de l'essai CSTIBES02 *Haematologica* 95 (1): 87. - 95. **2010**

[105] **Cherkaoui. O .** Problématique de la PEC financière et sociale du cancer au Maroc, *Msefer Alaoui et coll* **2005** . p187-192

[106] **Msefer Alaoui, F et coll.** Le cancer au Maroc- *XXIV^{ème} Congrès médical national.* **2005**

[107] **BUCHANAN GR.** Diagnosis and management of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* **1990** ; 4 : 971-995

[108] **BILLET AL, KORNMEHL E, TARBELL NJ et al.** Autologous bone marrow transplantation after a long first remission for children with recurrent acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **1993** ; p 98

[109] **LAUER SJ, KIRCHNER PA, CAMITTA BM.** Identification of leukemic cells in the cerebrospinal fluid from children with acute lymphoblastic leukemia : advances and dilemmas. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **1989** ; 11 : 64-73

[110] **Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT.** Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **2000**; 96(10): 3381-3384

[111] **Marie-Dominique Tabone .** Surveillance et devenir des enfants traités pour leucémie aiguë lymphoblastique. *Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier SAS ,Paris), Pédiatrie* ,4-080-D- 30,**2003** , 7p

[112] **SMITH SD, WOFFORD M, SHUSTER J.** Treatment of testicular leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia : *a Pediatric Oncology Group*. Proceedings of the 26th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. **1990** ; p 218

[113] **KAY HE.** Testicular infiltration in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* **1983** ; 53 : 537-542

[114] **Oeffinger KC .Mertens AC. Sklar CA .Kawashima T . Hudson MM . Meadows AT. et al.** Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **2003**; 349: 640-9.

[115] **A Danion-Grilliat, D Sibertin-Blanc, C Jouselme , JP Raynaud .** Prise en charge et accompagnement d'un enfant cancéreux à tous les stades de la maladie. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux. *Onco-hématologie*. 2008

[116] **Michel G. Bordigoni P. Simeoni MC. Curtiller C . Hoxiha S. Robital S . et al.** Health status and quality of life in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2007**; 40: 897-409.

[117] **Y. Maria,** Mémoire professionnel en vue de l'obtention du diplôme d'État de puéricultrice d'INSTITUT DE FORMATION DES ALPES MARITIME ,CROIX ROUGE FRANCISE titre : "l'enfant leucémique en fin de vie" **Année 2005**

[118] **Equipe MEDinfos.** Leucémies aiguës lymphoblastiques. <http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-hem-leuaiglympho2.shtml>. **2003**.

[119] **Mbensa L, Ngiyulu R, Binda P, Lukuni L.** Leucémie aiguë de l'enfant : incidence et manifestation clinique en milieu tropical. <http://www.Santetropicale.com/resume/94011.pdf>. **2004**.

[120] **Rialland X.** Leucémies de l'enfant. <http://www.unimedia.fr/oncopediatrie/c003.html#ppl>. **1997**.

[121] **M Mdhaffar ; M Elloumi ; H Bouaziz ; S Mseddi ; H Bellaaj ; O Kassar ; T Souissi** ' Service d'Hématologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, TUNISIE. **2006**

[122] **ABIR .S.** Les leucémies aiguës, expérience d'un service de médecine générale. *Thèse de médecine* N° 338- **1981**(Maroc)

[123]**BAUTERS.F, JOUET.J.P ; HUART.JJ ; JUDE.B, GOUEMAND, TOUSSAIN.T et M.** conceptions actuelles du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (à propos de 99 observations) *Lille médicale* **1980** ,25 , 4 , 108 – 117

[124]**HABIBEDDINE.S** .Leucémie aiguë lymphoblastique ,à propos de 48 cas .*Thèse de médecine* N° 50 **1984** , Casa

[125]**HAMMADI .O** .LAL de l'enfant à propos de 19 cas recensés au CHU DE Dakar . *Thèse de médecine* N°21 ,**1986** .

[126] **HANNAT.S** . Classification des leucémies aiguës lymphoblastiques. *Thèse de médecine* de rabat N° 120 , **1994** .

[127] **KRIOUILLE.Y** . LAL de l'enfant , étude rétrospective à propos de 85 cas ,résultats du protocole juillet 1988 . *Thèse de médecine* de rabat N°248 .**1998**

[128] **ORTEGA. J.J** .Traitement des LA et maladies voisines chez l'enfant. *Ann.Nestlé* **1983**,42 ,2, 1-31

[129]**PERRIMOND.H** ;Leucémie aiguës de l'enfant in ORSINI. A ;PERRIMOND.H ; VOYAN.L ; MATTEI.M. *Hématologie Pédiatrique.Flammarion Médecine-Sciences.Paris.,1982*,263 – 278.

[130]**PLOUVIER .E ;HERVE.P ,NORA,BERTRAND.AM,RAFFIA.** Les leucémies aiguës de l'enfant :prise en charge initiale. *La médecine infantile* **1981** ,5 ,519-536.

[131]**LAZRAK .M** .LAM à propos de 66 cas .*Thèse de médecine* N° 125, **1983**. Casa

[132]**JAI.F.** Aspects cliniques et résultats thérapeutiques des leucémies aiguës de l'enfant à propos de 70 cas colligés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique au CHU Ibn Rouchd de Casablanca.*Thèse de médecine* N°184 , **1990** . Rabat

[133] **KIMTAEH, HARGREVES , HILARY.K , BRAYENS , RUSSELL. K , ALVA RADO.C., WOODARD.J ;RAGAB,ABDESALAM.H.** Sequentiel testicular biopsis in childhood Acute lymphocytic leukemia .*cancer* **1986** , 57 , 5 , 1038 – 1041 .

[134]**JACQUILLAT.CL,WEILL.M.** Leucémie aiguë. EMC (Paris) *Sang* **1989**. 6 , 1 - 22

[135]**LANE.DM,HAGGARD.ME,LONSDALED et al** .Rémission induction in childhood leukemia with second course vincristine and prednisone Therapy.*Cancer chemotherapy reports part 1* , **1970** ,54 ,2 , 113- 118.

- [136] **SALLAN .SE ,CALITTA .BM ;CASSADY ;NATHAN.DG, FREIE.** Intermittent combination chemotherapy with adreamycin of childhood Acute lymphoblastic leukemia : *Clinical results.Blood*, **1978** ,51 ,3 , 525 – 533 .
- [137] **SALLAN.SE. RITZ.J ,PESANDO.J et al .**Cell surface antigens : Prognostic implications in childhood Acute lymphoblastic Leukemia .*Blood* , **1980** , 55 , 3 ,395 -402
- [138] **SPIERS .ASD ; ROBERTS . PD , MARSH . GW et al.** Acute lymphoblastic leukemia : cyclical chemotherapy with three combinations of four drugs (COAP – POMP – CART regimen) *British Medical Journal* , **1975** ,4 , 614 – 617 .
- [139] **Trocme N.** Impact d'une leucémie aiguë lymphoblastique survenue dans l'enfance sur des adolescent aujourd'hui guéris. *Revue francophone de psycho-oncologie* **2006** ; 3 : 170-5.
- [140] **Benchekroun. S et coll .** Information des enfants atteints de cancers et de leurs parents, *Msefer Alaoui. F et coll* p 99-101 (**2002**)
- [141] **Levallois S.** Enfants et adolescents à l'épreuve du cancer : éclairage psychopathologique. *Annales médico-psychologiques* **2007** ; 4 : 298-301.
- [142] **Mechinaud F.** L'annonce en oncologie pédiatrique. *Archives de pédiatrie* **2007** ; 6 : 640-43.
- [143] **Levallois S.** Enfants et adolescents à l'épreuve du cancer : éclairage psychopathologique. *Annales médico-psychologiques* **2007** ; 4 : 298-301.

ANNEXES

Annexe N° 1 : Patients et Observations

N° d'étu	Age (ans)	Sexe	IP	Niveau risque	Date de diagnostic	Etat et date dernières nouvelles et Remarques
1	12	M	B	S	16/06/06	RCC 25/01/2011
2	6,5	M	T	E	28/11/06	RCC
3	13	M	T	E	02/05/08	RCC
4	4	F	B	E	-	Exclus :Trisomie 21
5	2	M	T	E	06/12/07	DCD d'une intoxi neuro de chimio IT
6	2	F	B	E	23/01/08	DCD à domicile par toxicité infectueuse
7	5	F	B	E	25/08/08	RCC 28/06/2011
8	4,3	F	-	-	12/05/09	Exclus :Début TTT hors CHOP :Chikh Zaid
9	2,5	M	B	E	25/04/08	DCD à domicile en etat de RC
10	9	M	T	E	14/04/08	DCD à domicile en etat de RC à cause Etat de Choc
11	9,5	M	T	E	20/9//07	DCD à domicile ,Rechute en thérapie:mauvais Dg : L myélo
12	1	M	B	E	13/07/07	DCD à domicile :cause leucémique
13	2,5	M	B	E	18/12/07	RCC
14	15	M	B	E	25/09/07	RCC
15	10	M	B	E	15/09/06	DCD , Etat lors de décès : Rechute
16	3	F	B	S	14/06/06	RCC
17	2	M	B	E	18/12/07	RCC
18	14	M	B	E	31/12/07	DCD à J2 du ttt : Leucosase cérébrale + convulsion+ hyperleucocytose
19	13	M	B	E	31/03/08	RC
20	1	M	B	E	13/07/07	DCD à domicile
21	12	F	B	E	27/09/07	DCD à domicile 4 mois et 18j de la rechute
22	13	F	B	E	21/11/07	Vivant en RC
23	1	F	B	S	07/09/06	DCD à domicile : Cause neutropénie fébrile +varicelle
24	5	M	B	E	-	Exclus : Suspection Asmatique : Notion de corticothérapie
25	13,5	F	B	E	13/07/06	DCD suite à une rechute précoce
26	14	M	B	E	25/07/06	DCD

27	6	M	B	E	10/11/06	DCD
28	3	F	B	S	09/08/06	RCC
29	9	M	T	E	11/05/07	DCD en inuccion à cause de leucocytose et détress Respiratoire
30	5	F	B	S	14/03/07	RCC
31	9	F	B	S	04/12/06	PDV : Malade à suivi son ttt en Espagne
32	8	M	B	S	22/02/07	RCC
33	12	M	T	E	18/04/07	DCD
34	13	F	B	E	07/06/06	DCD:rechute à J40 de conso ,caryo méd et typage HLA pour Allogreffe
35	6	F	B	E	18/07/06	Transf en France et greffe en 09/07 DCD le 10/10/07
36	2	F	B	E	21/03/07	DCD à cause de la Rougeole alors qu'elle était en Etat de RC
37	5	F	B	E	06/04/07	DCD à cause d'une fièvre alors qu'elle était en Etat de RC
38	6	M	T	E	15/11/06	Rechute :cause du décès est leucémogène
39	5	F	B	S	07/02/07	RC
40	4	F	B	E	23/01/08	DCD à Domicile
41	2	M	B	E	03/09/08	RC
42	6	F	B	S	29/09/06	RCC
43	13	M	T	E	29/05/08	RC
44	15	M	B	E	29/05/08	RC
45	2	M	B	E	25/04/08	DCD à domicile
46	6	M	B	S	24/01/07	PDV : RM 7mois et 15 j de la RCC avec envahissement de 95% des blastes
47	6	M	B	S	14/12/06	RCC
48	5	F	B	S	01/09/06	DCD à j 21 d'intensification N°1 :sortie contre avis médicale
49	4	M	B	S	22/12/06	DCD à domicile après rechute à 87% d'envahlors du 2è mois de conso
50	15	F	-	-	04/04/07	Exclus :Trisomie 21
51	6	M	B	S	17/11/06	RCC
52	3	F	B	S	22/09/06	DCD à Laayoune :Fièvre persistante après PL N°7
53	4,5	M	B	E	30/06/06	RCC
54	6,7	M	Burkitt	E	10/01/07	Exclus : Butkitt-LAL 3
55	11	M	B	E	10/04/08	Vivant en RCC le 24/01/07 Transférer en Espagne
56	2	M	B	E	03/09/08	RC
57	11 Mois	M	B	E	27/03/07	Exclus : Age inférieur à 1ans

58	10 Mois	F	T	E	-	Exclus : Age inférieur à 1ans
59	5	M	B	S	30/01/07	DCD à domicile : rechute M au 18° mois de RI N°11
60	8	M	B	S	22/05/06	DCD en Réanimation : syndrome hémorragique,épistaxis,hématémèse
61	11	F	B	E	10/04/08	DCD à domicile après 14 mois de RC
62	9 Mois	F	-	-	17/11/08	Exclus : Age inf à 1ans
63	7	M	-	-	12/01/09	Exclus :Trisomie 21
64	4mois	F	-	-	22/01/09	Exclus : Age inf à 1ans
65	14	M	B	E	30/10/08	Rechute Mo à J1 de la R9 DCD à Domicile 4mois et 5 j de la Rechute
66	11	F	T	E	16/10/08	PDV : Rechute Mo à 88 % de blastes à j15 DE E6(2 ans et 16 j de la RC)
67	3	F	B	E	25/09/07	Vivant en RC
68	7	F	B	S	13/11/06	RCC
69	2	F	B	S	11/12/06	DCD à Domicile après rechute et aggravation de l'état de la fille
70	12	F	T	E	14/10/08	DCD à domicile
71	8	M	T	E	18/02/09	DCD en hospitalisation après j 43 interphase : Toxicité de la MTX HD
72	10	M	B	E	14/04/09	DCD à domicile 7 mois et 7j de la RC suite à une rechute NM à J34 de R4
73	6	F	B	E	11/09/08	DCD à Domicile
74	2	M	B	S	12/12/08	DCD à l'hôpital suite à un état de choc ---> hématemese foudroyante
75	2	M	B	S	06/01/09	DCD hosp : néphromégalie bilatérale + infiltration tumorale nodulaire
76	1,4	M	T	E	06/05/10	Rechute NM clinique après R3(12 Mois et 19 j de RC) vivant
77	6,5	M	T	E	04/06/09	PDV : Rechute Testi après 21 Mois et 14 j de RC
78	7,2	M	T	E	03/10/06	RCC
79	3,5	M	B	E	09/04/07	RCC
80	8	M	NP	E	20/09/07	Rechute médullaire au 17° mois après RI N°10: DCD à Domicile
81	11	M	T	E	20/09/07	Rechute médullaire le 04/03/08 ---> sous ttt palliatif :DCD à Domicile
82	9	M	T	E	05/02/08	RCC
83	14	M	B	E	04/03/08	DCD à domicile3 mois et 18j de la Rechute Mo (32 mois de la RC)
84	14	F	B	E	13/12/07	DCD en Réani : Leucostase + Hémorragie

85	10	F	B	E	29/11/07	DCD à Domicile
86	10	F	T	E	21/11/07	RCC
87	2	M	B	E	14/11/07	Malade PDV après J15 d'Induction
88	10	M	B	E	10/09/07	RCC
89	4	M	B	S	17/01/08	Exlus : CHT préalable
90	8	M	B	S	25/01/08	Vivant en RC
91	4	F	B	S	14/05/08	Vivant en RC
92	4	M	B	S	20/05/2008	DCD à Domicile Syndrome de comblement alvéolaire des 2 champs pulmo
93	7	M	Burkitt	S	17/01/08	Exclus : LAL Type 3 Burkitt
94	11	M	B	S	26/02/08	DCD en hospitalisation : infection
95	5	F	B	S	21/02/07	RCC
96	8	M	B	S	18/01/07	RCC
97	3	M	B	S	06/10/06	RCC
98	15	M	B	E	26/02/09	RTP 18GY à J45 de interphase pd 10 j:DCD en hospitalisation à Fès
99	14	M	T	E	10/08/08	RCC
100	10	M	T	E	20/06/08	RCC
101	3	M	B	E	04/08/08	DCD en hopsitalier : Insuffisance Rénale + Hémorragie
102	7	M		E	01/07/09	Exclus = corticothérapie déjà pris pour Rumathisme Articulaire aigue
103	3	F	B	S	13/06/2006	DCD à domicile à J19 de l'intensification N°1
104	3	M	B	S	05/07/2006	DCD àDomicile suite à une rechute NM 16mois après la RC
105	4	F	B	S	19/09/2006	RCC
106	2	F	B	S	04/10/2006	DCD à cause d'une infection pulmonaire + Leucémie
107	3	M	B	S	06/10/2006	RCC
108	1	F	-	-	10/11/2006	Exclus : CHT préalable
109	9	F	B	S	04/12/2006	PDV : Malade suivi en Espagne
110	6	M	B	S	10/04/2007	DCD 5 mois et 11 j de la rechute (rechute à j28 de E10 -28 mois de la RC-
111	13	F	B	E	15/06/2006	RCC
112	4	F	B	E	21/06/2006	PDV à j1 de consolidation ,puis rechute ,ttt palliatif :DCD
113	4	F	B	E	07/07/2006	RCC
114	4,5	M	B	E	30/06/2006	RCC
115	5,3	M	NP	E	27/04/2007	RCC
116	5	M	B	E	24/05/2007	Rechute Mo après 43 mois de la RC (présence de 95% de blastes)

117	8	F	NP	E	22/08/2007	RCC
118	13	F	B	E	08/08/2007	RCC
119	3	M	B	E	23/07/2007	Rechute Mo après 43 mois de la RC (présence de 70% de blastes)
120	13	M	T	E	23/06/2007	Rechute Mo 20/05/08 = ttt palliatif ,DCD en hospitalier
121	4	F	B	S	31/12/2007	Vivant en RC
122	5	M	B	S	13/11/2007	Vivant en RC
123	2	M	B	S	13/08/2007	RCC
124	4	M	B	S	15/06/2007	Vivant en RC
125	7	F	B	S	05/09/2007	Vivant en RC
126	3	M	NP	S	04/07/2007	DCD à Domicile
127	2	M	B	S	24/08/2007	DCD à Domicile à J 15 de E3 (24 mois et 24 j de la RC)
128	8	F	B	E	18/10/2006	RCC
129	4	M	T	E	10/10/2006	RCC
130	15	M	T	E	09/03/2007	RCC
131	6	M	Burkitt	E	10/01/2007	Exclus : LAL3 type Burkitt, Transférer en France -->DCD
132	10	F	B	E	15/11/2006	RCC
133	13	M	T	E	28/11/2006	RCC
134	11	F	B	E	21/03/2007	DCD en hospitalier
135	9	M	T	E	11/05/2007	DCD en Hospitalier
136	9	M	NP	E	14/05/2007	DCD à Domicile suite à la rechute médullo-testiculaire
137	3	F	-	-	01/12/2006	Exclus :Trisomie 21
138	2	M	B	E	03/04/2008	DCD 4 mois de la rechute Mo (rechute à R11 :après 17 mois et 5j de la RC)
139	4	F	B	E	10/04/2008	RCC
140	7	M	B	E	21/04/2008	DCD à Domicile après une 2éme Rechute (TTT palliatif)
141	4	F	B	S		Exclus :Trisomie 21
142	6	F	B	S	26/03/2009	DCD en hospitalier après R6 : Varicelle (15 mois et 24j de la RC)
143	3	F	B	S	01/02/2009	DCD en hospitalier 9j après la rechute(12 mois et 20 j de la RC)
144	8	M	T	E	23/04/2007	RCC
145	3	M	B	E	04/05/2007	Rechute NM clinique après R3(12 Mois et 19 j de RC) DCD Le 11/08/08
146	8	F	NP	E	25/01/2007	RCC

ANNEXE N° 2 : Fiche de patient

Cachet et signature du médecin :

FICHE DE PATIENT

N° du dossier du patient :

N° de téléphone familial :

Caractéristiques du patient :

- 1) Initiales du patient :
- 2) Sexe : M F
- 3) Age du patient (e) :
- 4) Lieu de résidence :
- 5) Nature de la prise en charge :
- 6) Présence d'antécédents : oui , non si oui , duquel type s'agit il :
- 7) Présence de facteurs prédisposants : oui , non si oui , duquel type s agit-il :

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

- 8) Type de la LAL :
 - 9) Facteurs de risque : Risque standard Risque élevé
 - 10) Date de découverte : DPE : DFT :
 - 11) Circonstances de découverte :
 - 12) Symptomatologies cliniques :
- Sd d'insuffisance médullaire type :

-Sd tumoral type :

-Ex Neurologique

-Autres examens :

13) Méthodes de diagnostic :

14) Protocole suivi :

15) Résultats du traitement : échec , RC , décès en induction , rechute

16) Si rechute : hématologiques , méningée , testiculaire utérine

17) Toxicité : -hématologique : PN GR PLQ

-infectieuse : bact virale fongique ; fièvre : + ou -

- mucite allergies toxicité rénale toxicité hépatique

- autres

EXAMENS BIOLOGIQUES :

18) NFS : GB : , Hb : , PLQ : , blastes :

19) Myélogramme : richesse taux de blastes :

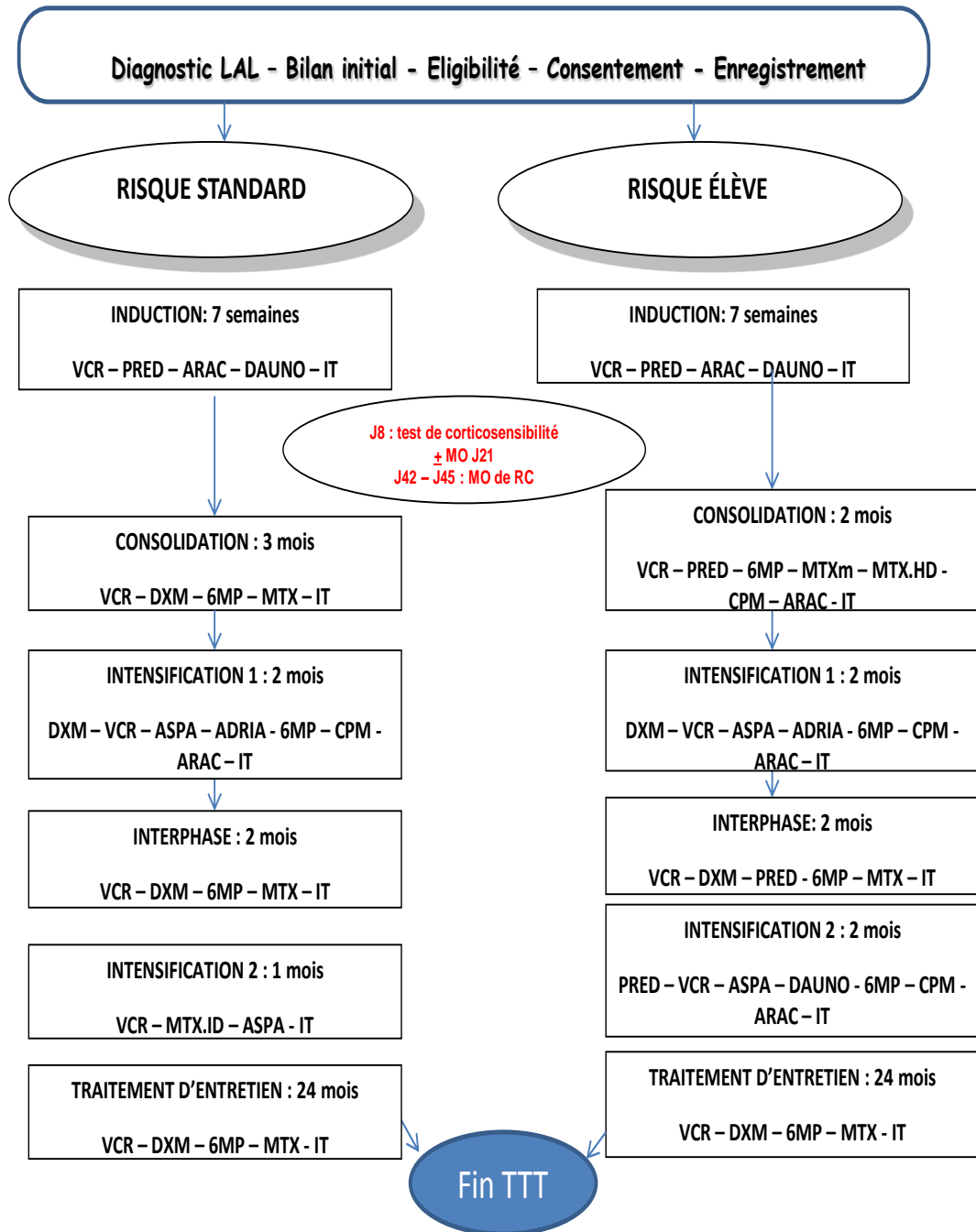
20) Immunophénotypage :

21) Ponction lombaire :

22) Etudes cytogénétiques :

23) Autres examen ou analyse

Annexe N°3 : Schéma général du protocole Marall06



Consentement éclairé

شهادة الموافقة

أنا الموقع أسفله (أب، أم، والي شرعي)

الاسم الشخصي..... الاسم العائلي.....

.....للطفل.....

أشهد أن الدكتور..... قد أعطانا معلومات كافية عن مرض طفلنا، عن برنامج المعالجة، عن نسبة الشفاء و عن الأعراض الجانبية الممكنة للعلاج، كما ألقينا كل الأسئلة و تلقينا أجوبة توضح لنا كل ما أردنا معرفته عن المرض و علاجه.

لذا فإننا نعطي موافقتنا الكاملة على الإجراءات و العلاج المقترح، و نبقى رغم كل ذلك أحرارا في تغيير رأينا في كل لحظة بدون أن يؤثر ذلك سلبا على مستوى معالجة طفلنا في المستقبل، كما تبقى مسؤولية الطبيب كاملة في اقتراح أحسن و سائل العلاج. إننا نعطي موافقتنا على استعمال كل المعلومات عن مرض طفلنا و تبادلها مع مراكز البحث الأخرى شريطة أن لا يكون في هذه المعلومات ما يشير إلى هوية طفلنا.

حرب ب..... بتاريخ.....

توقيع الوالي (أب، أم، والي شرعي) توقيع الطبيب

الرجاء إعطاء نسخة من هذه الشهادة إلى الوالي و وضع نسخة في الملف الطبي

ANNEXE N° 5 :Questionnaire PEC psychologique

Nom et Prénom du psychologue :.....

Diplôme obtenu :.....

Nombre d'année d'expérience :

Formation :

1. Existence de formation en matière de prise en charge (PEC) des enfants cancéreux ?

Oui

Non

Si oui, quel type de formation ?

Formation de base

Formation continue

Encadrement sur le terrain

Documentation

Autres à préciser :

2- A votre avis, est- elle suffisante pour assurer une PEC globale et adéquate des patients et leurs familles ?

Oui

Non

Si non, pourquoi ? :

.....

Accueil :

3 - Assurez- vous personnellement l'accueil de l'enfant et ses parents à l'admission ?

Oui

Non

Si non, pourquoi ? :.....

Organisation des séances :

4 - les séances s'organise au profit des :

Patients

Leur familles

Les deux

Autres à préciser :

5 - Quel est le temps que vous consacrez à une séance ?

Moins de 15 mn de 15 à 30 mn plus de 30 mn

6 - Combien de séances organisez- vous par semaine :

une séance/semaine deux séances/semaines trois ou plus

7 - Ce rythme est- il ?

Régulier irrégulier

8 - Les séances sont demandées le plus souvent par :

Vous les médecins les infirmier(e)s l'enfants et sa famille

9 - Les souffrances relevés suite aux séances sont surtout :

Physique Psychologique Social

10 - L'annonce de la maladie se fait par :

11 - L'enfant est il informé de sa maladie ou pas ?

Oui Non

Si non ,pour quelle raison ?.....

12 - Impact de la maladie sur le vécu social

-bonne relation avec l'équipe hospitalière ? Oui Non

- faire des amis à l'hôpital ? Oui Non

- les sentiments les plus exprimés :peur – panique -tristesse- solitude -anxiété –agressivité ...

- Comment estime-il sa vie actuelle(malade) ? normale difficile très
difficile

-ont – ils des projets pour les années qui viennent ? Oui Non

- Quel métier souhaiteraient - faire ? profession de santé autres

Scolarité :

13 - La scolarité au sein de l'unité joue elle un rôle important dans la prise en charge des enfants ?

Oui

Non

Si oui, dans quel sens ?

.....
.....

14 - Préparez- vous psychologiquement l'enfant au soin ?

Oui

Non

Si oui, par quel moyen ?

.....

15- Informez- vous les parents habitant loin de Rabat sur la disponibilité de la maison d'accueil « Avenir » ?

Oui

Non

16 - Problèmes et suggestions :

a) Les problèmes et contraintes

Quels sont, à votre avis, les problèmes qui entravent une PEC globale et adéquate des enfants malades ?

- Manque de ressources matérielles au niveau du service
- Pénurie du personnel
- Manque de formation
- Charge de travail
- L'âge de l'enfant
- Niveau socio- économique de la famille
- Niveau d'instruction des parents
- Absence de collaboration de la famille

Autres à préciser :

.....

Quelles sont vos suggestions pour améliorer la PEC des enfants cancéreux au niveau du CHOP ?

ANNEXE N° 6 Tableau : hémogramme chez l'enfant

	1 an	3 à 6 ans	10 à 12 ans	Ad : M	Ad : F
GR : $10^{12}/l$	$4,4 \pm 0,8$	$4,8 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,7$	$5,5 \pm 1$	$4,8 \pm 1$
Plq : $10^9/l$	200 à 400	200 à 400	200 à 400	150 à 500	150 à 500
Hb : g/l	120 ± 15	130 ± 10	130 ± 15	130 à 177	115 à 160
Hte : %	40 ± 4	40 ± 4	41 ± 4	47 ± 7	42 ± 5
VGM : fl	78 ± 8	81 ± 8	84 ± 7	80 à 100	80 à 100
TCHM : pg	27 ± 4	27 ± 3	27 ± 3	27 ± 3	27 ± 3
CCHM : g/l	340 ± 20	340 ± 20	340 ± 20	340 ± 20	340 ± 20
GB : $10^9/l$	10 ± 5	10 ± 5	$9 \pm 4,5$	7 ± 3	7 ± 3
PNN : $10^9/l$	1,5 à 8,5	1,8 à 8	2 à 7,5	2 à 7,5	2 à 7,5
PNE : $10^9/l$	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08
PNB : $10^9/l$	0,20	0,2	0,2	0,2	0,2
Lym : $10^9/l$	4 à 10,5	2 à 8	1,5 à 6,5	1 à 4	1 à 4
Mono : $10^9/l$	0,5 à 1	0 à 0,8	0,2 à 1	0,2 à 1	0,2 à 1

Annexe N°7 : Différents médicaments antimitotiques.

Médicaments	Présentation	Mécanisme d'action	Effets secondaires
1) agents alkylants cyclophosphamide ENDOXAN®	Flacon 500 mg	Blocage de la mitose par création des ponts entre les 2 chaînes d'ADN	- Nausée et Vomissements - Aplasie médullaire - Alopécie, leucémogène - toxicité cardiaque -cystite hémorragique
2) antimétabolites - méthotrexate METHOTREXATE® - 6-mercaptopurine (6-MP) PURINETHOL® - cytarabine (ARA-C) ARACYTINE®	Comp 2,5 mg Comp 50 mg Amp inj 100 mg	Blocage de la mitose par remplacement des bases utiles à cette synthèse par d'autres bases	-Mucite - Alopécie - Aplasie médullaire - Toxicité digestive Nausée et Vomissements - Toxicité rénale - Toxidermie -cytolyse hépatique
3) antibiotiques - doxorubicine (ADRIA) ADRIBLASTINE® - daunorubicine (DNR) CERUBIDINE®	Amp inj 10 mg Amp inj 20 mg	Blocage de la mitose par inhibition de la duplication de l'ADN	- Aplasie médullaire - toxicité cardiaque -Nausées et vomissements -Douleurs locales ,phlébite -Alopécie, ulcération bucc -coloration rouge d'urine -risque leucémogène
4) antifusoriaux - Vincristine VINCRISTINE générique®	Flacon de 1 mg	Blocage de la mitose par altération du système microtubulaire	- Aplasie médullaire - Toxicité neurologique - Alopécie modérée
5) enzymes L-asparaginase (L- ASPA) KIDROLASE®	Flacon 10 000 UI	Dégradation de l'asparagine utile à la vie lymphocytaire	-Réactions allergiques -Toxicité hépatique -pancréatite(arrêter le ttt) -hyperglycémie -troubles de l'hémostase

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

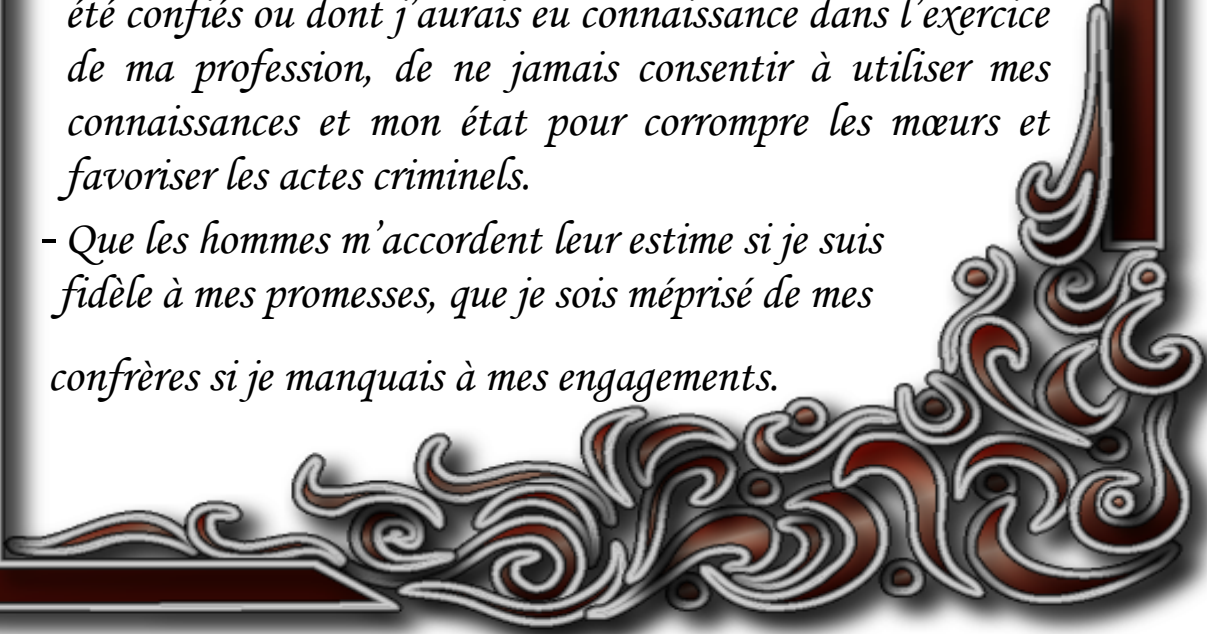
وأحسب بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 28 فبراير 2012

من طرف

السيد : بوحنون أنس

المزاد في: 14 يونيو 1984 مكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سرطان الدم اللمفاوي الحاد، الطفل، العلاج الكيميائي، إستهداف العلاج، الإنتكاس، التتبع ونوعية الحياة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

محمد خطاب

السيد:

أستاذ في علم طب الأطفال

مشرف

يحيى الشراح

السيد:

أستاذ في علوم الصيدلة

الأعضاء

عبد القادر بلمكي

السيد:

أستاذ مبرز في علم الدم

عز العرب مسرار

السيد:

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي