

PLAN

LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	12
PATIENTS ET METHODES	14
I. Type et population d'étude.....	15
II. Lieu et période d'étude.....	15
III. Critère d'inclusion et d'exclusion.....	15
IV. Collecte des données.....	16
RESULTATS	18
I. EPIDEMIOLOGIE	20
1. Fréquence	20
2. Répartition géographique (urbaine/rurale)	21
3. Répartition selon l'âge	22
4. Répartition selon le sexe	23
5. Répartition selon la couverture sociale	23
II. Etude clinique	24
1. Antécédents des patients.....	24
2. Le délai de consultation.....	24
3. Signes clinique	25
4. Syndrome tumoral	26
5. Syndrome infiltratif.....	27
6. Autres signes cliniques	27
III. Etude biologique	28
1. Etude quantitative	28
2. Etude quantitative	29

3. Autres examens biologiques	31
4. l'échographie	32
5. La radiographie du squelette	34
6. La ponction lombaire avec étude anatomopathologique.....	34
IV. le groupe pronostique	35
V. Traitement	36
	1. Préphase 36
2. Résultats après l'induction.....	38
3. Le groupe risque standard	39
4. .Résultats après la consolidation	40
5. Résultats après l'intensification 1	40
6. Résultats après l'interphase	40
7. Résultats après l'intensification 2.....	41
8. Résultats après la réinduction	41
9. les résultats d'entretien	41
10. résultats de la fin de traitement	42
	11. Rechute 43
12. Perdu de vue	44
	13. Décès 45
14. Suivi et évolution	46
DISCUSSION	47
I. Historique	48
II. Physiopathologie des LAL	51
1. Hématopoïèse	51
2. Leucémogénèse.....	55
III. Epidémiologie	57

1. Epidémiologie descriptive	57
2. Epidémiologie analytique	59
IV. Classification des LAL:	67
1. Classification cytomorphologique	67
2. Classification immunophénotypique	69
3. cytogénétique	72
V. Aspects cliniques	76
1. Symptômes généraux	76
2. Symptômes d'insuffisance médullaire	77
VI. Explorations biologiques	89
1. Examens biologiques à visée diagnostique.....	89
2. Bilan de confirmation diagnostique.....	102
3. Le bilan d'extension	105
4. Le bilan de retentissement.....	107
VII. Diagnostic différentiel	109
1. Les hyperlymphocytoses infectieuses.....	109
2. Les syndromes mononucléosiques	110
VIII. Facteurs pronostiques	111
1. Facteurs liés à l'hôte.....	111
2. Facteurs liés à la maladie.....	112
3. Groupes pronostiques	113
IX. Traitement	115
1. But de traitement.....	115
2. Prévention et traitement des complications	116
2.1. Bilan pré-thérapeutique.....	116
2.2. Traitement des complications	117

3. Moyens thérapeutiques	120
3.1. Polychimiothérapie systémique	120
3.2. Chimio prophylaxie neuro-meningée	138
3.3. Traitement des enfants atteints de trisomie 21	139
3.4. Radiothérapie	139
3.5. Place de la greffe des cellules souches hématopoïétiques	140
3.6. Nouvelles approches	142
3.6.1. Thérapies ciblées	142
3.6.2. Essais cliniques	144
4. Aspects évolutifs	145
4.1. Rémission complète	145
4.2. rechutes	146
4.3. Complications	148
4.4. décès	149
5. Toxicité du traitement	150
6. Suivi du patient après le traitement	154
7. Qualité de vie	155
8. Prise en charge psychologique	155
9. Rôle des associations	157
CONCLUSION	159
RESUMES	162
RÉFÉRENCES	166

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LAL	: leucémie aigue lymphoblastique
Ara-C	: Aracytine
BGN	: Bacille gram négatif
C3G	: Céphalosporine de 3ème
CIVD	: coagulation intra vasculaire disséminé génération.
GB	: Globules blancs.
G5	: serum glucosé 5%
Inf	: Inférieur.
IM	: Intra musculaire
IT	: intra-thécale
ITT	: Intra-thécale triple
IV	: Intra veineux
IVD	: Intra-veineux direct
IVL	: Intra veineux lent
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigue myéloblastique
L-ASPA	: L-Asparaginase
LCR	: liquide céphalorachidien.
LMC	: leucémie myéloblastique chronique
Mn	: minute
MPO	: myélopéroxydase
MTX	: Métotrexate
MTXm	: Métotrexate à 25 mg/m ² /prise
MTXM	: Métotrexate à 5000 mg/m ² /J

NCI	: National center institut
NFS	: Numération formule sanguine
PNN	: polynucléaires neutrophiles
PO	: per os
Pq	: plaquettes
RAI	: recherche d'agglutinines irrégulières
RC	: Rémission complète
RE	: Risque élevé
RH	: Rhésus
RS	: Risque standard
SC	: Sous cutané
Sem	: semaine
SGPT	: sérum glutamique pyruvique transaminase
SNC	: système nerveux central
SSE	: survie sans événement
Sup	: Supérieur
TK	: Tyrosine kinase
TMP/SMX	: Triméthoprime/Sulphaméthoxazole
TP	: Taux de prothrombine.
VCR	: Vincristine
6-MP	: 6-Mercaptopurine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition annuelle des LAL dans notre étude.

Figure 2 : Répartition urbo-rural des enfants étudiés dans la série.

Figure 3 : la répartition des LAL étudiées en fonction de l'âge.

Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 5 : Répartition selon la couverture sociale.

Figure 6 : Répartition des patients selon le délai de consultation.

Figure 7 : Répartition des résultats selon la richesse du myélogramme.

Figure 8 : Répartition des patients selon le syndrome de lyse .

Figure 9 : les résultats de la radiographie thoracique .

Figure 10 : résultats d'échographie.

Figure 11 : Répartition de la LAL selon le groupe pronostique.

Figure 12 : Réponse à la corticothérapie à j8 du traitement

Figure 13 : Résultats après la fin d'induction (RS).

Figure 14 : résultats après la fin d'induction (RS).

figure 15 : Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau .

figure 16 : Rudolf L.K. Virchow.

figure 17 : Localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus.

figure 18 :Schéma illustratif simplifié de la différenciation hématopoïétique.

Figure 19:Représentation schématique des 3 modèles proposés pour expliquer la relation possible entre les infections et la leucémie infantie humaine .

Figure 20 : Aspects de blastes type .

Figure 21 :Poly-adénopathie cervicale révélatrices d'une LAL.

Figure 22 : Localisation testiculaire chez un enfant atteint d'une LAL.

Figure 23 : Les anomalies moléculaires fréquemment retrouvées dans les LAL.

Figure 24 : structure des gènes BCR-ABL avec des gènes de fusion impliqués.

Figure 25 : Translocation entre le chromosome 9 et 22 entraînant l'apparition du chromosome Philadelphie.

Figure 26 : Image obtenue par la technique de FISH montrant la translocation t(12,21) (p13,q22)

Figure 27 : Les valeurs seuils de la maladie résiduelle.

Figure 28 : Morphologie des blastes dans LAL

Figure 29 : Schéma de molécule Vincristine utilisée en chimiothérapie.

Figure 30 : Analogie de structure chimique entre le Méthotrexate et l'acide folique.

Figure 31 : Structure chimique de la cytarabine.

Figure 32 : structure chimique de Mitoxontrone .

Figure 33 : Structure chimique de l'idorubicine.

Figure 34 : Structure chimique de Daunorubicine.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des leucémies aiguës pendant la période d'étude par années.

Tableau 2 : Répartition urbo-rural des enfants porteurs de LAL.

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.

Tableau 4 : tableau des différents signes d'insuffisance médullaire.

Tableau 5 : Répartition des patients selon le syndrome tumoral

Tableau 6 : Répartition selon le syndrome infiltratif.

Tableau 7 : Tableau représentant le taux d'HB chez les patients LA.

Tableau 8 : Taux des globules blancs.

Tableau 9 : Répartition des données du myélogramme selon la richesse.

Tableau 11 : Répartition des patients en fonction du délai de la réalisation de la PL.

Tableau 12 : Répartition selon la corticosensibilité.

Tableau 13 : Répartition des patients selon les résultats après la fin d'induction. (RE)

Tableau 14 : résultats après la fin d'induction (RS)

Tableau 15 : résultats globaux après la fin traitement (RE).

Tableau 16 : Résultats globaux après la fin de traitement (RS).

Tableau 17 : Répartition des malades selon le siège de la rechute.

Tableau 18 : La répartition des décès en fonction de la phase de traitement.

Tableau 19 : Répartition des décès selon les causes de décès.

Tableau 20 : Répartition des décès selon les causes de décès .

Tableau 21 : Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes B

Tableau 22 : Comparaison des syndromes dans différentes séries.

Tableau 23 : Fréquence du syndrome tumoral selon les différentes études.

Tableau 24 : Classification EGIL des LAL– B.

Tableau 25 : Classification EGIL des LAL–T.

Tableau 26 : Critères pour la classification des LAL selon les groupes pronostiques.

Tableau 27 : Prise en charge des infections chez les LAL.

Tableau 28 : Effets potentiels du traitement sur les fonctions gonadiques.

Tableau 29 : Classification des rechutes.

INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique est une hémopathie maligne, caractérisée par une prolifération clonale intra médullaire de cellules hématopoïétiques anormales, dont le processus de maturation est bloqué à un stade précoce de sa différenciation [1]. L'accumulation de cellules anormales (blastes) dans la moelle ou dans d'autres organes est responsable d'une insuffisance médullaire et/ou d'un syndrome tumoral et/ou d'un syndrome infiltratif.

C'est une pathologie qui se rencontre plus fréquemment chez l'enfant, elle représente 80% des leucémies, et 30% des cancers infantiles.

Chez l'adulte elle est moins fréquente, représentant environ 20% des leucémies aiguës mais avec un pronostic plus sévère [1].

Son étiologie est le plus souvent inconnue. La présentation clinique d'une LAL est polymorphe. Son analyse est cytologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire, afin d'identifier au mieux les caractères des cellules leucémiques et de définir des critères pronostiques, indispensables à la prise en charge thérapeutique [1]. Le diagnostic de cette pathologie a un impact physique et psychologique aussi bien pour le patient que pour sa famille. Cependant le taux de survie s'est nettement amélioré durant ces dernières décennies et ce grâce aux nouveaux protocoles associant plusieurs chimiothérapies de plus grande efficacité. Ce qui explique qu'actuellement plus de 95% des enfants sont mis en RC et qu'environ 80% d'entre eux sont guéris [2].

L'allogreffe de moelle, permet d'obtenir des rémissions complètes prolongées ainsi que des guérisons, tout en diminuant les rechutes et les séquelles potentielles [1,2]. Cette étude a pour but d'évaluer rétrospectivement les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, pronostiques et thérapeutiques des malades suivis et traités par le protocole MARALL 2006 au centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II, ces résultats seront comparés à ceux publiés dans la littérature.

PATIENTS ET METHODES

I. Type et population d'étude :

Notre travail se base sur une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur tous les enfants atteints de LAL, colligés au sein de l'unité d'hématologie oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès.

II. Lieu et période d'étude :

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP du CHU Hassan II de Fès sur une période de 5 ans et 1 mois allant du 21 janvier 2013 jusqu'au décembre 2018.

III. Critère d'inclusion et d'exclusion :

1. Critère d'inclusion :

Sont inclus dans cette étude :

- Enfants et adolescents âgés de plus de 1 an et moins de 15 ans.
- Présentant une LAL de novo.
- Traités par le protocole MARALL 2006.

2. Critère d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication, ou l'administration d'une cure de chimiothérapie.
- Refus des parents ou des tuteurs de participer à l'étude.
- Patients ayant reçu une chimiothérapie antinéoplasique préalable.
- Patients transférés à un autre centre d'oncologie.
- LAL de Burkitt (type FAB L3).
- LAL secondaires.

IV. Collecte des données :

1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi rétrospectivement à partir :

- ✓ Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée,
- ✓ Des fiches de prescriptions médicales,
- ✓ Des fiches de bilans,
- ✓ Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation,
- ✓ Des cahiers de suivi des patients.
- ✓ Nous avons revu rétrospectivement les caractéristiques cliniques, biologiques, les profils cytogénétiques, les traitements reçus, la tolérance et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, l'abandon du traitement, la perte de suivi, ou bien la fin de la période d'étude (25/10/2018).

2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail . Nous nous sommes intéressés aux :

- ✓ Données générales concernant les patients dont l'identité, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'origine, le type de l'éventuelle assurance maladie et les antécédents (consanguinité.).
- ✓ Les caractéristiques cliniques au diagnostic : syndrome tumoral, syndrome hémorragiques, syndrome infiltratif, signes neurologiques cliniques...etc.
- ✓ Les différents délais : le délai de diagnostic, délai de la consultation et le délai de traitement.
- ✓ Les éléments du diagnostic : l'hémogramme, la biochimie le taux des blastes au frottis sanguin, le médullogramme, l'immunophénotype des cellules leucémiques, le taux de la LDH sérique ainsi que l'acide urique, la cytogénétique au moment du diagnostic, la présence d'une atteinte du SNC.
- ✓ Le traitement reçu et la date du début du traitement.
- ✓ La date de réalisation de la première ponction lombaire (PL).
- ✓ Les évaluations biologiques au cours des différentes étapes du traitement (Corticosensibilité, rémission complète (RC), rechute, abandon de traitement, décès ...
- ✓ La tolérance du traitement initial.
- ✓ Les données évolutives :
 1. l'évaluation des malades après chaque cure de chimiothérapie.
 2. l'évolution : la rémission, la survenue de la rechute, les décès, et les perdus de vue.

RESULTATS

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence :

Durant la période d'étude allant du 1^{er} Janvier 2013 au 31 Décembre 2018, 206 cas de leucémies aigues (LA) ont été diagnostiqués au service de pédiatrie – CHU HASSAN II Fès – dont 156 cas de LAL, soit 75,7%. Par rapport à l'ensemble des affections malignes colligées durant la même période, la LA représente 27% des cas.

Tableau 1 : Répartition des leucémies aigues pendant la période d'étude par années.

Année	Nombre de cas	LA	
		Nombre de cas de LAL	Nombre de cas de LAM
2013	43	34	9
2014	27	23	4
2015	26	18	8
2016	27	22	5
2017	41	30	11
2018	42	29	13
Total	206	156	50



Figure 1 : Répartition annuelle des LAL dans notre étude.

2. Répartition géographique (urbaine/rurale) :

Les patients d'origine urbaine sont les plus fréquents avec 53,8% contre 44,9% d'origine rurale.

Tableau 2 : Répartition urbo-rural des enfants porteurs de LAL.

Région géographique	Nombre de cas	Pourcentage
Rurale	71	45,5%
Urbaine	85	54,5%
Total	156	100.00%

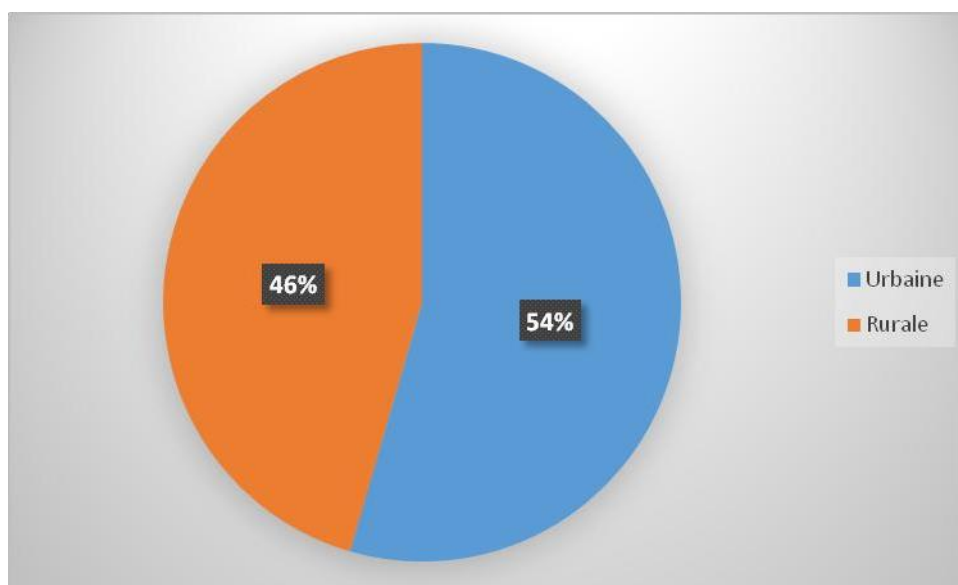


Figure 2 : Répartition urbo-rural des enfants étudiés dans la série.

3. Répartition selon l'âge :

- Dans notre série, l'âge a varié entre 4 mois et 16 ans avec une moyenne 6,79.
- Les patients sont répartis selon les tranches d'âge comme suit :

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.

Tranche d'âge	N.de cas	(%)
<1 an	3	1,9%
1-4 ans	62	38,2%
5-10 ans	53	33,2%
10-15 ans	31	20,4%
>15 ans	7	4,4%
Total	156	100,0%

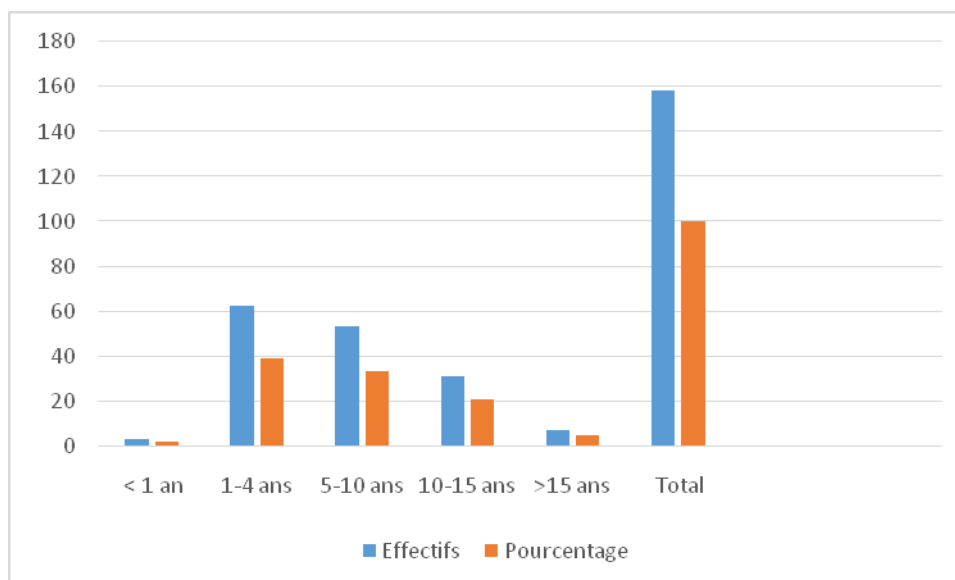


Figure 3 : la répartition des LAL étudiées en fonction de l'âge.

4. Répartition selon le sexe :

Les patients sont répartis dans notre étude en quatre-vingt-neuf patient soit 56,3% de sexe masculin et soixante-sept de sexe féminin soit 42,4%, avec un sexe ratio de M/F : 1,32.

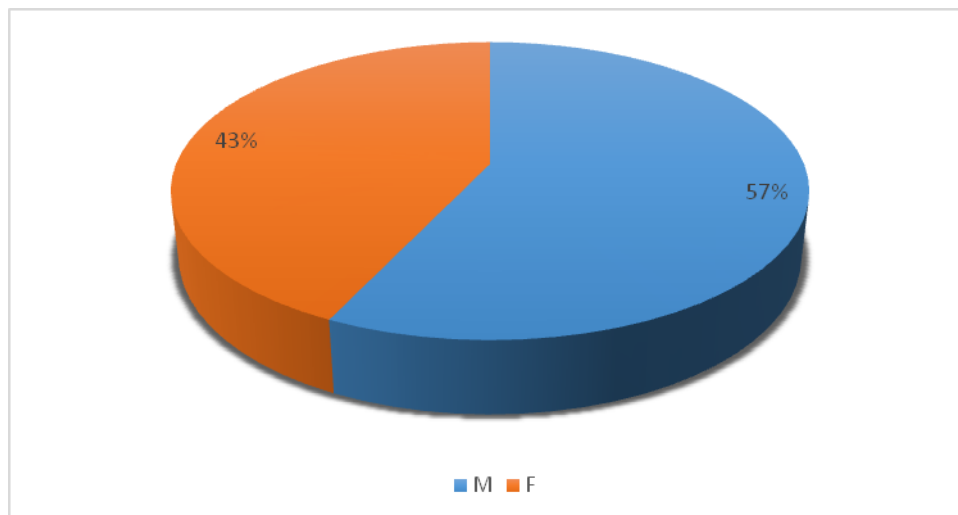


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.

5. Répartition selon la couverture sociale :

Les patients bénéficiant d'une couverture sociale (RAMED) représentent la majorité des patients avec un pourcentage de 89%, les autres patients soit des Mutualistes (CNOPS, CNSS, FAR,.....) ou des Payant.

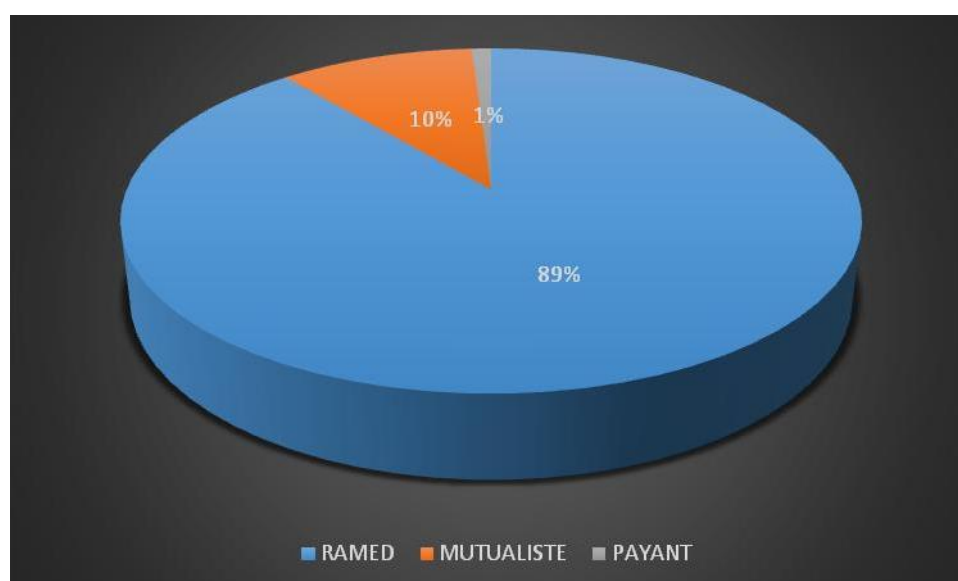


Figure 5 : Répartition selon la couverture sociale.

II. Etude clinique :

1. Antécédents des patients :

➤ Personnels :

Pour les antécédents des patients étudiés, nous avons noté :

- 141 patients ont été sans antécédents pathologiques notables.
- Dix Patients ont été issus d'un mariage consanguin.
- Trois enfants sont porteurs d'une trisomie 21 (T21).
- Cinq cas avaient un terrain d'infection (angines à répétition).

2. Le délai de consultation :

- Dans notre série d'étude le délai de consultation varie entre une semaine et 6 mois d'évolution.
- La répartition des patients en fonction de délai de consultation sont repartis comme suit :
 - Le délai de consultation est avant un mois d'évolution pour 71 patients, soit 45 % des cas.
 - Pour 82 patients ce délai compris entre 1 mois et 3 (soit 53%)
 - Trois patients avaient un délai supérieur à 3 mois (soit 2%).

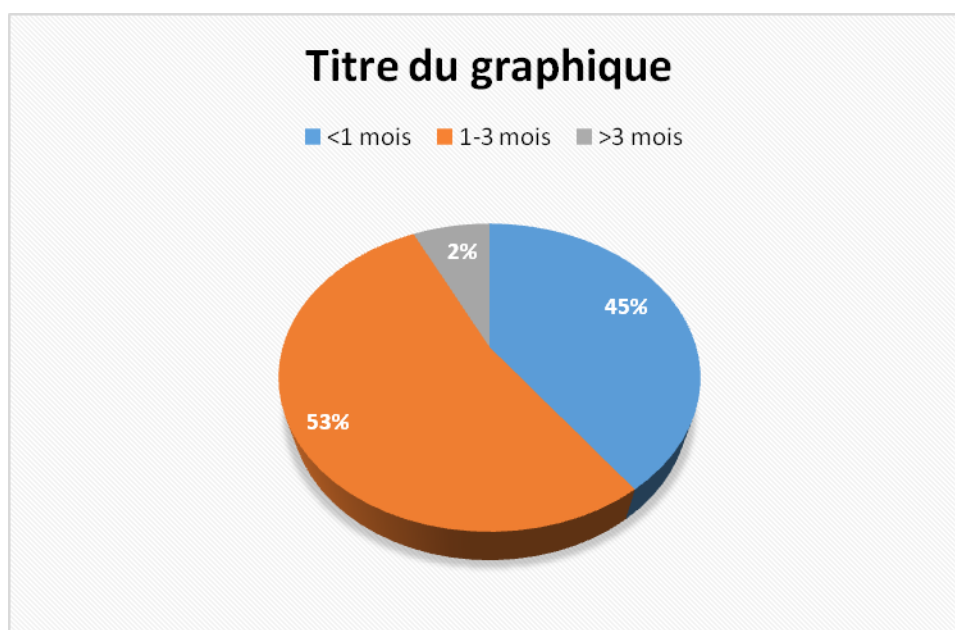


Figure 6 : Répartition des patients selon le délai de consultation

3. Signes clinique:

Les signes cliniques qui ont été constatés à l'admission des patients :

3.1. Syndrome d'insuffisance médullaire :

a. Syndrome anémique :

Il est présent chez 108 enfants, soit 70 % des cas, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable allant d'une légère pâleur jusqu'à une pâleur extrême motivant la consultation.

b. Syndrome hémorragique :

Le syndrome hémorragique est observé chez 57 enfants, soit 36% des cas ce syndrome (sd) s'est manifesté par des saignements cutanés représenté par des purpuras et des ecchymoses et parfois intéresse les muqueuses sous forme d'épistaxis, des gingivorragies....

c. Syndrome infectieux :

Cent deux enfants parmi les cas étudiés, soit 64% des cas, ont un syndrome infectieux dont le maitre symptôme était la fièvre.

Tableau 4 : tableau des différents signes d'insuffisance médullaire.

Signes d'insuffisance médullaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Syndrome anémique :	107	70,00%
Syndrome hémorragique :	57	36,00%
Syndrome infectieux isolé :	100	64,52%
Sd hémorragique+ Sd anémique :	77	49.35%
Association des trois syndromes :	26	16.70%

4. Syndrome tumoral :

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

4.1. Splénomégalie :

- Retrouvée chez 84 enfants, soit une fréquence de 53%.

4.2. Hépatomégalie :

- Constatée chez 46 enfants sur 156, soit 29% des cas.

4.3. Adénopathies:

- Présentes chez 111 patients soit 70% des cas, et atteint les différentes chaînes Ganglionnaires accessibles à la palpation.

Tableau 5 : Répartition des patients selon le syndrome tumoral

Aspects du syndrome tumoral	N. de cas	Pourcentage (%)
SMG isolé	84	53%
HMG isolé	46	29%
ADP isolé	110	70%
SMG+HMG	38	24,68%
Association SMG+HMG+ADP	31	19,87%

5. Syndrome infiltratif :

Dans notre série, le syndrome infiltratif est présent chez 58,6% des malades :

- L'hypertrophie gingivale a été présente chez 24,1% des malades.
- L'atteinte testiculaire est constatée chez 1,9% des malades.
- L'atteinte articulaire est retrouvée chez 14,9% des malades.
- Les douleurs osseuses ont été objectées chez 17,7% des cas.

Tableau 6 : Répartition selon le syndrome infiltratif

Syndrome infiltratif	Nombre de cas	Pourcentage
Hypertrophie gingivale	38	24,1%
Atteinte testiculaire	3	1,9%
Atteinte articulaire	23	14,9%
Douleurs osseuses	28	17,7%

6. Autres signes cliniques :

Des manifestations neurologiques chez six cas parmi les 156 patients étudiés :

- Trois patients avaient des céphalées.
- Deux présentaient un strabisme.
- Un patient avait une paralysie faciale.

III. Etude biologique :

1. Etude quantitative :

➤ 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 ou une leucopénie.

1.1. Hémoglobine

- Les taux d'hémoglobine ont varié entre 3 g/100ml et 12g/100ml avec une médiane de 6,2g/100 ml.
- Une anémie est retrouvée chez 124 cas (79,48%) avec 20,5% des patients ayant une anémie très profonde avec des taux d'hémoglobine inférieure à 5 g/dl.
- Les résultats de l'hémoglobine sont répartis comme suit :

Tableau 7 : Tableau représentant le taux d'HB chez les patients LA

Chiffres d'HB	<5g/dl	5-7g/dl	7-10g/dl	>10g/dl
Nombre de cas	32	33	59	32
Pourcentage (%)	20,5%	21,15%	37,82%	79,48%

1.2. Globules blancs :

Le taux de GB a varié entre 1500 et 153.000/mm³.

- 20 cas ont eu une leucopénie.
- 35 cas ont eu un taux normal d GB.
- 99 cas ont eu une hyperleucocytose.

Tableau 8 : Taux des globules blancs

Taux de GB en mm ³	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<4000	22	14,10%
4000-10000	35	22,40%
10 000 – 50 000	55	35,25%
>50 000	44	28,20%

1.3. plaquettes :

Dans notre série, le taux de plaquettes a varié de 3000 à 658.000/mm³, dont :

- 59 patients ont eu un taux de plaquettes <30.000.
- 25 patients ont eu un taux de plaquettes entre 30.000 et 150.000
- 72 patients ont eu une hyperplaquettose.

2. Etude quantitative :

2.1. Le taux de blastes circulants dans le sang périphérique :

La recherche de blaste est mentionnée sur tous les dossiers étudiés.

- 113 patients ont des blastes dans le sang périphérique soit 72%
- Les blastes ont été absents dans 43 cas soit 27,56%
- Le taux des blastes a été variable entre 5% et 86% chez les patients.

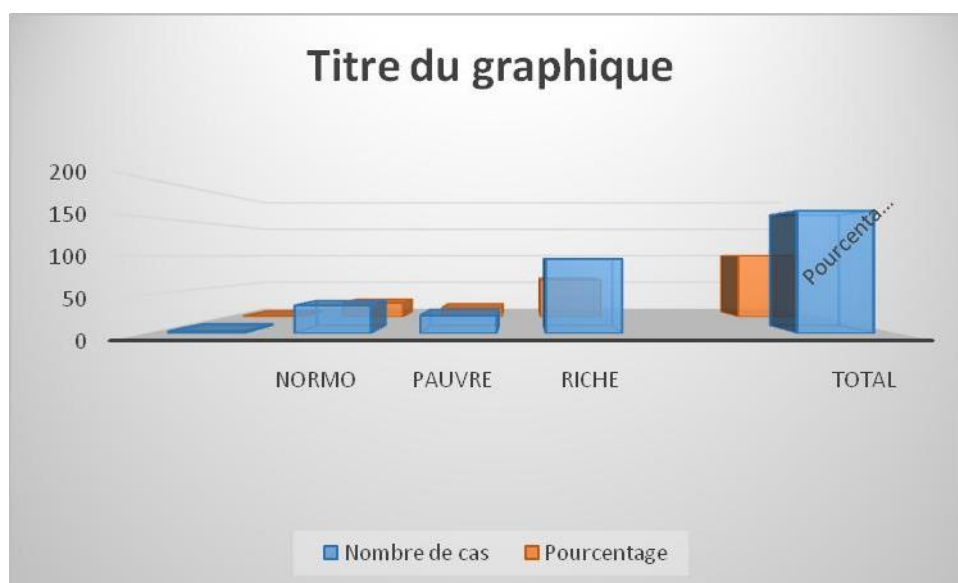
2.2. myélogramme :

Le myélogramme a été réalisé au CHU- HASSAN II – Fès chez la majorité des malades, donc pour la classification nous sommes basés sur les résultats mentionnés dans le registre d'unité d'oncologie pédiatrique :

- Tous les patients ont une blastose supérieure à 20%, en revanche 88,4% des cas qui avaient une blastose supérieure à 50%.

Tableau 9 : Répartition des données du myélogramme selon la richesse.

Le myélogramme (richesse)	Nombres de cas	Pourcentage
Normocellulaire	36	22,8
Riche	96	60,3
Pauvre	24	14,6

**Figure 7 : Répartition des résultats selon la richesse du myélogramme.**

2.3. Résultats de l'immunophénotypage :

- L'immunophénotypage a été réalisé chez tous les patients,
- LAL de type B représente $\frac{3}{4}$ des cas de notre série.
- Les résultats sont regroupés dans ce tableau comme suit :

Tableau 10 : les résultats de l'immunophénotypage

IMF	Nombre	(%)
LAL-B	122	78,21%
LAL-T	34	21,79%
Total	156	100%

2.4. cytogénétique :

Cinquante patients ont bénéficié d'un caryotype, dont :

- 48 était normaux
- Quatre sont anormaux : trois étaient en faveur d'une trisomie 21 (T21) et un patient les résultats du caryotype étaient en faveur de réarrangement chromosomique.
- Le reste n'a pas pu en bénéficier vu le manque de moyens.

3. Autres examens biologiques:

3.1. ionogramme :

✓ Le syndrome de lyse :

Le syndrome de lyse est basé uniquement sur les anomalies biologiques usuelles (hypoca²⁺, hyper k⁺, hyperphosphorémie, hyperuricémie,).

- Le syndrome de lyse est retrouvé chez quarante-trois malades (27%),
- 73% des patients n'avaient pas de syndrome de lyse.

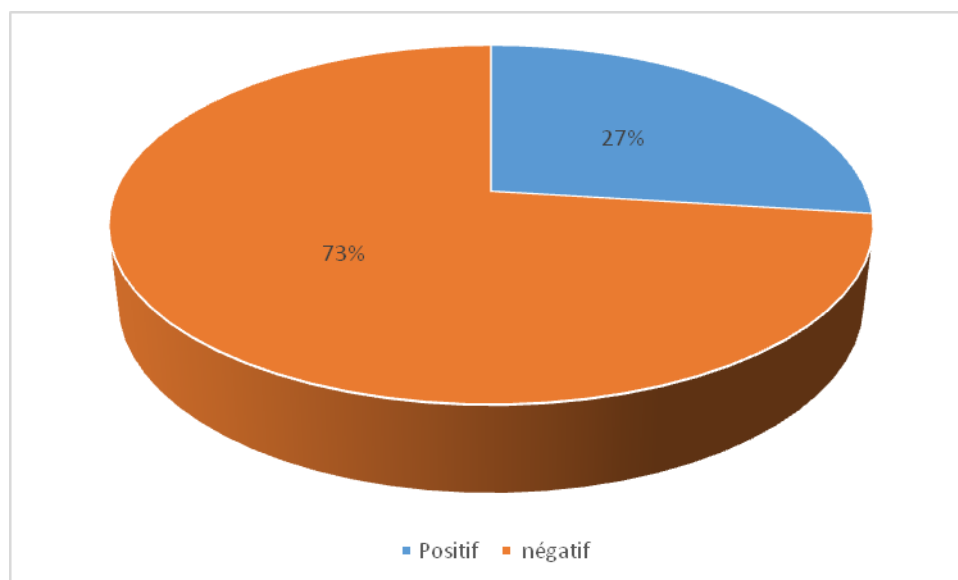


Figure 8 : Répartition des patients selon le syndrome de lyse

3.2. Bilan rénal :

- Patients présentait une insuffisance rénale.
-

3.3. bilan hépatique :

- Tous les patients inclus dans cette étude, ont été bénéficié du bilan hépatique et qui est revenu normal.

3.4. Bilan d'hémostase :

- Le bilan d'hémostase est normal chez 96,16% et perturbé chez trois patients.
- Les trois malades avaient un taux de prothrombine bas
- Il a été noté un seul cas de CIVD.

3.5. Radiographie du thoracique :

La radiographie thoracique de face a été réalisé chez tous les patients, à la recherche d'une atteinte médiastinale et une atteinte pleurale.

Elle est normale chez 134 cas (85,89%), et anormale chez 22 patients (14,10%).

- Les anomalies retrouvées sont : L'élargissement médiastinal chez 14 malades, une pneumopathie chez cinq malades et trois cas avaient une pleurésie.
- Les anomalies sont réparties comme suit :

Tableau 11 : La répartition des patients selon les anomalies de la radiographie thoracique

L'anomalie radiologique	pourcentage
élargissement médiastinal	8.97%
pneumopathie	3.2%
pleurésie	1.92%

4. l'échographie :

L'échographie abdominale a été demandée chez tous les malades, afin de rechercher des ADPs profondes, un épanchement intra-abdominal, et permet aussi

d'objectiver une SMG ou HMG suspectés à l'examen clinique.

- L'échographie était normale chez 81 patients (51,9%),
- L'échographie était anormale chez 75 patients (48,07%).
 - Les anomalies sont : des adénopathies profondes dans 61% des cas, une HMG dans 54,1%, une SMG dans 55% des cas.
 - Les anomalies échographiques sont regroupées dans le diagramme suivant :

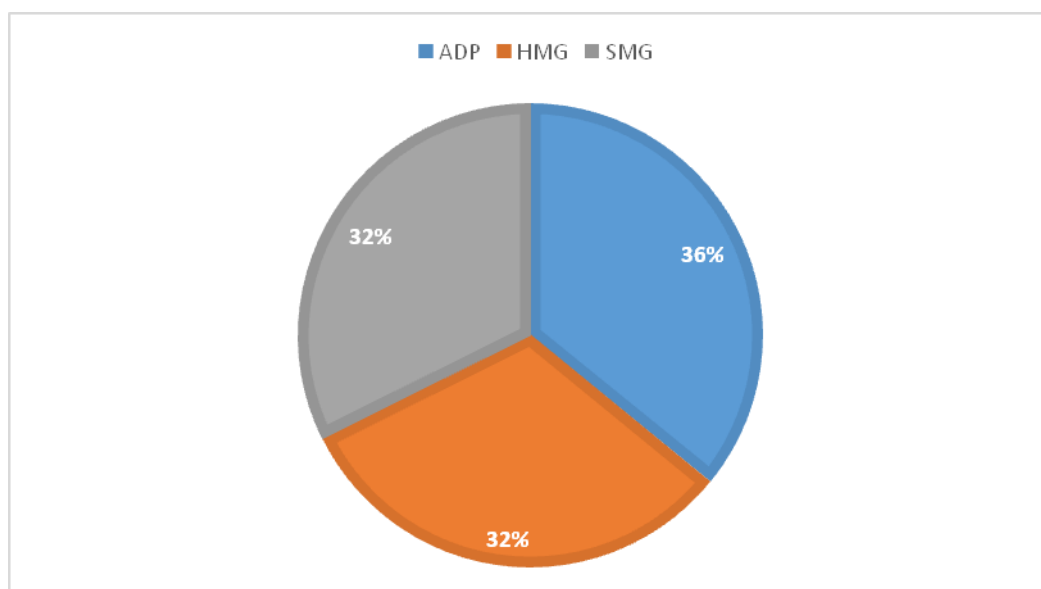


Figure 9 : La répartition des patients en fonction les résultats d'échographie

5. La radiographie du squelette :

- Certains patients ont bénéficié des radiographies du squelette vu la présence des signes d'appels soit une douleur osseuse ou une atteinte articulaire.

6. La ponction lombaire avec étude anatomopathologique:

La PL est Réalisé chez tous les patients.

- Elle a été anormale chez deux patients, dont elle a montré une infiltration blastiques,
- Le reste des malades n'avait pas d'infiltration méningée.

La réalisation de la PL doit être réalisé le même jour du traitement avec la première IT, mais dans notre étude, on a noté des cas de décalage par rapport au premier jour vu la thrombopénie ou l'hyperleucocytose. Les patients sont répartis comme suit :

- 86 patients ont bénéficié de la PL le même jour.
- La PL a été reporté chez 70 patients. Le tableau N° liste les différents délais de sa réalisation.

Tableau 12 : Répartition des patients en fonction du délai de la réalisation de la PL

Le délai de la réalisation de la PL	N.de cas	(%)
Le même jour	86	56%
1-3	27	17%
4-7	33	21%
7-15	10	6%
Total	156	100,00%

IV. le groupe pronostique :

Parmi les patients inclus dans l'étude, quatre-vingt-dix (57,7%) appartiennent au groupe élevé, et soixante-six (42,30%) au groupe standard.

Parmi les malades inclus, le groupe pronostique élevé a été défini par certains critères, parmi eux, on a soit :

- Age : 33 cas ont eu un âge > 10 ans, quatre cas leur âge est < 1 an
- Type immunophénotypage : 33 patients qui présentent une LAL-T
- Hyperleucocytose qui a été marquée chez 43 cas.
- Atteinte neuro-méningée qui a été observée chez six malades.

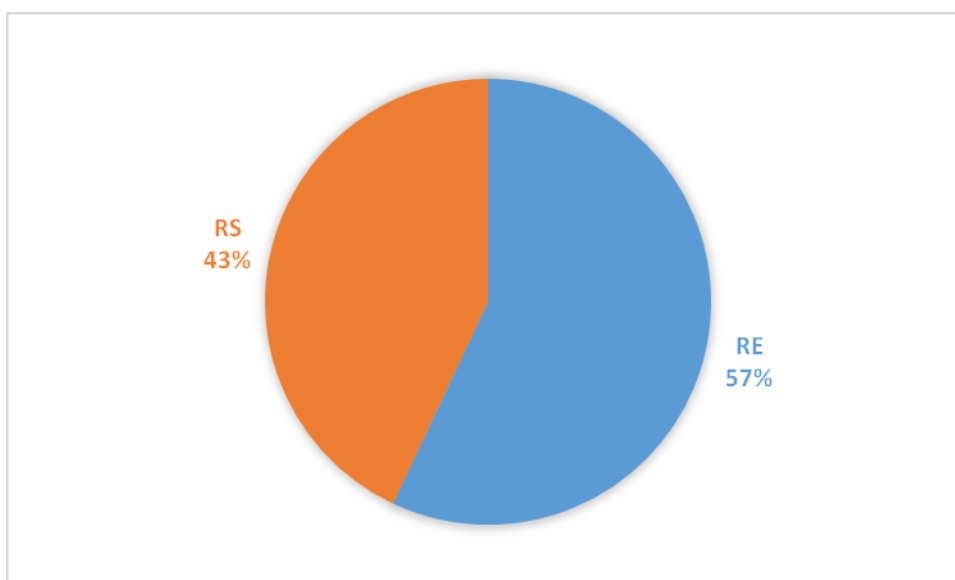


Figure 10 : Répartition de la LAL selon le groupe pronostique

V. Traitement :

Le délai de la prise en charge :

Le début de traitement chez la majorité des patients était le même jour que le diagnostic.

En cas d'urgence comme une hyperleucocytose et/ou la présence d'une masse médiastinale le traitement est débuté après la réalisation de medullogramme et de l'immunophénotypage et avant les résultats.

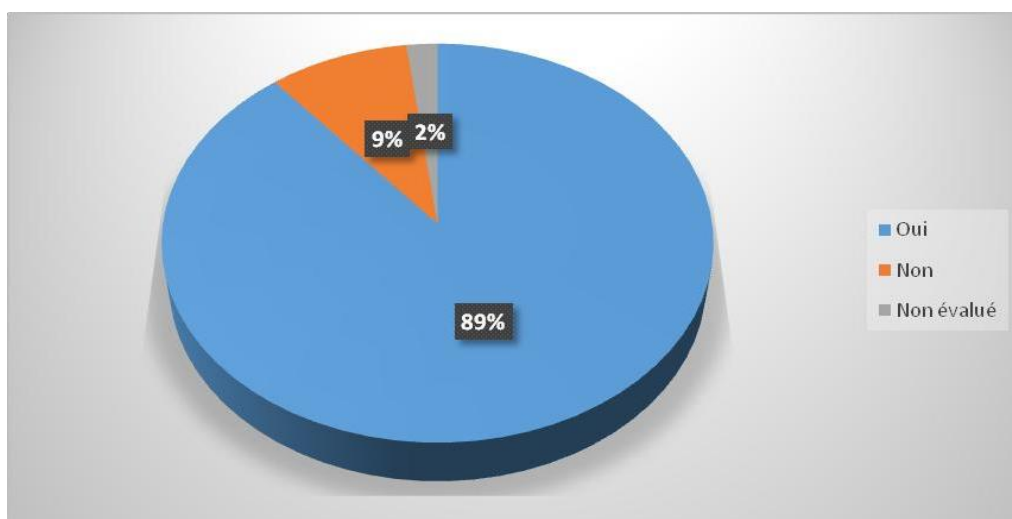
1. Préphase :

Une préphase à base de corticothérapie est réalisée chez tous les malades.

- 140 malades sont corticosensibles soit 89%
- 9% sont Corticorésistants.
- L'évaluation de la corticosensibilité n'était pas possible chez trois cas vu leur décès.

Tableau 13 : Répartition selon la corticosensibilité

La Corticosensibilité	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Oui	140	89%
non	13	9%
Non évalué	3	2%

**Figure 11 : Réponse à la corticothérapie à j8 du traitement**

2. Résultats après l'induction :

2.5. Le groupe risque élevé

- Quarante–vingt–sept patients sont évaluables.
- Soixante–neuf sont en RC soit 76,40%, douze patients ont présenté un échec, six patients sont décédés et aucun patient n'a été perdu de vue.

Tableau 14 : Répartition des patients selon les résultats après la fin d'induction. (RE)

Réponse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rémission	69	76,70%
Echec	12	13,40%
DCD	6	5,76%
Perdu de vue	0	0,00%

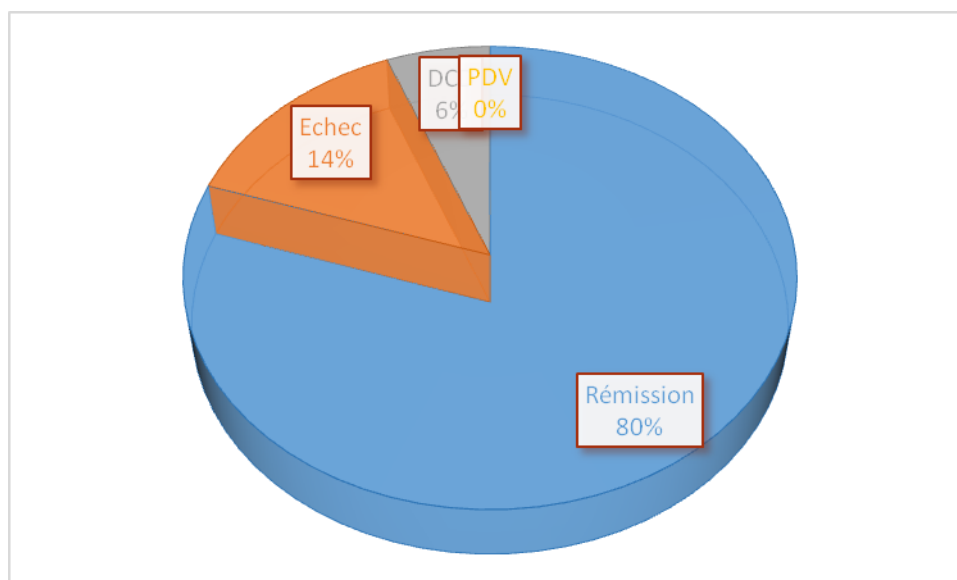


Figure 12 : Résultats après la fin d'induction de groupe RE

3. Le groupe risque standard :

- 66 patients ont reçu la cure d'induction,
- Cinquante-trois malades sont en RC soit 80,30%, dix malades qui présentent un échec, trois décès et aucun perdu de vu n'a été observé .

Tableau 15 : résultats après la fin d'induction dans le groupe RS

Réponse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rémission	53	80.30%
Echec	10	15,15%
DCD	3	4,54%
Perdu de vue	0	0,00%

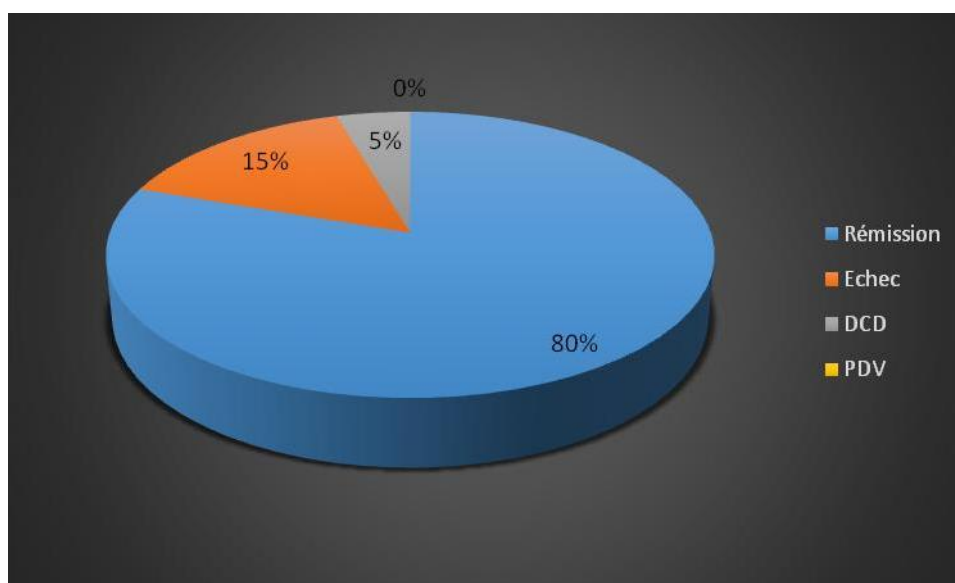


Figure 13 : résultats après la fin d'induction dans le groupe RS

4. Résultats après la consolidation :

4.1. Le groupe risque standard :

- Seulement 56 malades ont reçu la cure de consolidation, trois sont décédés en induction, sept patient qui ont été switch en RE, vu la persistance blastiques au médullogramme.
- 2 décès et un perdu de vue ont été noté pendant cette période.

4.2. Le groupe risque élevé :

- 81 patients qui ont reçu la cure de consolidation.
- parmi eux, il a été observé une seule rechute, et deux décès.

5. Résultats après l'intensification 1 :

5.1. Le groupe risque élevé :

- 78 cas qui ont reçu la cure d'intensification 1
- 78 patients restants avaient une rémission et un seul patient a été rechuté

5.2. Le groupe risque standard :

- 53 patients restants avaient reçu la cure d'intensification.
- 50 patients sont en RC, deux décès et un malade perdu de vue

6. Résultats après l'interphase :

6.1. Le groupe risque élevé :

- 77 cas sont arrivés au traitement d'intensification 2
- parmi eux, il a été observé trois décès et 2 rechutes.

6.2. Le groupe risque standard

- 50 patients sont arrivés au traitement d'interphase
- Tous les patients ont continué la cure d'interphase sans aucun incident

7. Résultats après l'intensification 2:

7.1. Le groupe risque élevé

- 72 patients qui sont arrivés au traitement de l'intensification 2 .
- il a été noté une seule rechute.

7.2. Le groupe risque standard :

- 50 patients ont reçu la cure d'intensification
- trois décès a été observé.

8. Résultats après la réinduction :

8.1. Le groupe risque élevé:

- 71 patients qui sont arrivé à l'étape de la réinduction.
- deux perdu de vue a été noté et six rechutes.

8.2. Le groupe risque standard

- 47 qui sont arrivés pour continuer leurs traitements
- un seul décès a été noté et quatre rechutes.

9. les résultats d'entretien :

9.1. Le groupe risque élevé

- 63 cas qui vont recevoir la cure d'entretien
- un décès a été observé et trois rechutes.

9.2. Le groupe risque standard

- 42 patients qui vont recevoir la cure d'entretien
- un seul perdu de vue a été observé et une seule rechute.

10. résultats de la fin de traitement :

10.1. Pour le risque élevé

- Cinquante huit cas sont en rémission complète,
- 38 sont en cours de traitement et en rémission complète.

Tableau 16 : résultats globaux après la fin traitement dans le groupe RE :

Réponse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rémission complète	58	64,1%
Rechute	17	10,25%
Abandon de traitement	1	0,64%
DCD	12	9,00%
Perdu de vue	2	0,64%

10.2. pour le risque standard :

- Dans notre série, quarante sept cas sont en rémission complète
- 22 sont en cours de traitement et en rémission complète .

Tableau 17 : Résultats globaux après la fin de traitement dans le groupe RS

Réponse	Nombre de cas	Pourcentage
Rémission complète	47	71,2%
Rechute	5	7,6%
Abandon de traitement	0	0
DCD	11	16,7%
Perdu de vue	3	4,5%

11. Rechute :

On a noté 22 rechutes au total.

La répartition des patients rechutés en fonction de type de LAL :

- 17 malades ont rechuté dans le groupe des patients ayant une LAL/B soit
- cinq malades ont rechuté dans le groupe des patients ayant une LAL/T soit

La répartition des patients rechutés en fonction de groupe de risque :

- 17 malades ont rechuté dans le groupe des patients classé RE
- cinq malades ont rechuté dans le groupe des patients classé RS
- Onze patients ont rechuté sont de type LAL/B et classé RE
- Vingt et un patients ont rechuté au cours de traitement

La répartition des patients rechutés au cours de traitement :

- Trois malades ont rechuté dans le groupe de RS et dont Les trois patients ont été mis sous traitement palliatif vu la rechute médullaire

- 18 malades ont rechuté dans le groupe de RE dont le traitement de rattrapage est reparti comme suit :
 - Six patients ont été mis sous traitement palliatif vu la rechute médullaire
 - Trois enfants ont été mis sous traitement palliatif vu l'association de la rechute médullaire et la rechute neuroméningée
 - Neuf ont été mise sous intensification de traitement vu la rechute neuroméningée

Trois patients ont rechuté après fin de traitement dont le traitement de rattrapage et l'évolution :

- Un patient est adressée à Rabat vu la rechute sous forme LAM
- Le deuxième patient est décédé avant le début de traitement de sa rechute neuroméningée
- Le troisième mis sous traitement palliatif vu la rechute médullaire

L'évolution globale des rechutes été fatale chez tous les patients

11.1. Siège de rechute :

Tableau 18 : Répartition des malades selon le siège de la rechute

Le type de la rechute	Effectif
Médullaire	11
Neuro-méningée	10
Médullaire +neuro-méningée	3
Ganglionnaire / abdominale	1

12. Perdu de vue :

- Cinq patients sont perdus de vue (3%), tous les malades sont perdus de vue au cours de traitement.

13. Décès :

43 patients sont décédés durant cette période d'étude (26%).

La répartition des patients décédés en fonction de type de LAL :

- 30 malades ont décédé dans le groupe des patients ayant une LAL/B soit
- 13 malades ont décédé dans le groupe des patients ayant une LAL/T soit

La répartition des patients décédés en fonction de groupe de risque :

- 21 malades ont décédé dans le groupe des patients classé RE soit
- 22 malades ont décédé dans le groupe des patients classé RS soit

Tableau 19 : La répartition des décès en fonction de la phase de traitement

Les causes de décès sont réparties comme suit dans le tableau N°19.

Phase de traitement	Nombre
Pré phase	3
Induction	9
Consolidation	4
Intensification 1	2
Interphase	3
Intensification 2	3
Entretien	2
Surveillance	1

Tableau 20 : Répartition des décès selon les causes de décès.

Cause de décès	Nombre de cas
Choc hémorragique	6
Choc septique	5
Evolution de la maladie	21
Syndrome de lyse	6
Non précisé	3

14. Suivi et évolution :

- Dans notre étude, l'évolution a été favorable chez 105 cas soit 67,3%.
- On a noté 22 rechutes, dont leurs évolutions étaient fatales malgré l'intensification du traitement.
- Le nombre total de décès, était 43 cas.
- L'évolution globale des malades sont répartis comme suit :_

Tableau 21 : Répartition des malades selon l' évolution

Evolution	Nombre de cas	Pourcentage
Rémission complète	105 cas	67,3%
Abandon de traitement	1	0,64%
DCD	43	27,5%
PDV	5	3,2
En cours de traitement	62	39,74%

DISCUSSION

I. Historique :

La première description précise d'une leucémie a été publiée en 1827 par l'anatomiste français Alfred Armand Louis Marie Velpeau (1795 - 1867) à la suite de l'examen du cadavre d'un homme âgé de 63 ans décédé suite à une maladie qui a duré 2 ans, pendant lesquelles il présentait une distension abdominale. L'autopsie a objectivé une hypertrophie hépatosplénique (probablement une transformation aigue d'un processus myéloprolifératif chronique) [1].

Plus tard, **DONNE** a été considéré comme étant la première personne qui a examiné le sang d'un individu leucémique vivant.

En octobre 1845, **BENNET** –écossais– a publié deux cas associant adénopathies, splénomégalie et présence de « pus » dans le sang, sous le nom de « leucocytémie » [1].

Six semaines plus tard, **Virchow** (1821 - 1902) –allemand– qualifie de « leucémie » un tableau identique, puis conclue finalement en 1856 que la maladie était plutôt due à un excès de production de globules blancs, en distinguant des formes spléniques et des formes lymphatiques [2].

En 1857, Damon a présenté une monographie qui a inclus ce qui a été probablement la première photographie d'un enfant leucémique.

La découverte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse par Ernst Neumann en 1869 a conduit au concept de leucémie myélogène et à une classification en trois formes (myélogène pure, splénique ou lymphatique avec trouble de la moelle) [3].

En 1889, **Wilhelm Epstein** lors d'une étude des cas d'évolution rapide a différencié la « leucémie aiguë » de la leucémie chronique [4].

En 1898, **Ehrlich** et **Lazarus** ont distingué les « leucémies myélogène » des «

leucémies lymphatiques » et, à l'intérieur de ce dernier groupe, les formes aiguës des formes chroniques avec des subdivisions possibles pour les leucémies chroniques [].

Après, **Otto Naegeli** a identifié les « myéloblastes » précurseurs des myélocytes qu'il a distingué des « lymphocytes » et a décrits la « leucémie myéloblastique » une entité qui se substituait naturellement au diagnostic du mélange de deux leucémies [4,5].

En 1916, Giovanni Di Guglielmo a proposé une classification des leucémies aiguës fondée sur un accord total entre tableau sanguin et durée d'évolution. Il a distingué :

- leucémie hyper aiguë ou hémocytoblastique
- leucémie aiguë ou myélo- ou lymphoblastique,
- leucémie subaiguë ou à types cellulaires mélangé.

Au début des années 1970, les critères morphologiques permettaient de distinguer :

- les leucémies aiguës lymphoblastiques (caractérisées par leur prédominance au cours de l'enfance, et par leur réponse au traitement)
- Des autres leucémies regroupées sous le terme générique de leucémies myéloïdes aiguës [3].

En 1976 il y'a eu la publication de la classification franco-américano-britannique « FAB » fondée sur l'examen de lames colorées et l'emploi de réactions cytochimiques, et qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes des leucémies non myéloïdes « lymphoblastiques » [4].

En 2001 l'OMS a proposé une classification en ajoutant des données génétiques et cliniques sur les critères de la classification FAB [5,6].



Figure14 : Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau

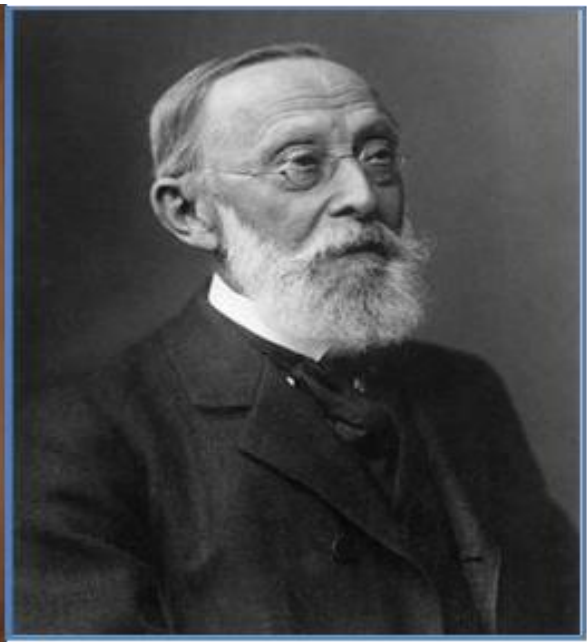


Figure 15 : Rudolf L.K. Virchow

II. Physiopathologie des LAL :

1. Hématopoïèse: [17,18]

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la fabrication et le remplacement continu et régulé des cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux différentes agressions extérieures de l'organisme (infections, hémorragies...).

1.1. Lieux de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse embryonnaire est extra-médullaire de la 3^{ème} à la 20^{ème} semaine de développement, elle est assurée par le tissu conjonctif jusqu'au 2^e mois de la vie intra-utérine, puis par le foie fœtal du 2^{ème} au 6^{ème} mois. La production médullaire commence à partir du 4^{ème} mois de la vie fœtale. Après la naissance elle est exclusivement médullaire.

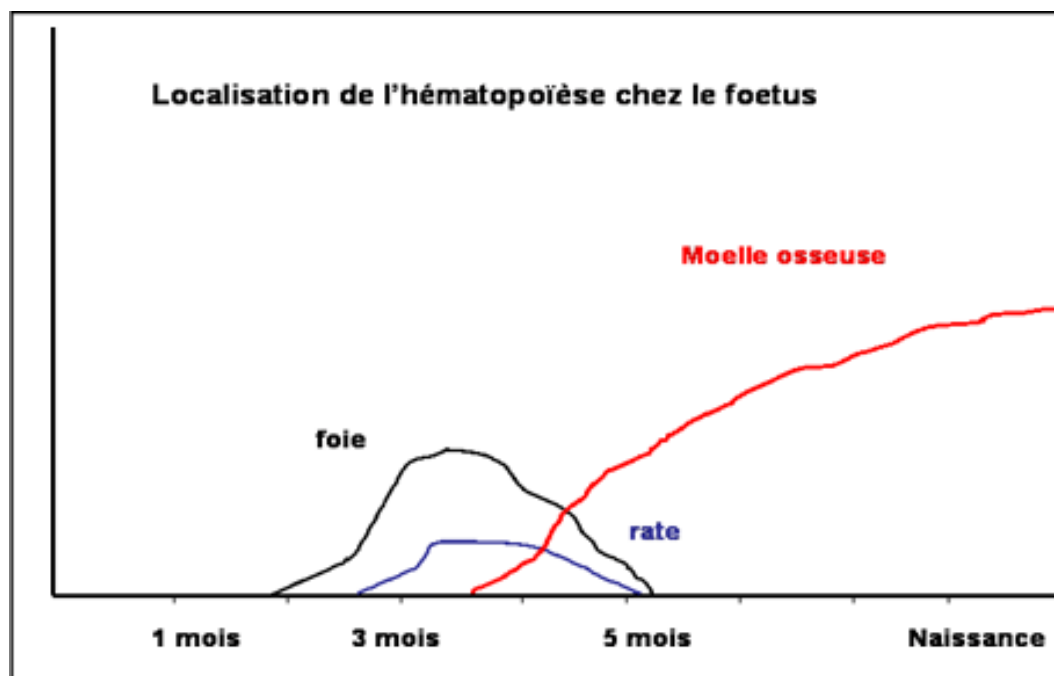


Figure 16 : localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus [23].

1.2. Cellules de l'hématopoïèse : [18].

Constituée de deux principaux volets (Myélopoïèse et Lymphopoïèse), elles peuvent schématiquement définir 4 compartiments cellulaires :

Les cellules souches pluripotentes (stem cells) :

Cellules primitives ayant un haut pouvoir de prolifération, en effet, elles sont capables de se renouveler, ce qui permet le maintien d'un nombre constant de cellules souches ; et de se différencier, ce qui assure le renouvellement des cellules sanguines qui meurent physiologiquement après un certain délai.

Les progéniteurs :

Ce sont des cellules capables de se proliférer sans s'auto-renouveler et de se différencier, elles sont habituellement déterminées et déjà engagées vers une seule lignée cellulaire. Elles ont la particularité de subir de nombreuses divisions entre la cellule souche qui leur a donné naissance et les cellules différenciées, et de subir une différenciation progressive, qui va permettre à partir d'une cellule souche totipotente de donner une cellule irréversiblement destinée à se différencier en cellule de la lignée lymphoïde ou myéloïde.

Les précurseurs :

Cellules déjà reconnaissables morphologiquement, correspondant à des cellules en cours de maturation avant leur passage dans la circulation sanguine.

Les cellules matures :

Cellules terminales, matures et fonctionnelles

1.3. Etapes de l'hématopoïèse [13].

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse, seules les cellules terminales vont passer dans le sang. Durant ces périodes, plusieurs évènements moléculaires sont observés

Hématopoïèse primitive :

(De j18 jusqu'à la fin de la 8em semaine de la vie embryonnaire)

Le facteur de transcription (FT) TAL-1 est exprimé à la fois dans les cellules endothéliales et hématopoïétiques, et les FT GATA-1 et rhombotine (RBTN-1) nécessaires à l'érythropoïèse primitive s'expriment également [13].

Hématopoïèse définitive :

D'autres FT sont impliqués : GATA-2, c-MYB, AML-1, GATA-3. Un peu plus tardivement, les FT myéloïdes [SC (stem cell factor ou SCF ou c-kit ligand] et son récepteur c-kit, ainsi que l'EPO et son récepteur apparaissent [13].

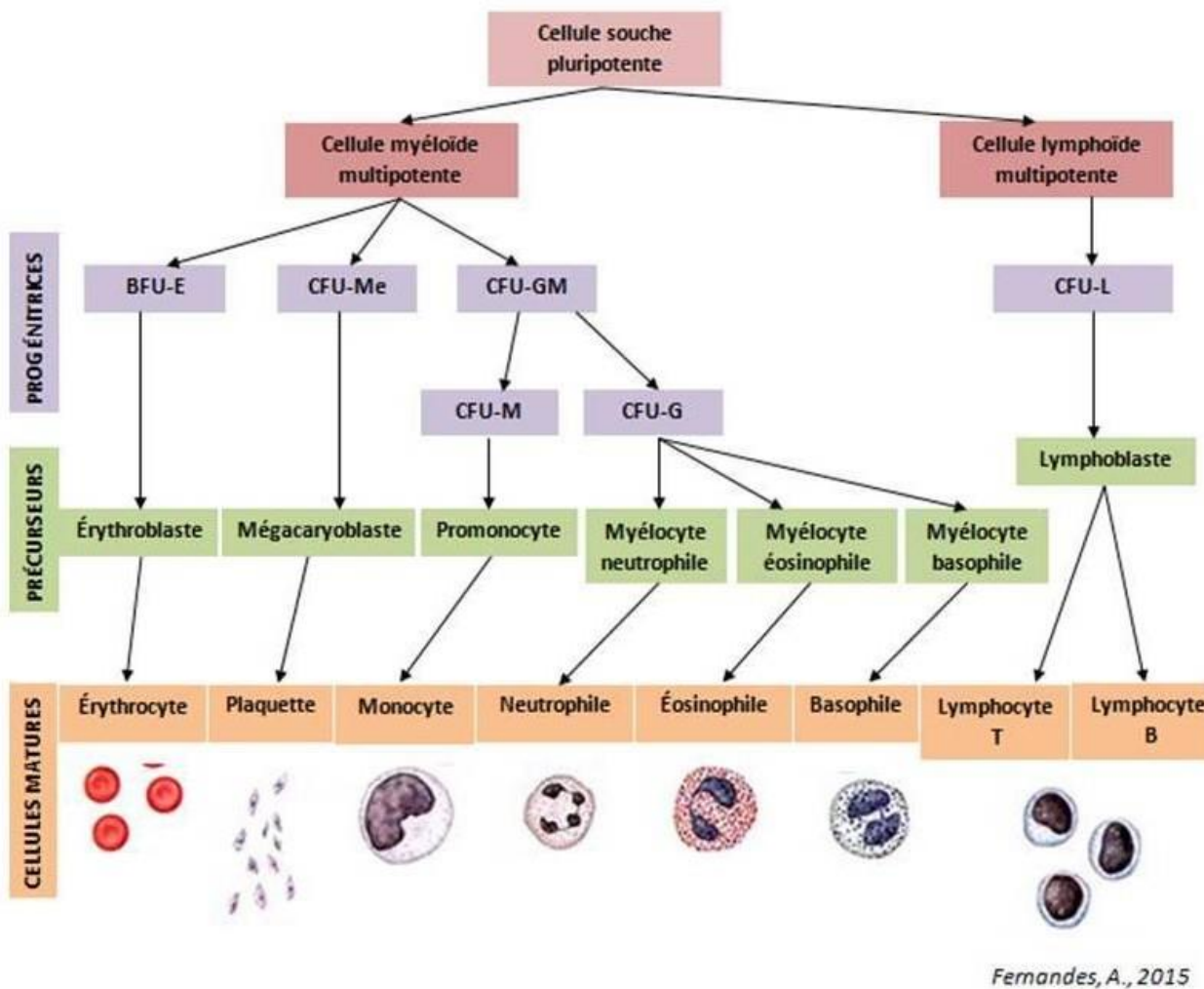


Figure 17. Schéma illustratif simplifié de la différenciation hématopoïétique [22].

2. Leucémogénèse : [19,20].

Au cours de la LAL, il y a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, et qui se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, avec blocage de la différenciation cellulaire, source d'une accumulation de cellules blastiques dans la moelle osseuse entraînant ainsi une défaillance de l'hématopoïèse normale responsable du tableau clinique révélateur de LA. Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse, depuis la cellule souche pluripotente jusqu'aux précurseurs déjà bien engagés dans une lignée précise. Quelque soit le stade où survient la leucémisation on aura une prolifération de cellules monomorphes.

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang (d'où la présence des blastes circulants dans certaines leucémies) ou à d'autres organes non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central...) ce qui est responsable du syndrome tumoral. L'accumulation des cellules leucémiques ne provient pas seulement d'une prolifération importante, mais bien plus d'une perte de la capacité de la différenciation totale pour arriver à des cellules matures, ce qui donne aux cellules leucémiques un avantage de survie lié à un échappement aux règles de la mort cellulaire programmée appelée aussi : « Apoptose ». Une notion a été longtemps admis c'est qu'un événement majeur (le plus souvent une translocation chromosomique) pouvait à lui seul expliquer ce blocage de différenciation cellulaire. La classification « FAB » a confirmé cette notion en intégrant parmi ces critères de typage des leucémies aiguës les principales translocations qui sont propres à certaines d'entre elles, par exemple t (8 ; 21) et leucémie M2, t (15 ; 17) et leucémie M3, etc. Par la suite et grâce aux technologies de plus en plus fines de l'étude du génome [21,22], il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies présentes dans le génome de

cellules leucémique et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogénèse.

Au cours de la LAL, il a été remarqué une région fréquemment amputée du bras court du chromosome 9, qui abrite le gène PAX5, un régulateur transcriptionnel de la différenciation lymphoïde B [23].

- Une autre étude a montré l'impact décisif de l'activation permanente de la calcineurine, une phosphatase « calcium dépendante», dans l'apparition des LAL-T.

III. Epidémiologie :

1. Epidémiologie descriptive :

1.1. Fréquence :

La LAL est une affection qui se rencontre plus fréquemment chez l'enfant. Elle représente 40% des cancers de l'enfant [3] , 80% des LAL et 20% des LA de l'adulte [1,9–10].

En France, son incidence est estimée à 4,02 pour 100000 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 [10,16]. En Angleterre, 458 nouveaux cas de leucémies chez l'enfant âgé entre un an et quatorze ans sont diagnostiqués par an [17]. Aux états unis, 2400 nouveaux cas de LAL âgés de moins de vingt ans sont diagnostiqués chaque année [17].

A Rabat, les leucémies représentent 27,37% des cancers de l'enfant (au CHOP de rabat de février 2006 à Novembre 2011) [34].

Les LAL-T ainsi que les LAL-B matures se rencontrent plus fréquemment chez l'enfant plus âgé (scolaire, pré-puberté) [11,12]. Parmi les LAL, 80% dérivent de précurseurs ou pro géniteurs des lymphocytes B (LAL pré B, resp. early pré B) et ont un pic d'incidence vers 4 ans, alors que moins de 5% dérivent de cellules B matures. Quinze à vingt pour cent sont des LAL à cellules T.

1.2. Age :

L'incidence de la LAL en fonction de l'âge est bimodale avec, Une incidence de 7 à 8 cas pour 100000 habitants âgés de 1 à 4 ans, puis une décroissance pendant la fin de l'enfance, l'adolescence et le début de l'âge adulte. Une ré ascension est notée entre 25 et 50 ans avec une incidence de 0,6 à 0,8 cas pour 100000 habitants, et une incidence deux à trois fois plus importante après 60 ans qui varie entre 0,9 et 1,7 cas

pour 100000 habitants [11,17].

Quarante-trois virgule cinquante-huit pour cent des patients appartiennent à la tranche d'âge entre 1 et 7 ans, suivi de 35,89% pour la tranche d'âge entre 8 et 13 ans, et enfin 20,51% ont un âge entre 14 et 20 ans [11,17].

1.3. 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 [2]. Dans notre série, le sexe ratio (M/F) est de : 1,32, Soit 56,4 % pour le sexe masculin, contre 42,3% pour le sexe féminin, ce qui reste proche des données de la littérature.

1.4. Facteurs ethniques et géographiques [9].

L'incidence des LAL varie 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. 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 1,6) pour 100000 habitants dans une étude faite sur 105 enfants de moins de 15 ans) et l'incidence la plus élevée dans les populations hispaniques (Costa-Rica et aux états unis) est de 5,94 et 5,02 pour 100000 habitants respectivement [10,16].

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.

2. Epidémiologie analytique

2.1. Antécédents familiaux :

Dans la littérature, la leucémie aiguë survient par cas isolés, mais parfois on assiste à plusieurs cas de leucémies dans la même famille, probablement en rapport avec un facteur familial prédisposant.

Une association significative entre la survenue d'une leucémie aiguë de l'enfant et une histoire familiale d'hémopathie maligne ou de cancer solide a été observée dans une étude française cas-témoin avec un RR=2,2 [49]. Ce risque est de 20% si la leucémie est apparue avant 6 ans de 100% si la leucémie est apparue avant 1 an [49].

2.2. Facteurs génétiques :

❖ Génétique de l'enfant :

Un facteur de risque génétique doit également être suspect lorsqu'on retrouve une notion de cancer dans la famille [50]. La leucémie, comme d'autres formes de cancer, est finalement une maladie de l'ADN. Bien que des mutations d'un seul gène (par exemple, des gènes BRCA1 et BRCA2) sont connues pour prédisposer à des tumeurs solides, aucune de ces mutations n'a été liée à l'enfant avec LAL, qui tend plutôt à être associé à des anomalies chromosomiques [28].

❖ Anomalies cytogénétiques :

La principale anomalie caryotypique est la trisomie 21 qui multiplie par 15 à 40 le risque d'atteinte leucémique par rapport à un enfant indemne, ce risque est encore plus important au cours de la première année de vie [28].

La leucémie aiguë peut aussi survenir sur un syndrome de Turner (45, Xo) ou de Klinefelter (47, XXY).

Des études ont montré que l'augmentation du risque est due à la transmission des clones leucémiques d'un jumeau à l'autre par voie transplacentaire.

Les maladies génétiques des systèmes de réparation de l'ADN (syndromes de

Bloom, anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie) sont fortement liées au risque de leucémie. Ce risque est également augmenté dans certains déficits immunitaires, comme le syndrome de Wiscott–Aldrich, la neurofibromatose de Recklinghausen... Les anomalies somatiques associés à la leucémie infantile sont aneuploïde (sous une forme ou une autre dans 92% des cas), pseudo diploïde (dans 41,5% des cas) et hyper diploïde (dans 20–30% des pré-B LAL et environ 90% de début pré-B LAL) [28].

L'étiologie des leucémies de l'enfant reste obscure, et l'ensemble des facteurs de risque connus n'explique qu'une faible part des cas de leucémies survenant chaque année. En effet, on a très peu de connaissances sur les associations potentielles entre des expositions environnementales chroniques à des substances chimiques et le risque de leucémies chez les enfants. Néanmoins, plusieurs hypothèses de recherche devraient se préciser prochainement pour expliquer l'étiologie des leucémies.

2.3. Facteurs environnementaux :

L'identification de facteurs environnementaux revêt une importance majeure du fait surtout du caractère évitable, leur causalité est cependant dans beaucoup de cas non démontrée, leur association à des facteurs génétiques potentialise significativement la cancérogenèse.

Les facteurs biologiques, physiques et chimiques pouvant augmenter le risque d'apparition de leucémies chez les enfants sont :

❖ Facteurs biologiques :

a. Facteurs infectieux

Certains virus peuvent jouer un rôle majeur dans les processus cancérigènes. Les plus courants chez les humains, le virus d'Epstein–Barr (EBV), est impliqué dans le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin et le cancer du nasopharynx très rare, et les virus de l'hépatite C et B peuvent également induire hépatocarcinome pendant l'enfance. Jusqu'à présent, aucun virus n'a jamais été impliqué dans la leucémie

infantile. Cependant, il est encore possible que l'agent infectieux a dégénéré au moment du diagnostic [52].

La théorie actuelle la plus largement acceptée concernant la cause de LAL chez l'enfant est basé sur une étiologie infectieuse associée à la fonction immunitaire diminuée. Trois variations sur ce thème de l' «infection» ont été proposé et sont :

(1) l'exposition à un agent infectieux spécifique après la naissance, proposé par Kinlen, (2) l'exposition à un agent infectieux spécifique avant la naissance ou au moment de la naissance, présenté par Smith, ou (3) un retard dans la première exposition à des agents infectieux, en général au-delà de la première année de vie, proposé par Greaves [28]. (figure 5)



Figure 18 : Représentation schématique des trois modèles proposés pour expliquer la relation possible entre les infections et la leucémie infantile humaine [31].

Les études de la leucémie infantile ont montré que les gènes de fusion chimérique obtenues par translocation chromosomique étaient des anomalies moléculaires communes et que la majorité des translocations chromosomiques se faisaient in utero au cours de l'hématopoïèse fœtale [53].

b. Poids de naissance :

Un poids de naissance élevé semble prédisposer à la LAL et à la tumeur de Wilms alors que le faible poids de naissance prédispose à l'hépatoblastome [27]

c. Allaitement au sein :

Certaines études ont montré un effet protecteur de l'allaitement au sein contre le cancer et en particulier en cas de consommation maternelle de protéines végétales dans l'année précédant la grossesse.

L'administration de folates et de fer durant la grossesse semble également avoir un effet protecteur [27].

❖ **Facteurs physiques :**

1. Radiations ionisantes :

Le rayonnement ionisant fait partie des rares expositions dont la relation de causalité avec la leucémie infantile, en particulier LAL, a été mise en place par un Comité scientifique des Nations Unies [55].

L'ampleur du risque dépend de la dose de rayonnement, la durée d'exposition, et l'âge de l'individu au moment de l'exposition.

Par exemple, les taux de leucémie chez les survivants qui étaient dans 1000 m des explosions de bombes atomiques à Hiroshima et à Nagasaki, au Japon, ont été 20 fois plus élevés que dans la population générale [54].

La sécurité du parc des centrales nucléaires est une question à la fois controversée et d'une actualité brûlante. Le nombre de cas de leucémies chez les enfants résidant à proximité des centrales nucléaires est plus élevé comparé à des

enfants habitant à plus de 20 kilomètres de ces centrales [55].

➤ **Risques de l'exposition paternelle avant la conception :**

De nombreuses études épidémiologiques ont examiné l'association potentielle entre la leucémie infantile et l'exposition aux rayonnements ionisants paternelle dans le lieu de travail avant la conception. Le risque relatif était plus élevé de leucémie chez les enfants nés près d'installation nucléaire et pour les enfants de pères qui y travaillent à leur conception et plus élevé pour les enfants de pères recevant une dose de rayonnement ionisant avant la conception [10,56].

2. Radiations non ionisantes :

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour déterminer s'il existe une association entre l'exposition aux champs électromagnétiques non ionisants et la leucémie infantile [57,58]. Les résultats contradictoires des études sur les CEM et la leucémie infantile peut-être dû d'une part aux différentes méthodes d'évaluation de l'exposition aux champs magnétiques résidentiels et d'autre part aux caractéristiques des champs électromagnétiques non mesurés (59).

❖ **Facteurs chimiques :**

Les classes chimiques les plus couramment associés à la leucémie infantile sont les hydrocarbures et les pesticides. Des études ont examiné la relation entre la leucémie infantile et l'exposition directe à ces produits chimiques (par exemple, l'utilisation de pesticides à la maison) ainsi que l'exposition secondaire, comme à l'habillement des parents porté dans un milieu de travail où les hydrocarbures sont utilisés et introduits dans la maison pour être lavés [60]. Les agents chimiothérapeutiques, tels que des agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II augmentent l'incidence de la LAM [61].

1. Solvants :

Les travailleurs de diverses professions, telles que le cuir, caoutchouc, et industries de l'impression, sont exposés au benzène, et des études ont signalé une augmentation des risques de leucémie. Bien qu'il ait été démontré que l'exposition au benzène a causé la leucémie, la plupart des études ont rapporté des excès pour LAM plutôt que LAL, à une exception près [28].

2. Hydrocarbures :

Ils sont présents dans de nombreux produits ménagers et industriels, y compris les décapants pour peinture et les diluants et les solvants, qui sont utilisés pour dissoudre d'autres substances chimiques. Le benzène est le plus largement reconnu, comme produit chimique utilisé dans la fabrication de peintures et les plastiques et comme constituant dans les carburants et les colles de bricolage. Des études récentes, ont montré que le risque de leucémie va être augmenté suite à des expositions de benzène cumulatifs et l'intensité de l'exposition au benzène à des niveaux inférieurs (<60 ppm-années) [10].

3. Pesticides :

De nombreuses études ont suggéré un lien entre l'exposition aux pesticides et l'atteinte des enfants par une leucémie [10].

4. Tabac :

Le risque de leucémie infantile associée au tabagisme parental est moins certain, bien que biologiquement possible. Une méta-analyse a rapporté qu'aucune association statistiquement significative entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et les leucémies [62]. Mais d'autres études ont observé une relation positive entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et la leucémie infantile, du fait que les constituants de la fumée de cigarette contiennent de nombreuses substances cancérigènes bien établis, actif et passif, peuvent facilement traverser la barrière

placentaire, et ont été associées à une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques, les dommages oxydatifs, et l'aneuploïdie des spermatozoïdes et par conséquent ont été impliqués dans le développement de plusieurs cancers au cours de l'âge adulte.

Les rapports sur l'effet du tabagisme paternel sur le risque ultérieur de la leucémie chez les enfants ne sont pas concluants [63]. Pour résoudre cette question, de nouvelles approches sont nécessaires et l'intégration de bio marqueur pour les génotypes et les phénotypes spécifiques aux produits du tabac seraient utiles dans la poursuite du rôle possible du tabagisme parental dans l'étiologie des cancers de l'enfant [64]. En outre, le tabagisme a été discuté à être associée à un risque accru de développer la LAM (notamment de sous-type FAB M2), en particulier chez les personnes âgées de 60–75 [65].

5. Alcool

Les premières études n'ont généralement trouvé aucun effet de la consommation d'alcool par la mère sur le développement de la leucémie chez les enfants, alors que les rapports les plus récents ont observé une augmentation de risque pour les deux sous-types de leucémie myéloïde aiguë [63].

6. Régime :

Dans une étude, Kwiatkowski a enregistré une diminution de risque de LAL avec une consommation accrue de légumes, ou avec un risque accru de consommation de lait, de volaille et de l'eau douce [28]. Dans une autre étude, dans le cadre de «the Iowa Women's HealthStudy », Ross et ses collègues ont rapporté qu'une alimentation riche en légumes a un effet protecteur contre la leucémie, bien que seulement 3 de 138 cas de leucémie avaient une LAL [66].

Les régimes parentaux peuvent également affecter les risques de leucémie infantile. Certaines préoccupations ont été exprimées par deux études de cas-témoins,

au début des années 1990, l'enquête de l'association possible de la consommation de viande par l'enfant et / ou les parents avec le risque de leucémie infantile et LAL, ce qui suggère que les précurseurs N- nitroso utilisés comme conservateurs pourraient être convertis en agents cancérigènes N- nitroso.

IV. Classification des LAL:

Des catégories de LAL peuvent être distinguées sur la base des caractéristiques des lymphoblastes comme la présence ou l'absence de certaines molécules à la surface de ces cellules, et la présence d'anomalies des chromosomes ou des gènes. La classification des LAL en catégories repose sur l'utilisation de techniques complémentaires comme :

- la morphologie : l'aspect des cellules au microscope.
- la cytochimie : la coloration que prennent ces cellules en présence de colorants spécifiques.
- l'immunophénotypage : la reconnaissance des protéines situées sur la membrane ou à l'intérieur des lymphoblastes par des anticorps.
- la cytogénétique et l'hybridatio in situ : la détection des anomalies des chromosomes des lymphoblastes.
- la biologie moléculaire : la reconnaissance d'anomalies des gènes dans les cellules leucémiques [8].

1. Classification cytomorphologique :

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 fréquente chez l'enfant, assez rare chez l'adulte ; les cellules sont petites, monomorphes, le rapport Nucléole/Chromatine (N/C) est élevé, la basophilie du cytoplasme est faible à modérée.
- L2 : est caractérisée 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 .

- L3 : est de type Burkitt : Les cellules malignes sont de taille grande et homogène, le rapport N/C est bas, très particulières par leur cytoplasme intensément basophile contenant des vacuoles [20].

A la cytochimie : on trouve la myéloperoxydase négative (contrairement à la LAM).

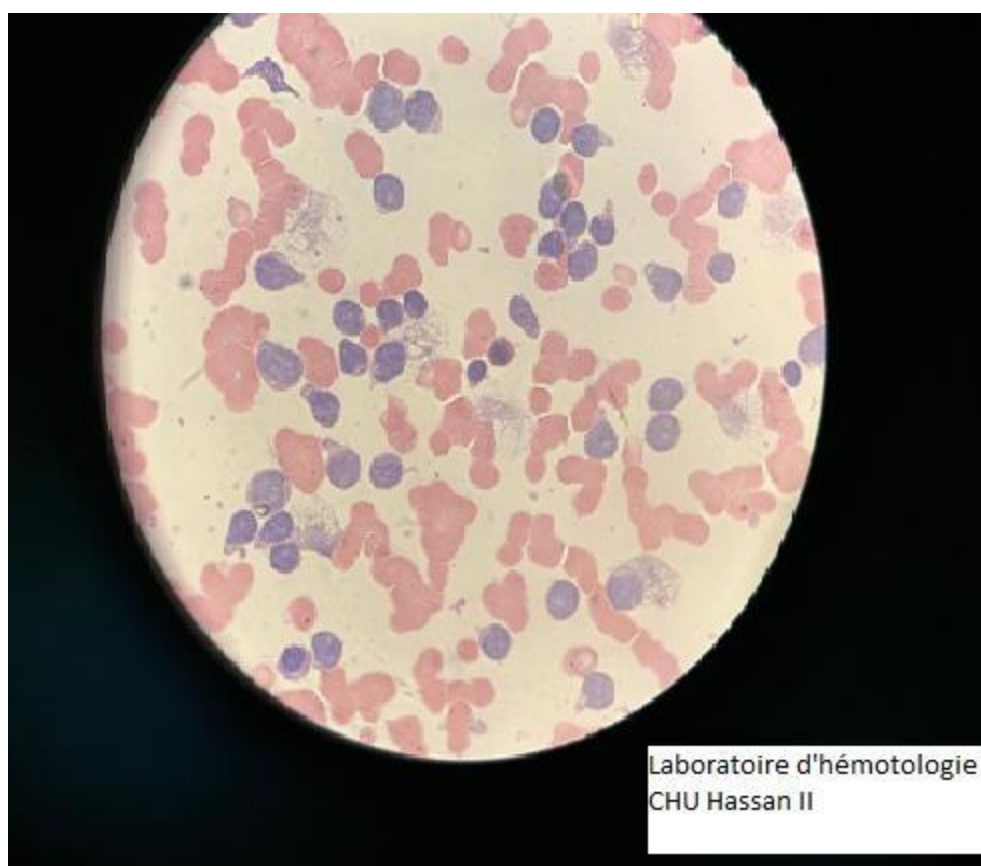


Figure 19 : MPO montrant une coloration cytochimique négative

Les limites de cette classification FAB résident d'une part dans l'impossibilité de classer par la morphologie environ 25 % des LA , 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 [20].

La classification cytologique FAB (french-american-british) n'est plus guère

utilisée seule pour caractériser les LAL [1,2]. La classification actuelle repose sur le phénotype immunologique qui permet d'identifier les LAL de la lignée B et celles de la lignée T, chacune comprenant différents sous-types. (22)

2. Classification immunophénotypique :

On distingue deux grands types immunophénotypique :

- Les LAL T: CD2 (+), CD7 (+), CD3 intra cytoplasmique, autres marqueurs T
- Les LAL B classiques : CD19, DR (+), CD10 (+ -), CD 20 (+-)

NB : une forme particulière : les B matures (LA de type Burkitt avec translocation (8;14).

Ces constatations constituent la base de la classification immunophénotypique de l'EGIL (European Group of Immunological markers for Leukemia), 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 +) [20]. (tableaux XXIII, XXIV).

Tableau 22 – Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes B selon le European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias (EGIL).

[20]

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs
BI	LAL pro B 3–5%	*CD19+ *CD79a+	*TdT+ *CD10– *cIgM – *IgS –
BII	LAL-B commune 60–70%	*CD22+ / (au moins deux des trois marqueurs)	*TdT+ *CD10+ *cIgM– *IgS–
BIII	LAL pré-B 15–20%		*TdT+ *CD10+ *cIgM+ *IgS–
BIV	LAL-B mûre 1–2%		*TdT– *CD10+ *cIgM+ ; *IgS+

TdT: terminal desoxyribonucleotidyl transferase.

cIgM: immoglobuline intra-cytoplasmique

IgS: Immunoglobuline de surface (membranaire).

Cyt/m CD22: CD22 intra-cytoplasmique ou membranaire.

Tableau 23: Classification immunophénotypique des leucémies lymphoïdes T selon le european group for the immunological characterization of leukeamias

(EGIL) [20]

EGIL	Equivalent "physiologique"	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T I	LAL pro T	Ccd3 + CD7 + TdT +	Aucun
T II	LAL pré T 15%		CD2+ CD5+/- CD3- CD1-
T III	LAL-T cortical 15%		CD2+,CD5+,CD4+/-,CD8+/- ,CD1+,CD3-.
T IV	LAL T mûre 15%		TIVa :CD2+,CD5+,CD3+. TCRa/b :CD8+ TIVb: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 intra-cytoplasmique.

3. cytogénétique [24,25,26]

Cette classification est basée sur la détection d'anomalies chromosomiques qui sont de deux types : Des anomalies quantitatives et d'autres qualitatives.

➤ Anomalies quantitative :

LAL 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, elles sont de bon pronostic [25,26].

LAL 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.

LAL pseudohaploïdes : 24–28 Chromosomes. Elles sont très rares, mais ont un très mauvais pronostic.

LAL tétraploïdes : Elles sont très rares (1%), mais de très mauvais pronostic.

➤ Anomalies qualitatives :

LAL- 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.

LAL- 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.

LAL-B avec t(9;22) (q34;q11.2) :

Cette forme est rare chez l'enfant (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 transcrite de fusion (BCR/ABL) est une protéine (p210) identique à celle de la leucémie myéloïde chronique. Dans les autres cas, le transcrite de fusion (BCR/ABL) est une protéine (p190) de plus bas poids moléculaire [27,28].

LAL-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 [28].

LAL 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). 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) [23].

LAL 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 [28]. Cette catégorie, décrite récemment, ne figure pas dans la classification de l'OMS [25,26].

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. Ceci nous conduit à la classification OMS 2008 des leucémies aiguës/ Lymphome lymphoblastique de type B ou T, qui associée aux antécédents cliniques, permet de définir des entités plus précises que la classification classique FAB et d'apporter des éléments pronostiques [15,29].

- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B sans autre spécification.
- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes.

- LAL- B avec t(9;22), (q34;q11.2) ; BCR-ABL1 :
 - o Elle survient chez 3% des enfants et plus de 30% des adultes, elle est toujours de type LALB2.
- LAL- B avec t(11q23) :
- Celle-ci s'observe chez 60% des enfants de moins de 2ans et 10% des adultes, elle est souvent de type LAL B3.
- LAL- B avec t(12 ;21) (p13 ;q22) ; TEL-AML1 (ETV6- RUNX-1) :
- Elle se voit chez 25% des enfants et 3% des adultes, elle est très souvent de type LALB 2.
- LAL avec hyperdiploidie :

Trente pour cent des enfants et 10% des adultes présentent un nombre de chromosomes supérieur à cinquante, c'est souvent une LAL de type B 2.

- LAL avec hypodiploidie : Elle survient chez 5% des enfants et 5% des adultes.
- LAL- B avec t(5 ;14), (q31 ;q32) ; IL3-IGH(rare).
- LAL- B avec t(1 ;19), (q23 ;p13.3) ; TCF3-PBX1. : Elle s'observe chez 5% des enfants et 5% des adultes, elle est souvent de type LAL B3 .
- Leucémie aiguë/Lymphome lymphoblastique T
- Entité provisoire : LAL/ Lymphome à cellules NK (classé actuellement parmi les leucémies aiguës de lignée ambiguë).

N.B : La LAL de type Burkitt (ancienne LAL3-FAB) correspond au lymphome de Burkitt disséminé : elle est incluse parmi les tumeurs à cellules B matures (OMS 2008).

V. Aspects cliniques :

Il n'existe pas de signes spécifiques des LAL. La présentation est variable allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente en milieu spécialisée [58,59].

Les signes cliniques de la LAL résultent de deux conséquences de la maladie : l'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes.

1. Symptômes généraux :

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 sont [60] :

Comme tous leucémies, Les signes généraux sont de règle retrouvés, il s'agit souvent d'altération de l'état général (AEG) perçue comme une sensation de malaise et qui peut comprendre : une asthénie , une anorexie , un amaigrissement , une 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 [60].

Dans la série de M.SYLLA [25], Les principaux symptômes étaient dominés par la fièvre (100%) sur 22 cas. Dans notre étude a été marqué aussi par la prédominance du syndrome infectieux.

2. Symptômes d'insuffisance médullaire :

L'insuffisance médullaire correspond à une insuffisance de production par la MO des éléments sanguins suite à son envahissement par les blastes. Elle se caractérise par un syndrome anémique, un syndrome hémorragique (liée à la thrombopénie) et un syndrome infectieux lié à la neutropénie.

2.1. Syndrome anémique :

L'anémie peut s'exprimer par [61] :

- Une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée.
- Une asthénie importante, assez fréquemment inaugurale.
- Une dyspnée d'effort voire de repos.
- Des vertiges et des palpitations.
- Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

Dans la série de **M.SYLLA** [25] , l'anémie était présente chez tous les patients à 100/100, dans la série de **M.HARIF** [57], Le syndrome anémique était présent chez la plupart des malades (89,74%), dans la série de **A.MASRAR** [35] :95,70% et dans la série **F.TEBBANI** , le syndrome anémique était présent chez 32 enfants c'est-à-dire dans 92 % des cas, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable allant de légère jusqu'à très importante.

2.2. Syndrome infectieux

Le syndrome infectieux est noté dans 50% des cas. Il se manifeste par une fièvre modérée (38.5°C) avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère otorhinolaryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques, otite), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon(pneumonie) ... Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie [63]. Ces infections sont très fréquentes si la

neutropénie est inférieure à 500/mm³. Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, on parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement chimiothérapique [63].

2.3. Syndrome hémorragique

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut-être dû aussi un trouble de la coagulation (CIVD), ce qui met en jeu le pronostic vital. [62] La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses, de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies [62]. Le tableau hémorragique est présent chez environ 50 % des patients porteurs d'une LAL. Il peut menacer la vie lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central [62].



Figure 20: Syndrome hémorragique cutanéomuqueux chez une patiente de notre série atteinte d'une LAL-B.

Tableau 24 : fréquence des signes d'insuffisance médullaire selon les séries

Séries	Sd.anémique	Sd.hémorragique	Sd .infectieux
Série d'A.MASRAR (CASA) [35].	95,5 %	43,5%	34,8%
Série de M.HARIF (MARAKECH) [57]	89.74%	64.1%	75.64%
Série de M.SYLLA (BURKINA FASO) [25].	100%	31,8%	22,7%
Série de L.ROUABAH (ALGERIE)	92%	84%	46%
Série de M.khattab (RABAT) [34]	38,72%	47,28%	65,1%
Notre série :	70%	36%	64%

2.4. Syndrom tumoral [59] :

Le syndrome tumoral est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50% des cas), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique.

➤ Hypertrophie des organes hématopoïétiques:

Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il est plus fréquent dans les LAL que dans les LAM [63]. Il se traduit cliniquement par l'hypertrophie des organes concernés. L'infiltration testiculaire doit être recherchée systématiquement chez tous les garçons porteurs de LA surtout LAL. L'atteinte testiculaire initiale est rare, elle est le plus souvent une forme de rechute, d'où l'intérêt de contrôler assez souvent les testicules de l'enfant atteint de LA même après le début du traitement et même après une rémission complète car cette hypertrophie peut être révélatrice d'une rechute.

En effet, comme dans les méninges, les testicules constituent un sanctuaire

difficilement accessible à la chimiothérapie [63].

➤ **Adénopathies:**

Les adénopathies superficielles (cervicales, inguinales, axillaires...) sont davantage observées dans les LAL, (80 % des cas). Les adénopathies profondes (médiastinales, abdominales responsables de douleur, et individualisable à l'échographie) sont très évocatrices de LAL de type T et peuvent occasionner un syndrome compressif. Les LAL3 s'accompagnent fréquemment d'une masse ganglionnaire abdominale de croissance rapide .Ces ADP sont symétriques, fermes, mobiles, du caractère indolore et de taille modérée.



Figure 21: Adénopathies cervicale révélatrice d'une LAL

➤ **Splénomégalie :**

C'est un élément commun au cours des LAL (75 % des cas), et des LAM (50 %) dans les formes monocytaires. Elle est franchement palpable, parfois très volumineuse atteignant ou dépassant l'ombilic, et de consistance ferme.

➤ **Hépatomégalie :**

Associée peut se rencontrer dans 50 % des LAL [65].

➤ **syndrome de leucostase** [65-67].

Il est surtout l'apanage des LAM. Dans les formes hyper leucocytaires des LAM (en pratique pour des chiffres excédant 100.000/mm³), on peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant principalement dans :

- la circulation cérébrale (céphalées, torpeur pouvant aller jusqu'au coma,

ataxie, troubles visuels avec signes au fond d'œil)

- le poumon (hypoxémie, dyspnée, anomalies radiologiques : opacités diffuses bilatérales).
- le foie (troubles de l'hémostase secondaire à un déficit en facteur de coagulation)

Ces signes sont la traduction de phénomènes thrombotiques (occlusion des artérioles cérébrales et pulmonaires par les agrégats blastiques) ou hémorragiques (en particulier intracérébraux).

Le syndrome de leucostase concerne environ 10 % des patients, aggravé par les transfusions sanguines, et il est très rapidement fatal en l'absence de cytoréduction rapide. La rareté du phénomène de leucostase dans les LAL, même à des taux de lymphoblastes circulants très élevés, s'explique par la plus petite taille, la plus grande déformabilité de ces cellules et l'absence de phénomène d'adhésion entre elles, contrairement à ce qui est observé dans les LAM.

Tableau 25 : Fréquence du syndrome tumoral selon les différentes études

Série	Adénopathie	Hépatomégalie	Splénomégalie
Série de M.HARIF [57].	61%	14%	69%
Série de M.SYLLA [25].	77,2	72,2	81,8%
Série de L.ROUABAH	77%	54%	69%
Série de M.KHATTAB [34].	55,47%	45,69%	71,87%
Série d'A.MASRAR [35].	30,9%	30,9%	37%
Notre série	53%	29%	70%

➤ **Localisations extra hématologiques** [67] :

✓ **Localisation neuroméningée** :

L'atteinte du liquide céphalorachidien (LCR) s'observe plus spécialement dans tous les types de LAL (et à des fréquences extrêmes dans la LAL3), les LAM à composante monocyttaire (LAM4, LAM4 à éosinophiles, LAM5) et de façon générale en cas d'hyperleucocytose.

- **toute atteinte clinique neurologique, quel que soit son type** :

- toute atteinte d'une paire crânienne : paralysie faciale, paralysie oculomotrice (strabisme , diplopie) etc.
- épidurite
- paraparésie ou paraplégie (non la conséquence d'une atteinte osseuse)
- sciatique
- autre signe de localisation

Les localisations de l'œil sont en général associées avec une localisation Méningée. Toutes ses parties peuvent être atteintes : nerf optique, Choroïde ou rétine. Cliniquement, il s'agit fréquemment d'anomalies brusques de la vision. Des infiltrats visibles au fond d'œil peuvent être rencontrés lors des LAL. En cas de thrombopénie, cet examen permet d'observer des hémorragies.

- Dans la série de M.HARIF [57], l'atteinte neurologique était présent chez 3% des cas , alors que dans la série de M.KHATTAB [34] , Des manifestations neurologiques ont été rencontré chez 6 cas parmi les 129 patients étudiés : 3 patients sur 6 avaient des signes de céphalée , 2 sur 6 patients avaient un strabisme ,et un patient avait une paralysie faciale, par contre dans notre série , l'atteinte neurologique était présent chez 3,2% des cas .

- **Soit un envahissement du liquide céphalorachidien (LCR)** :

Défini par l'existence d'au moins 5 éléments/mm³ dans le LCR et la présence de

blastos au cytopspin, par contre dans notre étude, le LCR était acellulaire et normal chez 98,7% des cas

✓ **Les atteintes osseuses [68] :**

C'est un élément relativement fréquent dans les LAL, et beaucoup plus rare dans les LAM. Elles se traduisent par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées. Lorsqu'elles constituent la manifestation inaugurale, ces douleurs sont parfois faussement étiquetées: douleurs de croissance, rhumatisme inflammatoire. Le mécanisme causal inclut une expansion de l'espace intramédullaire ou un envahissement direct du périoste par les cellules leucémiques.

Dans notre série, l'atteinte osseuse était présente chez seulement 6 cas parmi les patients étudiés.



Figure 22 : Une radiographie standard met en évidence des images ostéolytiques au niveau de l'humérus chez un enfant atteint d'une leucémie avec douleur de membre supérieure.

✓ **Atteintes cutanéomuqueuses [67] :**

L'infiltration leucémique de la peau est souvent un signe d'une large dissémination de la maladie, elle est fréquente au cours de la LAM surtout celle du nouveau né atteint de leucémie M4ou M5 pendant les premiers mois de la vie. Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL. La présentation prédominante consiste en des nodules ou des placards violacés multiples, non prurigineux, durs et indolores. l'hypertrophie gingivale est un aspect très fréquent .

✓ **Atteintes gonadiques [67] :**

Elles sont classiquement décrites au cours des LAL de l'enfant. L'atteinte du testicule (hypertrophie indolore) est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire. Il s'agit d'un tableau clinique davantage observé en situation de rechute qu'au diagnostic initial.



Figure 23: localisation testiculaire chez un enfant atteint de LAL [67]

✓ **Autres atteintes :**

D'autres organes peuvent être concernés moins classiquement par le processus leucémique, en particulier :

❖ **Hémorragie sous conjonctivale bilatérale :**

Une LAL peut être suspectée face à des hémorragies sous conjonctivales bilatérales. La fréquence des atteintes rétiniennes au cours des LA varie de 28 à 50%.

❖ **Polyarthrite chronique révélatrice d'une LA :**

Les manifestations rhumatologiques révélatrices de LA sont retrouvées dans environ 4% des cas. Les manifestations ostéo-articulaires révèlent une LAL dans environ 14% des cas chez l'enfant et 4% des cas chez l'adulte. Elles peuvent également révéler une rechute [67].

❖ **Insuffisance rénale :**

L'insuffisance rénale aiguë par hyperphosphorémie a été décrite au cours de lymphosarcomes, de lymphomes de burkitt et de LAL [72]

2.5. Signes cliniques de gravité : [71,72]

Au diagnostic de toute LA, il faut systématiquement rechercher l'existence :

- ✓ d'un tableau infectieux et évaluer sa gravité.
- ✓ de troubles métaboliques liés à un syndrome de lyse tumorale
- ✓ d'un syndrome hémorragique et évaluer sa gravité.

a. Syndrome infectieux :

Il constitue un risque vital immédiat, surtout s'il est dû à un choc septique ou à une pneumopathie initiale, d'où la nécessité de réaliser un bilan microbiologique et radiologique en fonction du site clinique d'infection (hémoculture, ECBU, prélèvements des sites suspects, radiographie thoracique ...) et d'un traitement urgent par des antibiotiques à larges spectres sans attendre le résultat des prélèvements bactériologiques avant l'installation d'un choc septique.

b. Syndrome de lyse tumorale :

Le syndrome de lyse tumoral survient parfois spontanément ou à l'occasion d'une corticothérapie ou d'une chimiothérapie et est parfois révélateur de la LAL. L'importance de la lyse blastique lors du début du traitement est souvent corrélée à l'importance de la masse tumorale initiale.

On retrouve une insuffisance rénale avec hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie. Parfois, l'insuffisance rénale est liée à une infiltration rénale par des cellules leucémiques.

c. Syndrome hémorragique:

Il est surtout fréquent au cours des LAM, M3 et M5 notamment, mais peut s'observer lors du début du traitement des LAL, surtout dans les formes hyperleucocytaires.

d. La forme hyperleucocytaire :

Elle concerne environ 10% des patients, aggravée par les transfusions sanguines, et est très rapidement fatale en l'absence de cytoréduction rapide.

Dans notre série, la forme hyperleucocytaire avec des globules blancs supérieurs à $50000/\text{mm}^3$, est présente chez 28,1% de l'ensemble des malades inclus dans l'étude. Ce qui rejoint les données de la littérature dans lesquelles on retrouve un pourcentage de 33,33% [67].

VI. Explorations biologiques :

La biologie occupe actuellement une place fondamentale dans l'établissement du diagnostic, et le recueil des facteurs pronostiques permettant d'adapter le traitement à la gravité prévisible de la maladie. L'hémogramme, le myélogramme et l'immunophénotypage représentent la clé du diagnostic. L'examen à réaliser en première intention est l'hémogramme associé au frottis sanguin.

1. Examens biologiques à visée diagnostique [73,74].

1.1. l'hémogramme et frottis sanguin :

L'hémogramme permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de la LA, il est demandé en premier lieu devant des signes cliniques faisant suspecter la maladie. Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang et éventuellement le nombre de blastes circulants. Cette analyse retrouve :

- Une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative.
- Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques.
- Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50000/mm³. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000/mm³, il faut craindre une hémorragie cérébro-méningée de pronostic grave.
- Un nombre de leucocytes qui peut être normal (dans 15 à 20 % des cas), diminué (25 % des cas) ou augmenté (dans 50 à 60 % des cas), il existe des formes leucopéniques et des formes hyperleucocytaires.

Dans la littérature, l'hyperleucocytose est présente dans 50 à 60% des cas, une leucopénie peut se voir dans 25% des cas, et un taux de GB normal peut se voir dans 15% à 20% des cas.

Le frottis sanguin, Il est au centre du diagnostic, et afin d'éviter les erreurs

Diagnostiques, la réalisation du frottis ainsi que sa coloration sont essentiels.

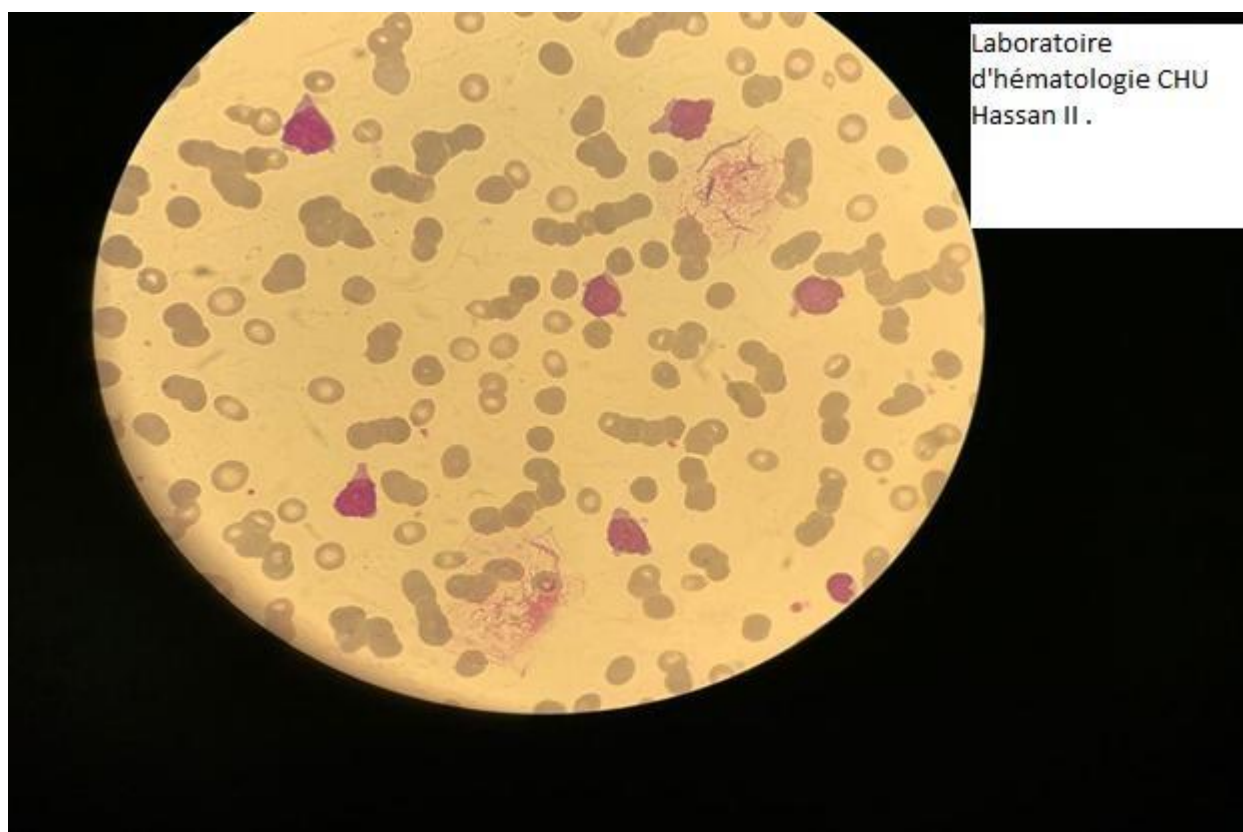
L'examen du frottis comporte le classique décompte des populations leucocytaires, Mais requiert également un balayage attentif de la lame, car les cellules anormales Ne sont pas toujours réparties de façon homogène. Cet examen a pour but la Détection des blastes en se basant sur les aspects cytomorphologique 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.



Laboratoire
d'hématologie CHU
Hassan II .

Figure 24 : un frottis sanguin avec des blastes de taille moyenne à grande , un noyau régulier , rapport nucléo–cytoplasmique élevé , une chromatine nucléolé avec un cytoplasme peu abondant et basophile .

1.2. Biopsie ostéomédullaire [74].

Rarement nécessaire pour le diagnostic, elle est surtout effectuée en cas d'échec de la ponction de la moelle osseuse, ou dans certaines formes dans lesquelles l'os est trop dur et la moelle inaspirable témoignant en général d'une myélofibrose associée (situation rare chez l'enfant).

1.3. L'immunophénotypage : [35 ,37].

Concernant l'immunophénotypage, il est réalisé par cytométrie de flux et apporte des éléments diagnostiques et pronostiques importants. Il permet de déterminer, à l'aide d'anticorps monoclonaux, le type de lignée : lignée B ou T, ainsi que le stade de maturation. Il permet également de chercher l'existence ou non de

marqueurs myéloïdes associés (le CD13, le CD33 et parfois le CD34 un marqueur de progéniteur). Les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intra cytoplasmique de CD79a pour la lignée B et CD3 pour la lignée T.

Les CD4 et CD8 sont absents des LAL-T les plus immatures, peuvent être coexprimés ensuite, et deviennent mutuellement exclusifs dans les LAL-T matures.

Quand au stade de maturation, les marqueurs les plus importants à rechercher sont ceux qui doivent être négatifs. Si leur négativité n'est pas démontrée, la leucémie est inclassable.

La Classification EGIL, permet de définir les LAL (B ET T):

Tableau 26 : Classification EGIL des LAL B.

LAL de type B	Ag de la lignée CD19, CD22(s/c), Cd79a	CD10	C μ	slg
B-I (pro-B)	+	-	-	-
B-II(common ALL)	+	+	-	-
B-III(Pre-B)	+	+/-	+	-
B-IV(Mature B)	+	+/-	+/-	+

Tableau 27 : Classification EGIL des LAL T [36].

LAL de type T	cCd3, CD7	CD2, CD5, CD4et ou CD8	CD1a	sCd3
T-I (pro-T)	+	-	-	-
T-II (pré-T)	+	+	-	-
T-III (thymocytes corticaux)	+	+	+	+/-
T-IV (MatureT)	+	+(CD4+ ou CD8+)	-	+

Selon la classification EGIL des leucémies, la série de **A.MASRAR**, les LAL-T représentent 15% et les LAL-B pour 44% , tandis que pour la série de M.KHATTAB, les LAL type B représentent $\frac{3}{4}$ des cas de cette série . pour la série de M.HARIF les LAL-T ont représenté 23.08 % et 47.43 % pour les LAL de type B , Comparativement à notre série , 21,79% des LAL-T et 78,21% des LAL-B.

Dans la littérature, le phénotype B constitue 70% à 80 % des LAL et le phénotype T constitue 15%. A Rabat, au centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (CHOP), la LAL B est présente dans 75% des cas, alors que la LAL T est présente dans 21% des cas.

1.4. Cytogénétique :

La cytogénétique est devenue un élément indispensable pour identifier certains sous- groupes afin d'établir un pronostic. Cette technique permet l'observation des anomalies dans 50 à 60% des cas. Elle permet le classement OMS 2008.

L'étude génétique fait appel au caryotype recherchant les anomalies de nombre et de structures des chromosomes et aussi aux techniques de biologie moléculaire plus

sensibles dans la mise en évidence des gènes de fusion. Ces anomalies retrouvées influent sur la nature du traitement et conditionnent le pronostic de la maladie.

Dans la LAL, l'hyperdiploïdie (> 50 chromosomes ou index DNA >1.16) est retrouvée dans 25% des cas de phénotype pré-B. Elle est associée à un bon pronostic.

Le gène de fusion TEL/AML1 [t(12 ;21)] est également retrouvé chez 25% des patients et est également associé à une bonne réponse au traitement, avec plus de 80% de survie sans événement à 8 ans.

Les anomalies du gène MLL sont retrouvées surtout chez le nourrisson de moins d'un an (80%) et sont porteurs d'un mauvais pronostic [77].

La translocation t(9 ;22) donnant lieu au gène de fusion BCR/ABL est retrouvée dans près de 3% des LAL de l'enfant. Elle est beaucoup plus fréquente chez l'adulte et elle est de même associée à une mauvaise réponse au traitement même chez un enfant ou adulte avec hyperdiploïdie.

Dans les LAL3, on retrouve les translocations des gènes d'immunoglobulines qu'on retrouve dans le lymphome de Burkitt. Dans les LAL-T : Les locis des gènes du TCR sont souvent impliqués : delta en 14q11, gamma en 7p14, bêta en 7q35 ; ils sont transloqués avec divers partenaires (TAL1 ou RBTN 1 ou 2 = rhombotine).

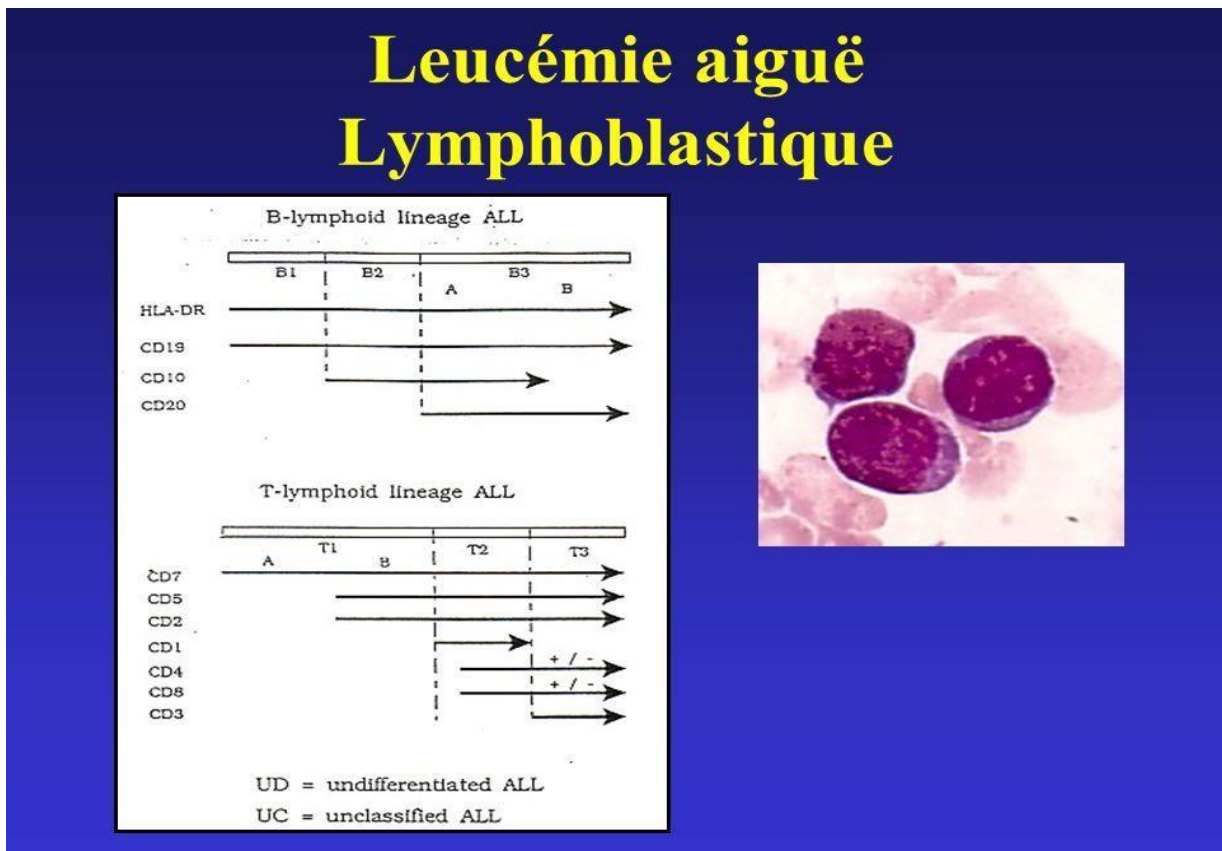


Figure 25 : la cytogénétique de la leucémie aiguë lymphoblastique [97].

1.5. Génétique moléculaire et DNA microarrays [79] :

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 pronostic et d'effectuer le suivi de la maladie résiduelle après le traitement. L'utilisation de la biologie moléculaire à une place très importante dans le diagnostic des LAL. La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est principalement utilisée. Sa sensibilité est très élevée et cela permet d'évaluer le pronostic de chaque malade. En effet, 40% des LAL .Présentent des translocations induisant des fusions de gènes qui induisent l'apparition de protéines anormales. (Figure 9) Leur mise en évidence permet de déterminer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée [79].

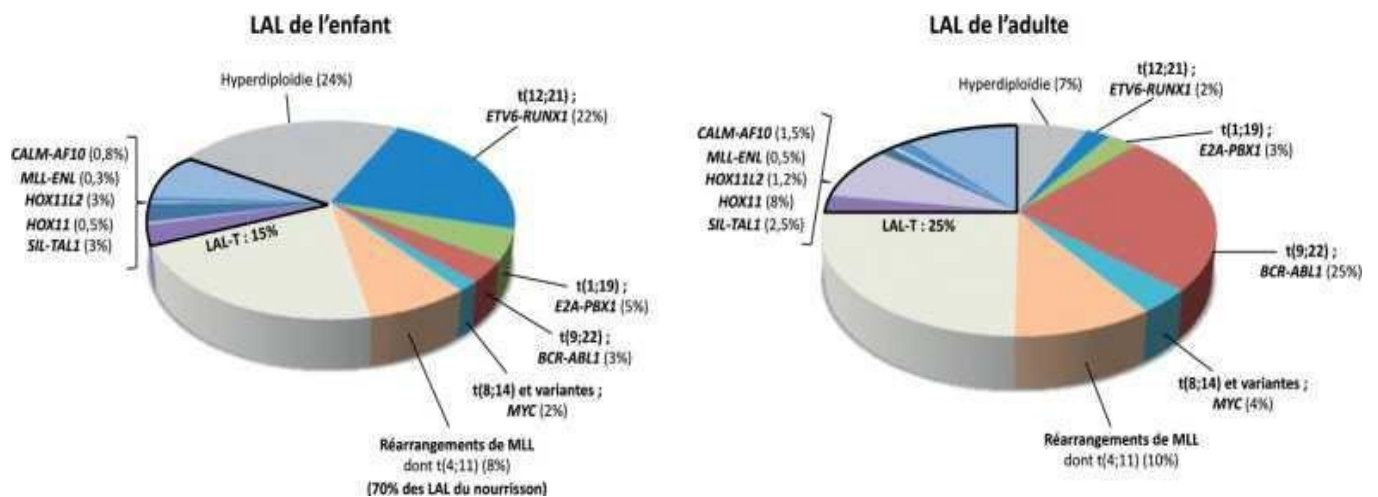


Figure 26 : Les anomalies moléculaires fréquemment retrouvées dans les LAL [79]

Les anomalies génétiques permettent de déterminer le pronostic de la maladie.

Une fusion BCRABL, un réarrangement MLL, une délétion du gène IKZF1 sont associées à un très mauvais pronostic. Si ces anomalies sont détectées, le traitement sera orienté vers une intensification plus précoce du traitement et une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sera envisagée dès la première rémission complète [79]. Les techniques de biologie moléculaire ont également un intérêt très important dans l'évaluation de la réponse de la LAL au traitement. En effet, des anomalies moléculaires acquises ou des réarrangements spécifiques constituent des marqueurs qui seront étroitement surveillés pour évaluer la décroissance de la population tumorale afin d'évaluer le suivi de la maladie résiduelle. Cela permet également de prédire une rechute avant même les signes cliniques, ce qui permet d'intensifier le traitement avant que la rechute survienne [79].

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes dans les LAL sont la translocation t(12;21), la translocation t(1;19), le réarrangement du gène MLL ainsi que la fusion du gène BCR-Abl.

➤ LAL avec t (9 ; 22) (q24 ; q11) fusion BCR-ABL

Il s'agit de l'anomalie cytogénétique la plus fréquente (30% des LAL-B de l'adulte et 3% chez l'enfant) [79]. La fusion des gènes BCR et ABL entraîne l'apparition du chromosome Philadelphie qui est très important de détecter car sa présence conditionne le protocole thérapeutique. (figure 10 et 11) Ce groupe de LAL bénéficie d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), enzyme qui inhibe l'activité de la protéine issue du gène de fusion BCR-ABL. L'association d'un ITK aux chimiothérapies permet d'obtenir une rémission complète dans 90% des cas. Cependant une allogreffe de CSH est proposée dès que possible.

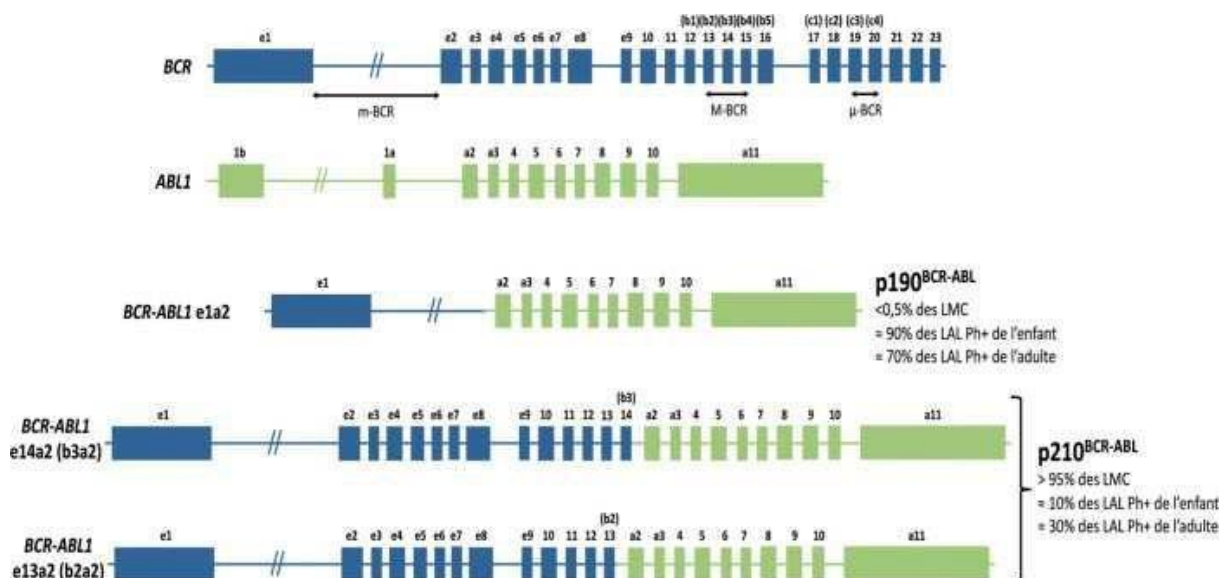


Figure 27 : Structure des gènes BCR-ABL avec les gènes de fusion impliqués [79].

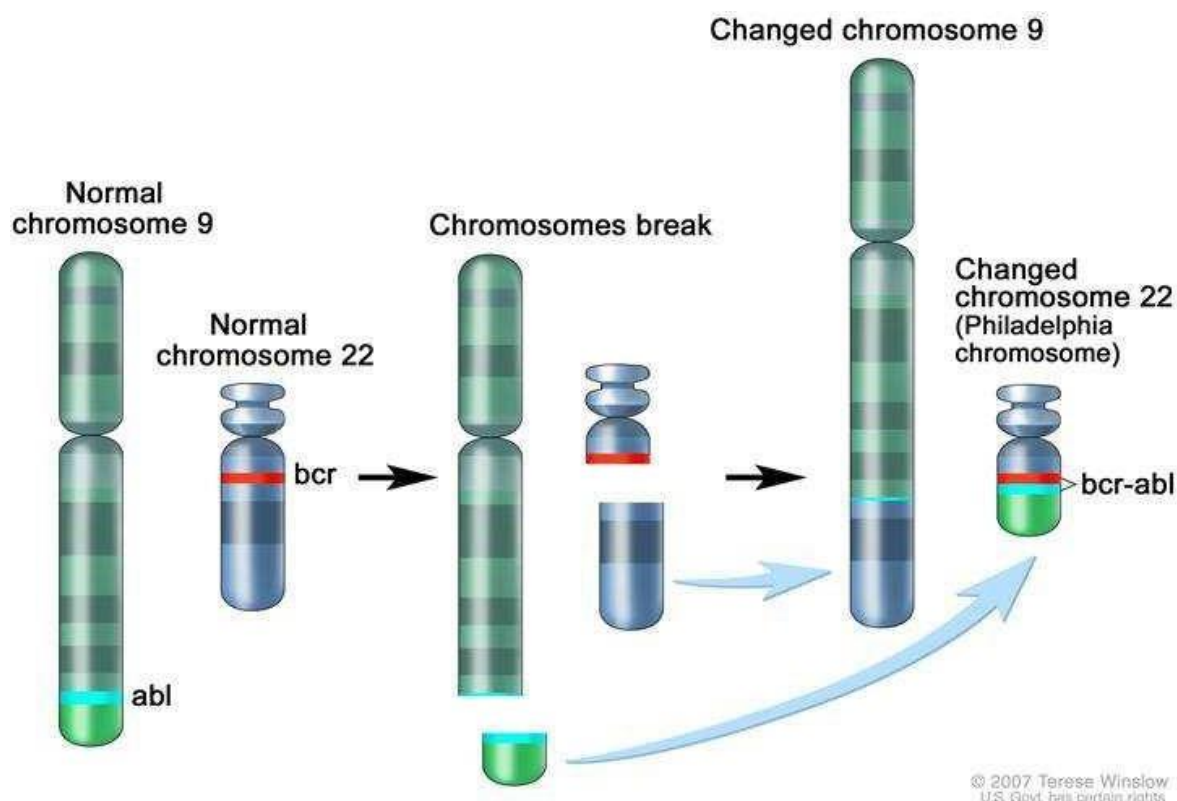


Figure 28: translocation entre les chromosomes 9 et 22 entraînant l'apparition du chromosome Philadelphie [79].

➤ LAL-B avec t (12 ; 21) (p13 ; q22) ETV6-RUNX1

Cette anomalie est présente dans 25% des LAL-B de l'enfant. Cette anomalie est indétectable par les techniques de cytogénétique conventionnelle mais elle est détectable grâce à la biologie moléculaire ou grâce aux techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH). (figure 12)

Cette anomalie résulte de la fusion de deux gènes ETV6 et RUNX1 qui codent des facteurs de transcription permettant l'hématopoïèse normale. Cette fusion entraîne une hématopoïèse pathologique. Les LAL-B associées à cette translocation présente un pronostic favorable avec une survie à 5 ans de 85% et un taux de rémission complète supérieur à 90%.

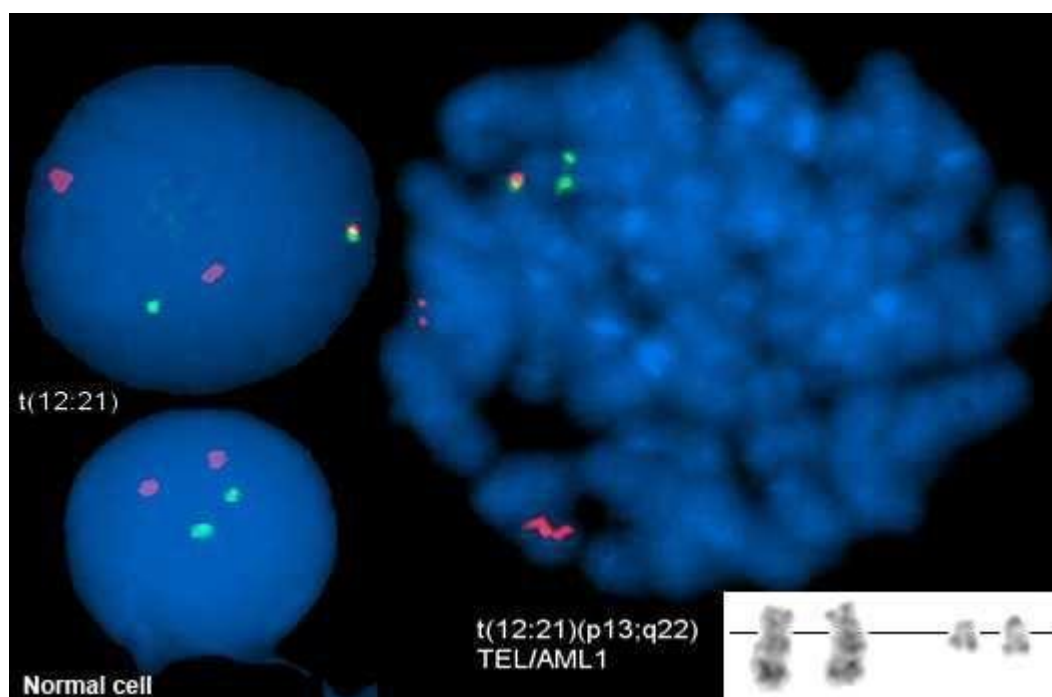


Figure 29 : image obtenue par la technique de FISH montrant la translocation t (12;21) (p13;q22) [80].

➤ **LAL-B avec t (1 ; 19) (q22 ; p13.3) E2A-PBX1**

Cette anomalie ne représente que 5% des LAL-B de l'enfant et entraîne une protéine de fusion E2A-PBX1. Initialement, le pronostic de cette LAL-B était mauvais mais depuis mis en place de l'intensification, ce caractère péjoratif semble supprimé [79]

➤ **LAL-B avec réarrangement du gène MLL**

Cette translocation représente 3 à 10% des LAL-B de l'adulte et 2 à 8 % des LAL-B de l'enfant et 70% des LAL-B du nourrisson. (79) Ce réarrangement est de mauvais pronostic avec un envahissement fréquent du SNC. La survie à 5 ans est inférieure à 30%. Cette translocation implique le gène 11q23 (gène MLL) situé sur le chromosome 11 et le gène 4q21 situé sur le chromosome 4. Le gène de fusion produit entraîne la formation d'une cellule B immature présentant comme antigène de surface le CD19 [79].

➤ **Autres anomalies des LAL-B**

Les LAL-B avec la translocation t (5 ; 14) (q31 ; q32) est assez rare (1% des LAL). Ces LAL présentant cette anomalie sont caractérisée par une hyperéosinophilie. En effet, la mutation t (5 ; 14) entraîne une hyperproduction d'interleukine 3 (IL3) qui est une cytokine qui entraîne une hyperéosinophilie [79]

Une autre translocation plus rare peut également être retrouvée, la t (15 ; 19) (q22 ; q13.3). Ces LAL-B sont en général caractérisée par une hypercalcémie sévère et un pronostic très péjoratif.

✓ **Maladie résiduelle [79]**

La maladie résiduelle minime (MRD) est de plus en plus utilisée dans le domaine de l'onco-hématologie. Sa mesure par cytométrie en flux ou biologie moléculaire a notamment une place grandissante dans la LAL avec l'amélioration importante des résultats des traitements ces dernières années. Du fait du bénéfice en survies sans progression et globale apporté par l'obtention d'une maladie résiduelle minime indétectable, sa mesure en post-thérapeutique est recommandée comme marqueur de substitution pour l'enregistrement des médicaments cytotoxiques. Cet effet est indépendant du traitement préalablement reçu et pose la question de mesures séquentielles de la maladie résiduelle minime en cours de traitement pour envisager un arrêt précoce en cas de réponse profonde, mais aussi de la poursuite des traitements jusqu'à obtention d'une maladie résiduelle minime indétectable (en passant par des schémas associant traitements d'induction puis de maintenance). De plus, un suivi de maladie résiduelle minime en post-thérapeutique pourrait aider à proposer des traitements préemptifs de la rechute. Des facteurs tels que la cinétique de croissance de la maladie résiduelle minime ou la lymphopénie CD4 post-thérapeutique permettent d'améliorer la prédiction de la survie sans progression des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique. Les inhibiteurs

de la voie du BCR n'induisent quant à eux pas de maladie résiduelle minime indétectable, mais leur association à des traitements cytotoxiques type immunochimiothérapie permet d'augmenter la proportion de patients obtenant une réponse profonde. Les inhibiteurs de BCL2 permettent l'obtention de maladie résiduelle minime indétectable chez beaucoup de patients y compris en rechute, ce qui donne à la maladie résiduelle minime une place centrale dans l'évaluation des traitements actuellement à l'étude.

Utilisation des marqueurs de malignité ou de clonalité pour l'étude de la cinétique de décroissance des cellules tumorales et la recherche de la persistance infra-cytologique de cellules malignes à des périodes définies du traitement.

Les marqueurs de malignité: permettent de rechercher en routine des 5 principaux transcripts de fusion = informativité #35% des pts. Les marqueurs de clonalité: étude par PCR des points de jonction spécifique à chaque clone, dans les régions impliquées dans les réarrangements des gènes codant pour les chaînes lourdes des Ig (lignée B) ou les chaînes gamma et delta du TCR (lignée T). Ils permettent

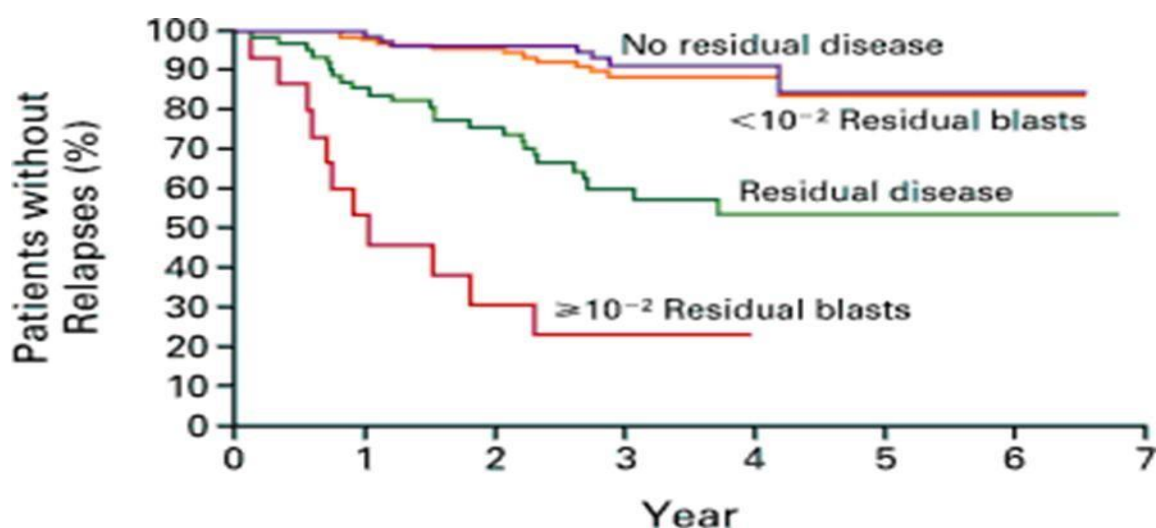


Figure 30: les valeurs seuils de la maladie résiduelle :

CAVé H NEJM1998

(DES pédiatrie Clermont Ferrand)

2. Bilan de confirmation diagnostique :

2.1. Myélogramme :

Examen clé du diagnostic, le myélogramme ou examen cytologique de la moelle est l'étude d'un frottis de cellules de la moelle osseuse étalée sur une lame de verre et obtenue par ponction iliaque de cette moelle osseuse à l'aide d'un trocart.

Il permet l'étude morphologique indispensable au diagnostic et au suivi des hémopathies. L'aspiration de moelle permet, en outre, d'effectuer d'autres examens spécialisés comme l'étude immunophénotypique et cytogénétique, la culture de progéniteurs médullaires ou l'analyse microbiologique [80].

*** Confection du frottis :**

Le contenu de la seringue de ponction est déposé délicatement sur les lames (une goutte par lame) par mouvement du piston. Les frottis doivent être nombreux pour permettre, si nécessaire, la réalisation de techniques cytochimiques ou immunocytochimiques dans le cadre des leucémies ou des syndromes myélo- et lymphoprolifératifs.

- Le produit recueilli est étalé avec un étaleur rodé comme un frottis sanguin.
- L'étalement est séché à l'air par agitation, les lames sont identifiées.
- Un prélèvement correct doit être fin (couche monocellulaire).
- Il est possible de colorer de façon rapide l'un des frottis pour apprécier la qualité du prélèvement (richesse en cellules nucléées, en graisse et en grains de moelle, évaluée à un grossissement $\times 100$). [80]

Le biologiste effectue sur plusieurs lames de moelle une coloration au May-Grünwald-Giemsa (coloration très nuancée des cellules mettant particulièrement bien en évidence le caractère basique ou acide des cytoplasmes et des granulations) et éventuellement des colorations cytochimiques sur les autres [81].

*** Etude morphologique des frottis médullaires :**

Dans notre série, la moelle était riche chez 96 cas et pauvre dans 24 des cas

Nos résultats sont superposables à ceux de la littérature, en effet, le myélogramme est souvent riche dans 81 à 95% et montre une infiltration médullaire souvent massive par des blastes et le pourcentage de cellules blastiques de la moelle osseuse requis pour le diagnostic de la leucémie aiguë a été traditionnellement fixé arbitrairement à 30% ou plus.

Cependant, les systèmes de classification plus récemment proposées ont réduit ce pourcentage à 20% pour de nombreux types de leucémies [82-84].

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

- Les LA lymphoblastiques : blastes de tailles petites ou moyennes noyau à chromatine souvent dense et homogène et peu ou pas nucléole et cytoplasme peu abondant et non granuleux.

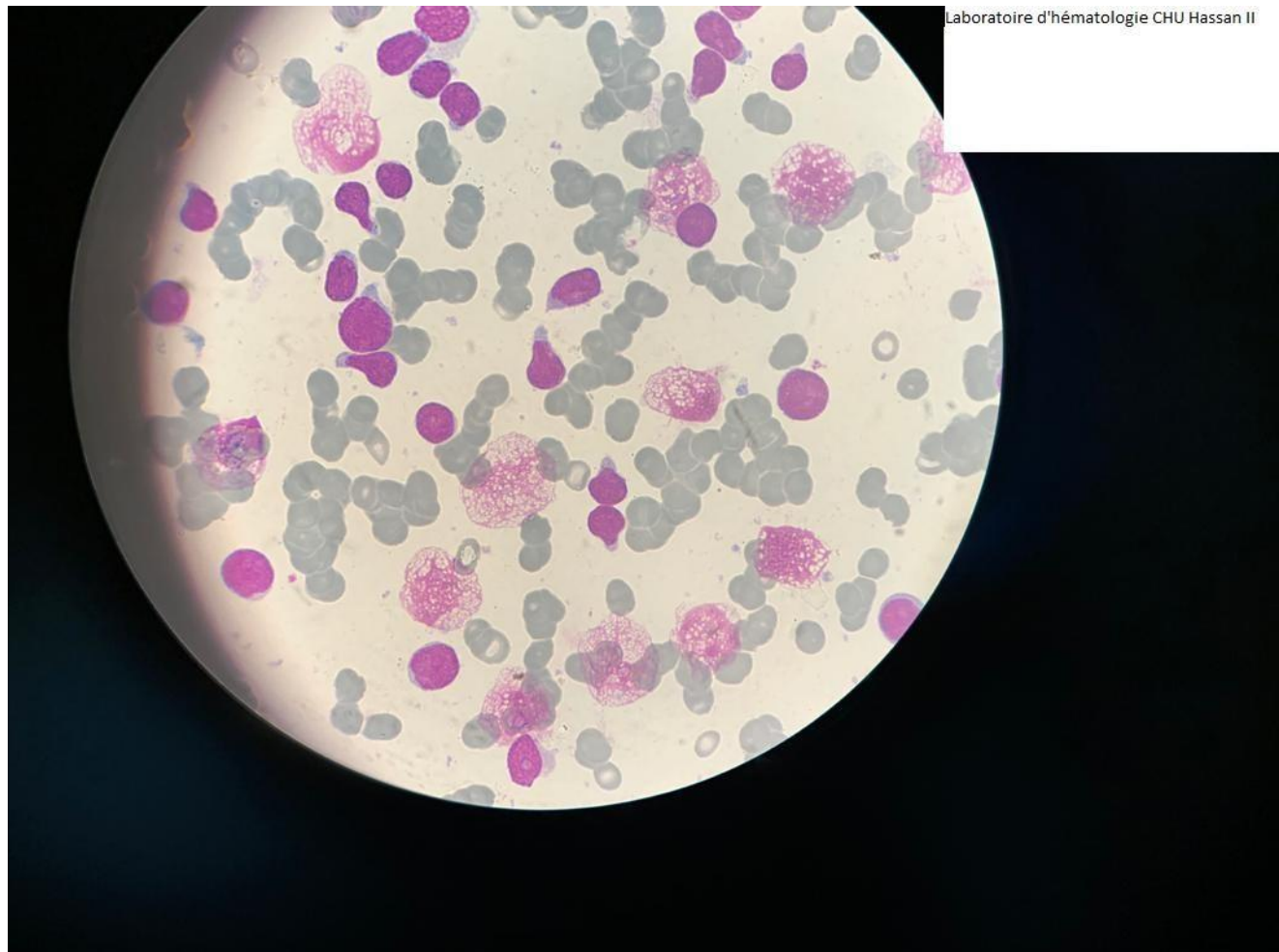


Figure 31 : un frottis médullaire met en évidence une MO infiltré massivement par des blastes d'allure indifférencié, avec un cytoplasme peu abondant , un noyau régulier , un rapport nucléo-cytoplasmique élevé avec une chromatine nucléolé

3. Le bilan d'extension[86,87] :

3.1. L'étude du liquide céphalorachidien:

Elle est pratiquée systématiquement , et permet de chercher la présence de cellules blastiques au niveau du liquide céphalorachidien, témoignant d'une atteinte neuroméningée de mauvais pronostic, elle permet aussi de faire l'injection intrathécale de cytostatique.

L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques, dont le dosage de la protéinorachie (majorée en cas d'atteinte spécifique), et de la glycorachie. La cytocentrifugation permet de sensibiliser la recherche des cellules malignes dans le LCR.

Il est théoriquement conseillé d'effectuer la ponction lombaire après la disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie, la 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].

Dans la série, de L.ROUABAH et M.KHATTAB [34] , la ponction lombaire était normal avec un LCR d'aspect clair , ne présentant aucune anomalie, certes, un seul cas de PL était anormal dans l'échantillon de M.KHATTAB [34]avec un LCR trouble : cela signifie l'envahissement blastique des méninges , tandis que notre série , la PL était normal chez tous les patients étudiés .

3.2. La radiographie thoracique:

Elle est obligatoire pour déceler un élargissement médiastinal, présent chez 70% des patients atteints de LAL-T, des signes de leucostase en cas de forte hyperleucocytose, des images évoquant une infection.

La radiographie de thorax est normale chez 76,92% des cas. Elle est anormale chez 20,52%, montrant des cas d'élargissement médiastinal, de pneumopathies et de pleurésies. Dans la série de L.ROUABAH, la radio thoracique a été normale dans 84% des cas. Dans notre série, la radiographie thoracique est revenue normale dans 85,89% des cas.

3.3. Le radiographie du squelette:

Demandées devant toutes douleurs osseuses de l'enfant. Elles objectivent des signes évocateurs «Les bandes claires métaphysaires».

3.4. L'échographie abdominale:

Réalisée à la recherche d'adénopathies profondes ou des épanchements intra-abdominaux ou pour confirmer la présence d'une hépatosplénomégalie qui n'est pas franche à l'examen clinique.

Tableau 28: résultats d'échographie abdominale selon certaines études.

Séries	HMG	SMG	ADP
L.ROUABAH	23%	45 %	39%
M.HARIF [57]	53.84%	55%	61.53%
Notre série	54,1%	55%	61%

4. Le bilan de retentissement: [87]

4.1. Le bilan d'hémostase:

Doit être fait de façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours de certains types de leucémies: les LAL, les LAM4 et les LAM5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3. Il comporte : Le taux de prothrombine, le dosage des facteurs II, V, VII et X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et des produits de dégradation du fibrinogène (PDF). La CIVD se caractérise par une baisse de fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de coagulation et la présence de complexes solubles. Ce bilan était normal dans 96,16% et perturbé chez 3.84 % des cas présents dans la série de M.HARIF .

4.2. Le bilan hydro-électrolytique :

A la recherche de toute anomalie métabolique devant être corrigée avant le début du traitement, il comporte :

- L'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques.
- Une hypo ou hyperkaliémie, pouvant également entraîner une insuffisance rénale.
- La calcémie: Souvent diminuée due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes.
- Deux patients présentaient une insuffisance rénale (2,56%) dans la série de M.HARIF .
- Dans notre étude , 4 patients ont eu une insuffisance rénale .

4.3. Le bilan microbiologique :

Il s'agit du bilan infectieux d'un patient neutropénique ou qui doit être considéré comme tel (polynucléaires neutrophiles parfois non fonctionnels)

- En cas de fièvre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) :
 - Hémocultures.
 - ECBU.
 - Coprocultures.
 - Prélèvements de gorge.
- Ces prélèvements ne doivent pas retarder la mise sous antibiotiques .

4.4. Ionogramme :

Une prolifération tumorale peut entraîner des complications métaboliques à cause de la lyse cellulaire occasionnée par la croissance de la tumeur. Les complications métaboliques observées peuvent être une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie et une hyperphosphorémie. Une perturbation du bilan hépatique et métabolique est souvent le signe d'une prolifération tumorale.

Il est perturbé chez treize patients (16,66%) dans la série de M.HARIF, Trois cas d'hyperkaliémie, six cas associant hypokaliémie et hyponatrémie et quatre cas d'hypocalcémie sont répertoriés. Un syndrome de lyse est retrouvé chez six malades. Dans notre série, le syndrome de lyse a été observé chez quarante-trois malades .

VII. Diagnostic différentiel [89]

Le diagnostic de LA est en général facile pour un couple clinicien /biologiste compétent. Nous citerons néanmoins les diagnostics différentiels énumérés classiquement dans les ouvrages d'hématologie. Lorsque le tableau associe au premier plan adénopathies, splénomégalie, asthénie, fièvre associées ou non à des anomalies de la formule sanguine, il faut distinguer les infections virales type mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr) ou cytomégalovirose d'une LAL, une maladie de Still et savoir reconnaître une leishmaniose viscérale. En cas d'hépatosplénomégalie et d'hyperleucocytose, les données de l'hémogramme permettent d'éliminer les syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs chroniques. Lorsque ce syndrome tumoral est isolé, il ne doit pas être confondu avec une pathologie métabolique (maladie de Gaucher). Les LA à tableau pancytopénique doivent être différenciées des aplasies médullaires. Le cytologiste averti distingue aisément les métastases médullaires de tumeurs solides (neuroblastome en particulier) d'une LAL. Le syndrome myéloprolifératif néonatal transitoire des trisomiques 21 (réaction leucémoïde) régresse spontanément en quelques semaines ou mois, mais peut déboucher rarement sur une authentique LAM [23, 27]. Enfin, certains lymphomes malins, en particulier lymphoblastiques ou de type Burkitt avec atteinte médullaire, peuvent être impossibles à distinguer de leurs équivalents leucémiques

1. Les hyperlymphocytoses infectieuses :

Les hyperlymphocytoses infectieuses qui peuvent être des diagnostics différentiels de la LAL sont la coqueluche et la lymphocytose infectieuse (maladie de Carl Smith), mais dans ce cas, le tableau clinique est généralement évocateur. Une hyperleucocytose parfois jusqu'à $60000/\text{mm}^3$ est notée mais sans anémie, ni thrombopénie (souvent thrombocytose modérée). L'hyperlymphocytose est constituée

d'éléments matures au noyau parfois irrégulier ou encoché.

2. Les syndromes mononucléosiques :

Notamment la mononucléose infectieuse de l'adolescent. Dans la grande majorité des cas, la numération globulaire est beaucoup moins perturbée que dans les LAL, mais le tableau clinique, parfois bruyant, peu être inquiétant. Cependant, l'hyperleucocytose est souvent modérée, les formes supérieures à 50000/mm³ sont rares, l'anémie et la thrombopénie sont rares aussi. Habituellement la grande hétérogénéité de taille, de forme, de basophilie cytoplasmique et de rapport N/C des lymphocytes stimulés sont déterminants pour la discrimination morphologique.

2.1. Les hémotogonies dans la moelle:

Ce sont des cellules de petite taille, au rapport N/C élevé, exclusivement médullaire, pouvant être retrouvées en nombre élevé (jusqu'à plus de 50%) dans les myélogrammes, surtout chez les enfants dans diverses situations : régénération post chimiothérapie ou post greffe, cytopénies non immunes ou immunes (Purpura thrombopénique auto-immun), tumeurs solides, Sida... Sa morphologie est hétérogène allant du lymphoblaste au lymphocyte dépourvu de cytoplasme. La cytométrie de flux permet dans les cas limites de bien les différencier des lymphoblastes tumoraux, notamment par un profil phénotypique non homogène, une expression plus faible du CD10 et un continuum de cellules dépourvus de CD34 exprimant le CD20 et une IgS.

2.2. Localisation métastatique médullaire de tumeurs à petites cellules

Les tumeurs malignes de l'enfant sont essentiellement des tumeurs à petites cellules rondes : neuroectodermiques (neuroblastome, rhabdomyosarcome) ou épithéliales comme les néphroblastomes et les rétinoblastomes. Les cellules ressemblent parfois à des lymphoblastes, mais on retrouve très souvent des aspects pseudosyncytiaux et de nombreuses cellules en lyse, Certaines cellules de rhabdomyosarcome ont une morphologie proche du LNH de Burkitt.

2.3. La leucémie à plasmocytes :

C'est une affection rare, le diagnostic repose sur la présence d'une plasmocytose sanguine $> 2.10^9$ /L. La morphologie parfois blastique de quelques uns des plasmocytes sanguins peut prêter à confusion avec une LAL, mais le tableau clinique est différent surtout que c'est une maladie de l'adulte.

VIII. Facteurs pronostiques :

L'analyse clinique, biologique, cytologique, immunologique, cytologique et moléculaire a permis de définir des facteurs pronostiques des LAL de l'enfant . L'intérêt de la détermination des facteurs pronostiques est de permettre une désescalade thérapeutique pour le groupe favorable, et une intensification précoce pour le groupe le plus défavorable. Ces facteurs peuvent être classés selon qu'ils soient liés à l'hôte, à la maladie ou à la réponse initiale au traitement .

1. Facteurs liés à l'hôte :

1.1. L'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 de 1an, particulièrement avant 6 mois ont un pronostic très péjoratif.

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 [42,43].

1.2. Le 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].

2. Facteurs liés à la maladie :

2.1. Leucocytose :

L'hyperleucocytose initiale supérieure à 100000/mm³ est toujours considérée comme facteur de mauvais pronostic. Par contre une leucocytose basse est favorable.

En se basant sur la leucocytose initiale et l'âge, deux groupes de risque ont été définis selon la définition du National Cancer Institute Américain :

- Un groupe de risque standard : pour les enfants de 1 à 9 ans et présentant des leucocytes inférieurs à 50000/mm³.
- Un groupe de risque élevé pour les enfants âgés de plus de 10 ans ou de moins de 1 an ou ayant une leucocytose supérieure à 50000/mm³.
(2, 45)

2.2. Atteinte du système nerveux central (SNC) :

L'atteinte du SNC est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, elle classe les malades directement dans le groupe pronostic à risque élevé.

2.3. Immunophénotypage :

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 [46–48].

Les LAL T surviennent plus volontiers chez des enfants plus âgés et sont plus souvent hyperleucocytaires [36].

2.4. Cytogénétique :

Les anomalies du caryotype ont une valeur pronostic certaine avec notamment un mauvais pronostic de l'hypoploïdie profonde, des formes avec translocations t(9;22) ou t(4;11) (14,43), et au contraire un pronostic très favorable des formes avec hyperdiploïdie supérieure à 50 chromosomes [49,50].

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 [51].

3. Groupes pronostiques : [2]

Tableau 29 : Critères pour la classification des LAL selon les groupes pronostiques

Critères au diagnostique	Risque standard	Risque élevé
Age	>1an et <10 ans	< 1 an ou \geq 10 ans
GB	<50000/mm ³	\geq 50000/mm ³
Immunophénotypage	Lignée B	Lignée T
cytogénétique	Trisomies 4 et 10	t (4;11), t (9;22)

Groupe Risque Standard : Les quatre critères doivent être réunis. Cependant les patients initialement classés dans le groupe risque standard, mais corticorésistants (Blastes périphériques \geq 1000/mm³ à J8 de l'induction) et/ou chimiorésistants (Blastes médullaires \geq 25% à J21 de l'induction) et les patients non mis en rémission complète en fin d'induction passent dans le groupe risque élevé.

Groupe Risque Elevé : Un seul critère est suffisant.

En pratique, il n'y a pas de définition commune de ces facteurs dont l'appréciation varie selon les protocoles. Beaucoup d'entre eux ne sont pas indépendants et l'analyse de leur valeur pronostique doit être prudente [218]. L'ajustement sur l'âge et le nombre de GB effacent, par exemple, la valeur pronostique de nombreux facteurs [28]. Le calcul d'un « risk factor », à partir d'un algorithme qui ne tient compte que de la taille du foie et de la rate et du nombre de GB initiaux a été choisi par le groupe Berlin–Francfort–Münster (BFM) pour faciliter la définition des groupes pronostiques [205]. Cet indice a été validé et repris par d'autres protocoles. Il ne repose néanmoins que sur des critères cliniques. Enfin, on retiendra que certains

facteurs, historiquement significatifs, sont « gommés » par l'intensité actuelle des traitements. Pour le caryotype, par exemple, la seule anomalie qui conserverait une valeur pronostique serait, pour certains, le Ph1 [79].

Au total, parmi les facteurs pronostiques classiques, les 3 plus importants restent l'âge, la leucocytose et le caryotype, surtout en cas d'anomalie très péjorative.

Un autre facteur pronostique majeur est la réponse au traitement. La rapidité de mise en RC avait été reconnue comme pronostique dès 1973 [109].

Dans les études du Children Cancer Study Group (CCSG), la moelle de J7 ou de J14 est un critère pronostique de survie sans rechute retrouvé en analyse multivariée. Elle est, en particulier, prédictive pour les rechutes tardives alors que la plupart des facteurs pronostiques, en dehors du sexe et de l'âge, perdent leur signification après 2 ans de RC [148]. Le BFM étudie la corticosensibilité initiale ; le critère retenu est le nombre de blastes circulants au J8 après 7 jours de corticothérapie isolée. Les formes dites corticorésistantes, avec plus de 1 000 blastes/mm³, se recrutent essentiellement dans le groupe de haut risque et ont un très mauvais pronostic : la survie sans événement est de 38% versus 83% selon la corticosensibilité [205]. La sensibilité in vitro des cellules leucémiques, au diagnostic, aux principales chimiothérapies, serait également très pronostique [249]. Enfin, l'étude séquentielle de la MRD permet d'objectiver la « qualité » de la réponse tardive au traitement. Dans une étude concernant des enfants atteints de LAL de la lignée B, et où la maladie résiduelle était quantifiée en fin d'induction (à J28), la survie sans rechute estimée était de 32% versus 62% selon que le nombre de cellules leucémiques représentait plus ou moins de 0,6% des lymphocytes B [251]. La MRD pourrait ainsi constituer un facteur pronostique « secondaire » conduisant à intensifier le traitement des enfants ayant un risque élevé des rechutes .

IX. 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.

1. But de traitement :

Le but du traitement des LA est :

- ✓ D'obtenir la rémission complète (RC) qui est la disparition de tous les signes cliniques et biologiques (cytogénétique) de LA, c'est le rôle du traitement d'induction.
- ✓ De maintenir la RC pour la transformer en guérison ; c'est le rôle des traitements de consolidation et /ou d'entretien.
- ✓ D'éviter les complications et les rechutes.
- ✓ D'améliorer le confort de vie et prolonger la survie des patients.

2. Prévention et traitement des complications

2.1. Bilan pré-thérapeutique :

➤ Le bilan hématologique

- Un phénotypage érythrocytaire complet est indispensable chez un enfant candidat à de multiples transfusions, de même que la recherche régulière d'agglutinines irrégulières.
- Un groupage HLA est important compte tenu des besoins transfusionnels plaquettaires prévisibles et de l'éventualité d'une greffe de moelle ultérieure
- Un bilan d'hémostase complet à la recherche de signes de fibrinolyse ou de CIVD (Fibrinogène, PDF, facteur V)

➤ Le bilan biochimique

- Une étude de la fonction rénale : urée, créatinine, uricémie, qui ont tendance à l'augmentation dans les leucémies [97].
- L'ionogramme et le bilan phosphocalcique: ils permettent de rechercher une hyper ou une hypocalcémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie, une hyperuricémie secondaire à la lyse blastique [97].
- Un bilan hépatique (dosage sanguin de cholestérol, de bilirubine, des transaminases, l'électrophorèse des protéines sériques) permet d'apprécier la fonction hépatique avant une chimiothérapie potentiellement hépatotoxique.
- Le dosage de LDH est un reflet de la masse tumorale et peut constituer un élément de valeur pronostique [97].

➤ Le bilan cytobactériologique

- La ponction lombaire : la présence de cellules blastiques dans le LCR permet d'affirmer l'envahissement neuro-méningé qui est un facteur pronostique grave [10, 83].
- Le bilan infectieux bactériologique et viral est nécessaire. En particulier, la

détermination du statut sérologique vis à vis du CMV mais aussi des hépatites Bet C et du VIH a un intérêt pratique immédiat (transfusions prévisibles) mais aussi un intérêt médico-légal ultérieur.

Le bilan cyto-bactériologique a pour but de déceler tous les foyers infectieux sous-jacents afin de pouvoir les stériliser.

➤ **L'imagerie**

- La Radiographie du thorax: elle permet la recherche d'un médiastin élargi, d'un syndrome alvéolo-interstitiel (Leucostase), d'une pneumopathie infectieuse.
- Une échographie abdominale peut être utile pour évaluer une éventuelle infiltration rénale et son retentissement possible sur le traitement d'induction.
- Une échographie cardiaque est nécessaire avant l'utilisation de certains médicaments tels que les antracyclines.

2.2. Traitement des complications :

• **Hyperhydratation et prévention du syndrome de lyse tumorale :**

Une hyperhydratation est nécessaire dans les formes hyperleucocytaires ou tumorales, ou s'accompagnant d'une hyperuricémie, ou en cas de syndrome de lyse biologique. Le liquide de perfusion est constitué principalement de Glucose 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.

- **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.

- ✓ **Transfusion de Globules rouges :**

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.

- ✓ **Transfusion de Plaquettes :**

Le saignement est géré par une transfusion régulière de plaquettes pour maintenir un nombre de plaquettes $> 20000/\text{mm}^3$. La transfusion de plasma frais congelé est importante en cas de saignement majeur et de taux de fibrinogène très faible.

- prise en charge des infections (bactériennes, fongiques et virales)

Tableau 30 : Prise en charge des infections chez les enfants atteints de LAL [39]

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 dès 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 >1000G/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		Ceci justifie le TMP/SMX en prophylaxie de la pneumocystose. Pratiquer une radiographie thoracique.
L'existence d'une pneumonie interstitielle doit faire		Discuter l'hospitalisation et un lavage broncho alvéolaire.
INFECTIONS A VIRUS VARICELLE - ZONA		-En cas de contage de varicelle, l'administration d'IgV 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 affaiblissent 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.

- **Place des facteurs de croissance** [96] :

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.

- ✓ **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.

3. Moyens thérapeutiques :

3.1. Polychimiothérapie systémique :

Grace aux progrès thérapeutiques réalisés durant les vingt dernières années, près de 80% d'enfants atteints de LAL peuvent actuellement être guéris dans les pays développés. Ces résultats ont été atteints grâce à l'affinement continu des facteurs pronostiques et à l'amélioration des soins de support. Cependant, les rechutes restent un obstacle majeur à la guérison définitive des LAL et leur gestion reste une problématique [97].

Les traitements sont le plus souvent utilisés dans le cadre de protocole et Les principaux protocoles que nous allons détailler sont le protocole FRALL 2000-A, le protocole LALA, le protocole hyper CVAD ainsi que le protocole MARALL. Dans ce travail, le but est d'évaluer le protocole MARALL 2006 pour le traitement des LAL.

3.3.1. Protocole FRALLE 2000-A :

Ce protocole vise à traiter les LAL de lignée B de risque standard, des enfants âgés de 1 à 10 ans. Les critères d'inclusion dans ce protocole sont tous les enfants entre 1 et 10 ans atteints de LAL-B de novo sans critère de gravité. Ce protocole comprend une induction, une consolidation, deux intensifications et un entretien, le tout sur une durée de trois ans. La greffe n'est pas envisagée dans ce protocole sauf si une chimiorésistance est observée [98].

Le schéma général du protocole thérapeutique est le suivant :

- **Préphase** à base de prednisone et méthothrexate. La prednisone est instauré à 60 mg/m² de J1 à J7. La posologie du méthotrexate est de 15 mg par voie intrathécale à J7.
- **Induction** : par une association de vincristine, dexaméthasone et asparaginase. La vincristine est instaurée à 1,5 mg/m² de J8 à J15, la dexaméthasone est instaurée à 40mg/m² de J8 à J21 en trois prises. La posologie de la L-asparaginase est de 6000 UI/m² à J10, J12, J14, J16, J18 et J20 à J21, la blastose médullaire est évaluée pour déterminer la sensibilité au traitement. Trois groupes (A1, A2, A3) sont constitués en fonction de la chimiorésistance mesurée. Le groupe A1 est constitué des bons répondeurs avec une blastose inférieure à 5% à J21, le groupe A2 est constitué des enfants ayant développé une chimiorésistance et ils seront rattaché au groupe A2 ou A3 en fonction de la maladie résiduelle, et le groupe A3 est constitué des très mauvais répondeurs

- les trois groupes de patients reçoivent de la daunorubicine de J22 à J29.
- entre J35 et J42, vérification de la rémission complète ou non et étude de la maladie résiduelle.
- **phase de consolidation** : pour les groupes A1 et A2, la consolidation se fait en 12 semaines avec vincristine, dexaméthasone, 6-mercaptopurine, et méthotrexate pour les patients dont la maladie résiduelle est négative. Si la maladie résiduelle est positive, les patients sont redirigés dans le groupe A3. Pour le groupe A3, la phase de consolidation comporte : VEDA/COPADM/VEDA. Les première et troisième cures, VEDA, se composent de dexaméthasone, vincristine, cytarabine, etoposide et GCSF (facteur de croissance). La seconde cure, COPADM est composée de prednisone, vincristine, méthotrexate, acide folinique, cyclophosphamide et doxorubicine.
- **Phase d'intensification n°1** : identique pour les trois groupes sur 8 semaines avec : vindésine, dexaméthasone, L-asparaginase, étoposide, aracytine, 6-thioguanine.
- puis pour le groupe A1, interphase de 8 semaines avec vincristine, dexaméthasone, 6 mercaptopurine et méthotrexate. Pour le groupe A3 interphase de 8 semaines également avec vincristine, dexaméthasone, 6 mercaptopurine, méthotrexate et trois doses de méthotrexate à haute dose.
- **Phase d'intensification n°2** : pour le groupe A1, vincristine, méthotrexate à dose intermédiaire (100 mg/m²) et L-asparaginase pendant 6 semaines. Pour le groupe A3 vincristine, prednisolone, daunorubicine, L-asparaginase, endoxan, aracytine et 6-thioguanine pendant 8 semaines.

- **phase d'entretien** pendant 24 mois identique pour tous les groupes avec 12 réinduction avec vincristine/ dexaméthasone et 6 mercaptopurine/ méthotrexate.

3.3.2. Protocole LALA :

Ce protocole vise à traiter les LAL dont le chromosome philadelphie est négatif (pas de translocation t (9 ,22) avec protéine de fusion BCR-ABL) [99].

Le schéma général du protocole thérapeutique est le suivant :

- **Préphase de corticoïdes** : cette phase de corticoïde est débutée 7 jours avant l'induction, de J1 à J7 et est constitué de méthyl-prednisolone à 40mg/m² par voie orale.
- **Phase d'induction**: cette phase d'induction comporte cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 2 mg par voie intraveineuse et prednisone 60mg/m² associé soit à l'idarubicine (bras A) soit à la daunorubicine (bras B). Suite à l'induction, les patients sont classés en risque standard ou haut risque selon l'interprétation des résultats.

Le risque est considéré comme standard si :

- la rémission est complète suite à l'induction,
- il s'agit d'une LAL de lignée T ou s'il s'agit d'une LAL non T mais ayant les caractéristiques suivantes : CD10+/CD19+ ou CD10-/CD19+/CD20+
- les GB sont inférieurs à 30000/mm³
- il n'y a pas d'atteinte méningée.

Tous les patients ne répondant pas à ces critères sont classés dans le groupe à haut risque. (49)

- **Phase de consolidation**: pour le groupe de risque standard, le traitement comporte pour le bras A : cytarabine et mitoxantrone et pour le bras B cyclophosphamide et Cytarabine. Pour le groupe à haut risque la consolidation est composée d'une cure de novantrone–Cytarabine. (49)
- **Phase d'entretien**: Cette phase d'entretien est poursuivie pendant deux ans afin de s'assurer de la rémission de la maladie et d'éviter une rechute. Chacune des cures se déroule sur une durée de 28 jours et la fréquence des cures sur les deux ans sera déterminée en fonction de la réponse au traitement de chaque patient. Cette phase d'entretien se compose de prednisone à 60 mg/m² de J1 à J5, vincristine 2 mg à J1 par voie intraveineuse (IV), methotrexate 20 mg/m² à J1, J8, J14 et J21 par voie orale et purinéthol 50 mg/m² de J1 à J28 par voie orale.

3.3.3. **Protocole Hyper CVAD**

Dans ce protocole, on retrouve les patients qui ne sont pas éligibles au protocole LALA. Il s'agit des LAL réfractaires aux autres cures de chimiothérapie. (99) Ce protocole se déroule selon 8 cycles de chimiothérapie puis un traitement d'entretien est instauré. Le schéma général du protocole thérapeutique est le suivant :

- **Cycle 1**: le cycle 1 comprend cyclophosphamide 300 mg/m² par voie IV toutes les 12h les J1, J2 et J3, doxorubicine 50 mg/m² en IV à J4, vincristine 2mg en IV à J4 et dexaméthasone 40mg en IV de J1 à J4.
- **Cycle 2**: le cycle 2 comprend méthotrexate 200 mg/m² en IV bolus sur 2h puis 800mg/m² en IV sur 22h à J1, puis cytarabine 3 g/m² toutes les 12h J2 et J3.

- **Les cycles 3, 5 et 7** sont identiques au cycle 1.
- **Les cycles 4, 6 et 8** sont identiques au cycle 2.
- **Phase d'entretien**: après le cycle 8, les patients reçoivent un traitement d'entretien qui Comporte prednisone 60 mg/m² de J1 à J5, vincristine 2 mg par voie IV à J1, methotrexate 20 mg/m² par voie orale à J1, J8, J14 et J21 et purinethol 50mg/m² par voie orale de J1 à J28.

Ces cycles seront administrés tous les 28 jours. (Cette phase d'entretien est identique à la phase d'entretien du protocole LALA).

3.3.4. Protocole MARALL 2006 :

C'est un protocole incluant plusieurs médicaments réalisant une polychimiothérapie. Au Maroc, à partir de Juin 2006, il y a eu l'adoption du protocole MARALL 2006, qui est un protocole national prospectif contenant des modifications apportées aux différentes phases du traitement, tenant compte des expériences nationales antérieures, de la faisabilité et de la capacité de gestion des complications potentielles du traitement. En général, la durée totale du traitement est de 2 ans 10 mois et 11j, ce qui correspond bien à celle citée dans la littérature. Or, cette durée peut varier en cas de survenue de complications au cours du traitement, ce qui nécessite des arrêts provisoires des cures et ainsi un décalage du planning du traitement. La durée augmente aussi en cas des rechutes.

➤ Critères diagnostiques selon le protocole MARALL 2006 [34].

Le MARALL 2006 est un protocole de traitement des LAL de l'enfant . Il comporte 2 groupes thérapeutiques : Risque Standard et Risque Elevé. Le diagnostic et la classification de la LAL a été établi en se basant sur les critères FAB. Les groupes à risque sont définis comme suit :

- Risque Standard (tous les critères sont exigés) : lignée B ; âge au diagnostic > 1 an et < 10 ans ; GB < 50.000 éléments/mm³ (elts/mm³).

- Risque Elevé (un seul critère suffit) :
- + Soit lignée B avec âge au diagnostic ≥ 10 ans ou GB ≥ 50.000 elts/mm³ ;
- + Soit atteinte neuro-méningée initiale ;
- + Soit lignée T.
- **Choix du traitement dépend de [98] :**
- l'âge physiologique du patient.
- Le type cytologique OMS : il faut séparer nettement les LAL3 qui nécessitant un Traitement spécifique ;
- Le bilan pré-thérapeutique : étude de la fonction cardiaque, rénale, hépatique.
- **Mécanismes d'action des molécules utilisées, posologies, mode d'utilisation et effets secondaires :**

Dans cette partie nous allons étudier les différents mécanismes d'action des principales molécules utilisées en chimiothérapie dans le traitement de la LAL.

a. Vincristine (Oncovin®)

Le sulfate de vincristine est un extrait de la pervenche Vincarosealinn (ou pervenche de Madagascar). (Figure 29) C'est un alcaloïde qui agit en étant un poison du fuseau mitotique, en se liant à la tubuline et en bloquant les cellules en métaphases. (figure29)

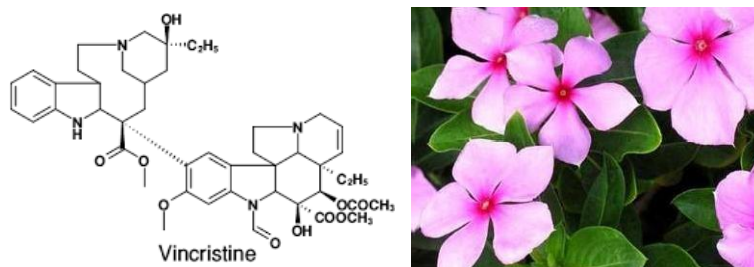


Figure 32 : Schéma de la molécule de Vincristine utilisée en chimiothérapie dans la LAL (gauche) et pervenche de Madagascar, plante dont elle est issue (droite) [108].

Les effets secondaires principaux de la vincristine (Oncovin®) sont des céphalées et des vertiges, des troubles digestifs, des mucites et une alopécie et la neuropathie [108].

b. Méthotrexate (Methotrexate®, Novatrex®) :

Le méthotrexate est l'acide-4-amino-10-méthylfolique. C'est un antagoniste de l'acide folique (figure30). Il agit en bloquant la phase S du cycle cellulaire (il s'agit de la phase de réplication de l'ADN). C'est un antimétabolite et cytostatique. Il agit en inhibant une enzyme, la dihydrofolate réductase qui a un rôle dans le métabolisme de l'acide folique. Ce mécanisme d'action est dû à une analogie de structure chimique entre le méthotrexate et l'acide folique [108].

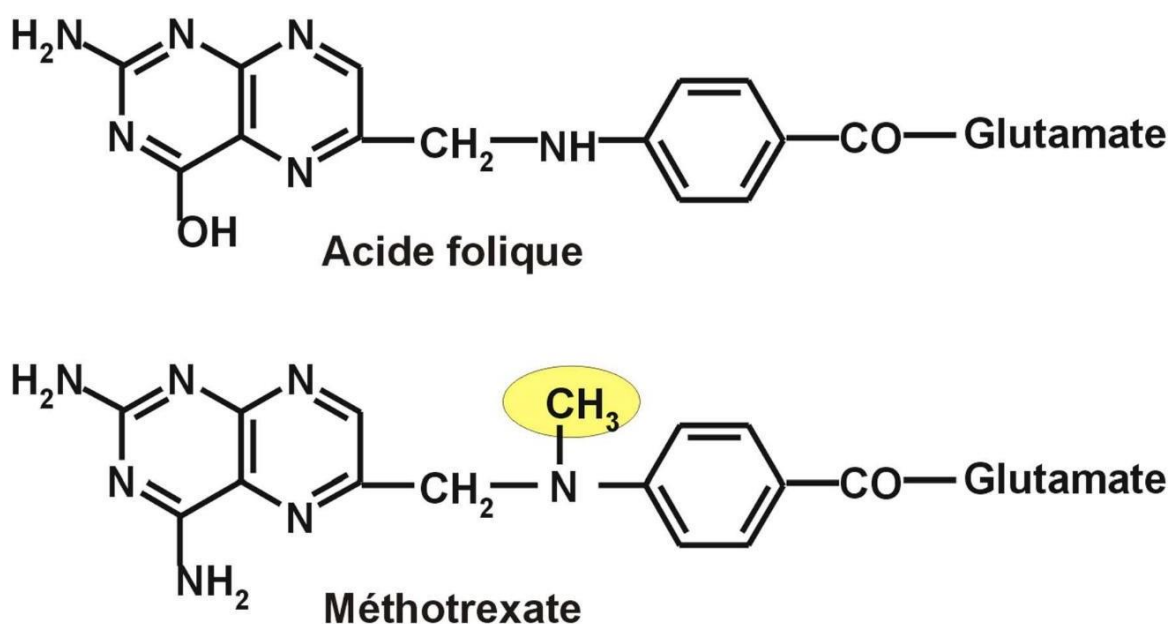


Figure 33 : Analogie de structure chimique entre le méthotrexate et l'acide folique

[110]

Le méthotrexate s'administre par voie orale, intraveineuse, intrathécale (intrarachidienne, entre l'arachnoïde et la pie mère) ou intramusculaire. Il présente de nombreux effets secondaires, notamment une aplasie, des mucites, des nausées et vomissements.

c. Asparaginase (Kidrolase®)

L'asparaginase est une enzyme protéique extraite à partir de culture bactérienne de la souche *Escherichia Coli*. Cette enzyme détruit un acide aminé essentiel aux cellules leucémiques, l'asparagine grâce à une hydrolyse. Les cellules leucémiques ne pouvant pas synthétiser cet acide aminé sont détruites par inhibition de leur synthèse protéique. Cependant la demi-vie de l'asparaginase dans l'organisme est faible (30h) ce qui nécessite de fréquentes injections d'où la possible apparition de réactions allergiques qui sont un obstacle au traitement. Les principaux effets secondaires de l'asparaginase sont les réactions allergiques liées à une hypersensibilité qui peuvent aller du simple urticaire au choc anaphylactique. D'autres effets indésirables sont rapportés notamment des troubles de la coagulation avec des complications hémorragiques, des troubles hépatiques, et des troubles digestifs avec nausées et vomissements [108].

d. Cytarabine (Cytosar®)

La cytarabine ou cytosine arabinoside correspond à une liaison osidique entre la cytosine qui est une base nucléique pyrimidique et l'arabinose qui est un sucre. C'est un antimétabolite qui agit sur la phase S du cycle cellulaire (Figure 17). Cette molécule entraîne une aplasie médullaire profonde pendant 15 à 20 jours et c'est pourquoi cette molécule doit être utilisée dans un milieu spécialisé (secteur stérile) [108].

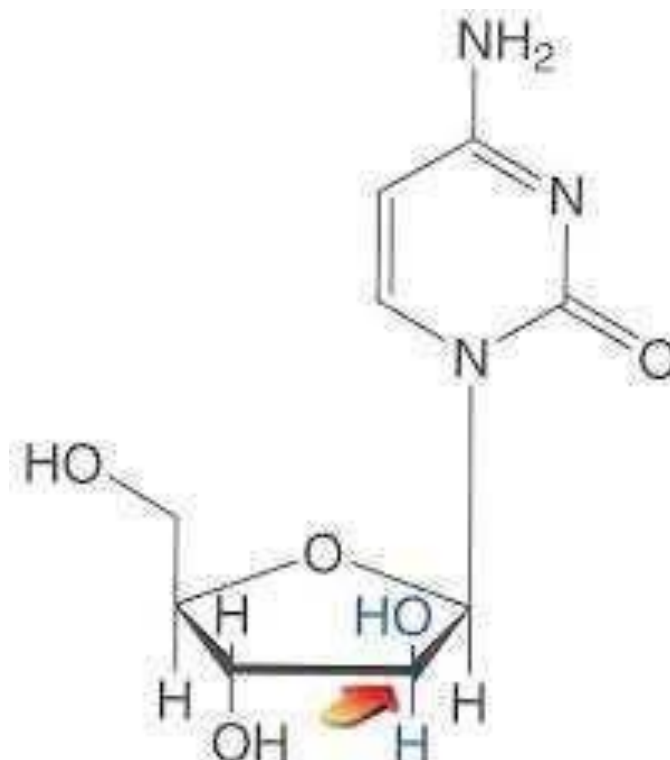


Figure 34 : Structure chimique de la cytarabine [108].

Les principaux effets secondaires de la cytarabine sont une atteinte du SNC, une atteinte de la cornée, des troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie), un rash cutané peut également être retrouvé [108].

e. **Mitoxantrone (Novantrone®)**

Il s'agit d'un antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracène-dione de synthèse. Il possède une action intercalante au niveau de l'ADN. C'est un inhibiteur de la topoisomérase II (figure 32). Les principaux effets secondaires de la mitoxantrone sont des troubles digestifs (Nausée, vomissements, anorexie, diarrhée) une alopécie, des troubles hépatiques et des réactions allergiques [108].

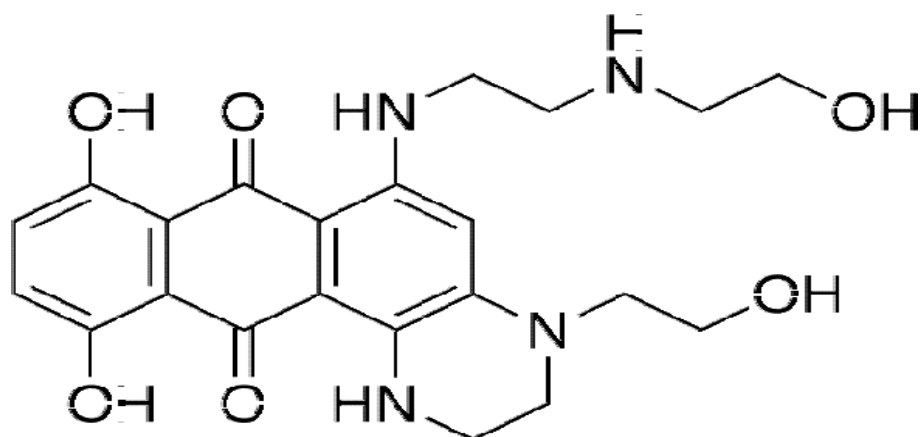


Figure 35 : Structure chimique de la mitoxantrone (Novantrone) [111].

f. Idarubicine (Idamycin®)

C'est un agent cytotoxique apparenté aux anthracycline, qui correspond au 4-déméthoxy daunorubicine (figure 20). Elle possède une activité intercalante en se positionnant entre 2 bases adjacentes de l'ADN [108] et a également une action inhibitrice sur la topoisomérase II [112]

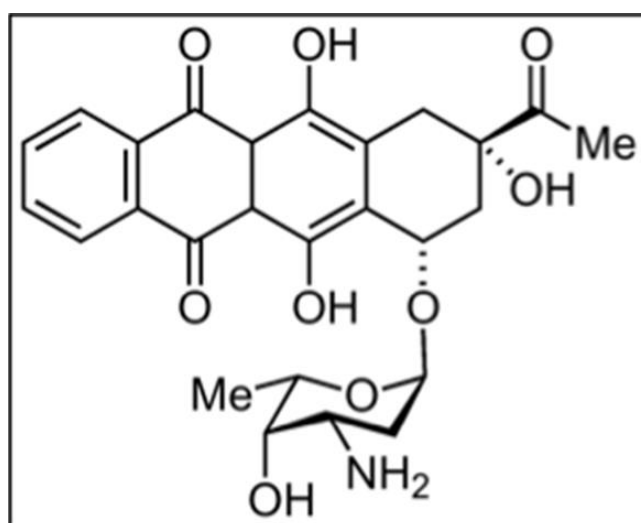


Figure 36 : Structure chimique de l'Idarubicine (112)

L'idarubicine possède une toxicité cardiaque et hématologique élevée. L'administration se fait par voie intraveineuse stricte, sous surveillance médicale [112]. Cette molécule est utilisée dans la LAL en deuxième intention [112]. Les principaux effets secondaires de l'idarubicine sont une coloration rouge des urines les 2 jours

suivants l'injection, une alopécie, des réactions au site d'injection, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale), des troubles cardiaques (bradycardie) et des infections liées à l'aplasie entraînée par le médicament.

g. Daunorubicine (Cerubidine®)

La daunorubicine est issue de la fermentation bactérienne de souche de *Streptomyces*. Il s'agit d'un agent anticancéreux de la classe des anthracyclines. C'est un agent intercalant qui bloque la réplication de l'ADN [112].

Cette molécule est utilisée en traitement d'induction en association à la L-asparaginase, la vincristine et un corticoïde. Elle peut également être utilisée dans le protocole de consolidation avec la 6-mercaptopurine. Cette molécule a une toxicité cardiaque et hématologique importante. La posologie utilisée varie de 45 à 50 mg/m² par voie intraveineuse [112].

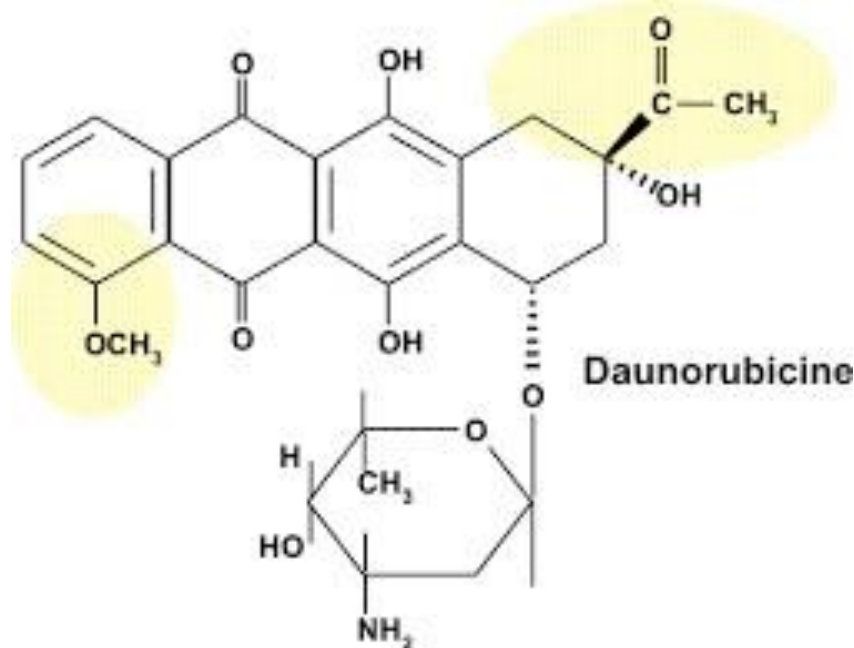


Figure 37 : Structure chimique de la Daunorubicine

Nous pouvons constater une analogie de structure entre la daunorubicine et l'idarubicine (même famille d'anticancéreux).

➤ **Le schéma général du protocole MARALL 2006** [97] :

Le schéma dépend des facteurs pronostiques, et est comme suit :

1. Induction :

C'est une phase, intensive étalée sur 7 semaines quel que soit le groupe pronostique. Elle repose sur:

- Une corticothérapie, avec de la prédnisone ou de la prédnisolone de J1 à J21 pour définir le caractère cortico-sensible de la leucémie à J8 (décroissance à partir de J22 et arrêt à J29). La dose utilisée est : 60mg/m²/j.
- Une chimiothérapie incluant :
 - Vincristine : à J8, J15, J22, J29 à la dose de : 1,5mg/m²/j. (IVD)
 - L-ASPA : en 9 injections entre J22 et J38 (1 jour sur 2) à la dose de : 6000UI/m².
 - Daunorubicine : à J8, J15 et à J22 si le patient est inclus dans le groupe risque élevé. La dose administrée est: 40 mg/m²/j. (IVL 60mn)
 - Ponction lombaire avec injection intrathécale triple : incluant de l'ARA-C +Métotrexate+Corticoïdes à faire à J1, J15, et à J8 si le malade présente un risque élevé, si une atteinte du SNC est retrouvée, on donne une IT supplémentaire à J22.

Le myélogramme de fin d'induction doit être réalisé entre J42 et J45 selon la sortie d'aplasie, La rémission complète associe 3 critères :

1. Un examen clinique normal.
2. Une NFS normale (PNN sup. à 1000/mm³ et plaquettes sup. à 100000/mm³) sans blastes.
3. Myélogramme avec cellularité riche et un taux de blastes inférieur ou égal à 5%.

Une antibiothérapie à base de triméthoprim/Sulphaméthoxazole est à commencer dès J1 du traitement : 3 fois / semaine en 1 prise et à poursuivre pendant tout le traitement y compris pendant la phase d'entretien.

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]. Concernant la série de M.HARIF [57], la phase d'induction a été noté chez 62.82 % des cas, le taux d'échec était de 21.8% des cas, alors que dans notre série, il a été observé 121 cas de rémission, 22 cas d'échec, et 12 décès.

2. Consolidation

2.1. Risque standard:

A débiter dès que les PNN seront sup. à 1000/mm³ et pq sup. à 100000/mm³.

Vincristine : 1,5 mg/m²/j (IVD) à J1, J8, J29, J36, J57, J64. sans dépasser 2 mg/injection.

- Dexaméthasone : 6 mg/m²/j (3 prises per os) : de J1 à J5, de J29 à J33 et de J57 à J61.
- 6-MP: 50 mg/m²/j (per os) de J1 à J77.
- Métoprexate : 25mg/m²/j (IM) à J8, J15, J22, J36, J43, J50, J64, J71, J78.
- IT à J1, J29, J57 (voir annexes).
- Pas d'administration de MTX aux J1, J29, J57 du fait de l'administration de MTX en IT.
- Le TMP/SMX ne sera pas pris les jours du MTX.

2.2. Risque élevé :

La 1^{ère} partie est à débiter dès que les PNN+Monocytes seront supérieurs à 1000

et les Pq supérieurs à 100000, et cela de J1 à J22.

La 2^{ème} partie est à débiter dès que les PNN seront supérieurs à 500 et les pq supérieurs à 50000, et cela à partir de J29.

- 6-MP : 50 mg/m²/j (per os) de J1 à J21 et de J29 à J49
- Cyclophosphamide : 750 mg/m²/j (IVL 30mn) à J1 et J15.
- Aracytine : 30mg/m²/injection 2 fois /j (SC) : J1-J2, J8-J9, J15-J16.
- Vincristine : 1,5 mg/m²/j à J29 et J43. Sans dépasser 2 mg.
- Prédnisone : 40 mg/m²/j (3 prises IV ou per os) de J29 à J35.
- MTXm : 25 mg/m²/prise (per os) à J36.
- MTXM : 5000 mg/m²/j (perfusion 3H) : J29 et J43.
- IT triple : MTX+ARA-C+Corticoïdes.

Dans notre série, 81 patients qui ont reçu la cure de consolidation, parmi eux un seul

Patient qui a été présenté rechute, et deux qui sont décédés, par ailleurs dans l'étude

De M.HARIE, 47 patients présentent une RC, tandis que sept cas d'échec sont notés, Sept décès et quatre perdus de vue.

3. Intensification 1 :

3.1. Risque standard:

-1^{ère} partie est à débiter après le contrôle de l'échocoeur et après que les pq soient supérieurs à 100000/mm³ et que les PNN supérieurs 1000/mm³.

-2^{ème} partie est à débiter à J29 dès que les PNN soient supérieurs à 1000/mm³ et que les pq supérieurs à 100000/mm³.

Dexaméthasone : 10 mg/m²/j sans dépasser 10 mg/j : J1 à J15.

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1mn) sans dépasser 2 mg : J1, J8, J15.

L-Aspa : 6000UI/m²/injection (IM) : 6injections entre J3, J5, J8, J10, J12, J15.

Adriamycine : 25mg/ m²/ injection (IVL 60mn) : J1, J8, J15.

6-MP : 50mg/m²/j (per os) : J29 à J49.

Cyclophosphamide : 750mg /m²/injection (IVL 1h) : J29, J49.

Aracytine : 30mg /m²/injection en SC, 2 fois / jour : J29-J30, J36-J37, J43-

J44.(Soit 12 injections en tout).

IT triple : J1 et J29.

3.2. Risque élevé:

Même schéma que le RS sauf :

Cyclophosphamide : 750 mg /m²/j (IVL à 60 mn) : J29 et J43.

Si atteinte initiale du SNC, faire une IT triple en plus à J43.

4. Traitement d'interphase:

4.1. Risque standard:

A débiter dès que les PNN+Monocytes soient supérieurs à 1000/mm³ et que les pq soient supérieurs à 100000/mm³.

Vincristine : 1,5 mg /m²/injection (IVL 1 mn) : J1, J29. Ne pas dépasser 2 mg/ injection.

Dexaméthasone : 6 mg/ m²/j (3 prises per os) : J1 à J5 / J29 à J33.

6-MP : 75mg/m²/j (per os) : J1 à J49.

Méthotrexate (m) : 25 mg/m²/prise (IM) : J8, J15, J22, J36, J43, J50.

IT triple : J1, J29 (voir Annexe).

4.2. Risque élevé:

A débiter dès que les PNN+Monocytes soient supérieurs à 1000 et les pq soient supérieurs à 100000.

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1 mn) : à J1, J15, J29, J43, sans dépasser 2 mg/ injection.

Prednisone : 40 mg/m²/j (3 prises per os) : de J1 à J7 / de J29 à J36.

6-MP: 50 mg/m²/j (per os) : J1 à J49.

Méthotrexate: 25 mg/m²/prise (per os) : J8, J15, J22, J36 5000 mg/m²/j (IVL 3H) : J1, J29, J43

IT triple :

NB : Les patients ayant une atteinte initiale du SNC seront irradiés de J40 à J55 et ne recevront pas la chimiothérapie prévue à J43.

Dans notre série, il a été observé 6 cas d'une atteinte SNC qui ont été tous irradiés de J40 à J55 d'interphase de traitement .

5. Phase d'intensification n°2 :

5.1. Risque standard:

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1 min) : à J1, J10, J20, 30. Ne pas dépasser 2 mg par injection.

Méthotrexate (dose intermédiaire) : 100 mg/m²/injection (IVL 15 min) : à J1, J10, J20, J30.

L-ASPA : 10000 UI/m²/injection (IM) : J1, J10, J20, J30.

IT triple : à J1.

5.2. Risque élevé:

Prédnisone : 40 mg/m²/j (en 3 prises per os) : de J1 à J15.

Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21.

Vincristine : 1,5 mg/m²/injection (IVD 1 min) : à J1, J8 et J15. Ne pas dépasser 2 mg/injection.

L-ASPA : 6000 UI/m²/injection(IM) : à J3, J5, J8, J10, J12 et J15.

Daunorubicine : 30 mg/m²/injection (IVL 60min) : à J1, J8 et J15.

6-MP : 50 mg/m²/j (per os) : de J29 à J49.

Cyclophosphamide : 1000 mg/m²/injection (IVL 30 min) : à J29.

Aracytine : 30 mg/m²/injection 2 fois /jour (SC) : de J29–J30, J36–JJ37, J43–J44.
IT triple.

Comparativement à la série de M.HARIF, 44 patients sont toujours en RC et trois sont décédés. Dans notre étude, 76 patients qui sont arrivés au traitement de l'intensification 2 , avec une seule rechute .

6. Traitement d'entretien :

6.1. Risque standard:

La durée du traitement d'entretien est de 24 mois. A débiter à J40 de l'intensification n°2 si les PNN sont supérieurs à 1000/mm³ et si les pq sont supérieurs à 100000/mm³.

Il associe :

- 12 réinduction mensuelles VCR+Dexaméthasone à faire la 1^{ère}année, puis 12 réinductions mensuelles sans VCR .
- Vincristine : 1,5 mg /m² par injection à J1 (sans dépasser 2 mg).
- Dexaméthasone : 6 mg/m²/j en 3 prises per os de J1 à J5. – 6-MP : 75 mg/m²/j sans arrêt lors des réinduction.
- 6-MP : 75 mg/m²/j sans arrêt lors des réinduction.

MTX : 25 mg/m²/semaine (arrêt la semaine de la réinduction).

+

- 1 IT triple tous les 3 mois à J1 des réinductions n°1,4,7,10 + 4IT supplémentaire après la fin des réinductions.

IT triple : Posologies voir Annexe.

NB : Les réinductions sont à faire toutes les 4 semaines.

6.2. Risque élevé:

A débiter à J57 de l'intensification n°2 si les PNN sont supérieurs à 1000/mm³ et que les pq sont supérieurs à 100000.

Il associe :

12 réinductions mensuelles de Vincristine et Dexaméthasone à faire la 1ère année.

- Vincristine : 1,5 mg/m²/injection au J1.
- Dexaméthasone : 6 mg/m²/j en 3 prises per os de J1 à J5.
+
- 6-MP : 75 mg/m²/j (Pas d'arrêt lors des réinductions).
- Methotrexate : 25mg/m²/semaine (arrêt la semaine de la réinduction).
+
- 3IT triple à J1 des réinductions n°3, 6, 9 (si non irradié).

IT triple : posologies voir annexe.

Pour les 2 groupes faire une surveillance systématique une fois / mois : de l'hémogramme et de SGPT.

Dans la série de M.HARIF, patients sont arrivés au traitement d'entretien, et ils sont en RC. . Dans notre étude, 75 patients qui sont arrivés à l'entretien .

3.2. Chimio prophylaxie neuro-méningée :

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 %. [99, 100,101) .Les stratégies actuelles du traitement du SNC impliquent une chimiothérapie systémique efficace (la dexaméthasone, le méthotrexate à haute dose, l'asparaginase, l'ifosfamide, la cytarabine, l'étoposide), l'intensification précoce

et l'optimisation du traitement IT. En raison de l'utilisation concomitante d'agents tels que le méthotrexate haute dose et la cytarabine.

3.3. Traitement des enfants atteints de trisomie 21 :

Les enfants ayant une trisomie 21 constitutionnelle développent des effets secondaires plus fréquents et plus sévères lors des protocoles de chimiothérapie. Ces enfants seront tous traités selon le groupe Risque Standard. Par rapport aux enfants inclus dans le protocole, les modifications sont les suivantes :

L'induction est faite sans anthracycline et ils ne recevront pas d'intensification. Pour le traitement d'entretien : Si le méthotrexate à 25 mg/m² n'est pas bien tolérée réalisant une neutropénie sévère nécessitant des arrêts de traitement, ou une mucite grade 4, il faudra diminuer la dose à 20 mg/m², et si nécessaire à 10 mg/m². Si la mauvaise tolérance persiste, il faut administrer à ces patients de l'acide folinique à 15 mg/m²/6h en quatre doses, et cela est à débiter à partir de H42.

3.4. 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.

➤ 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 [102]. 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 [103,104].

➤ **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.

3.5. Place de la greffe des cellules souches hématopoïétiques :

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 cytaphérèse 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 l'étude du groupe d'études de la greffe de moelle osseuse (GEGMO) de 70%

avec une mortalité toxique de l'ordre de 3% 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 [105,106]. 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 sœurs, 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. [105]

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 [108] ,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.

3.6. Nouvelles approches :

3.6.1. Thérapies ciblées :

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 de la LAL [129]. 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 [77].

L'imatinibmésylate s'administre oralement en une prise par jour. 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 transcrit de fusion BCR-ABL [128]. 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 [129,131].

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 [129]. 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'imatinibmésylate 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+.

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 [131].

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 du Nilotinib dont le spectre d'action est plus large que celui de l'imatinib. Les résultats sont prometteurs [131]. Le rituximab est un anticorps monoclonal non conjugué (Anti-CD20) dont l'efficacité est principalement démontrée dans les hémopathies B matures [132]. L'évaluation du rituximab dans les LAL est plus récente, du fait principalement de l'hétérogénéité d'expression de la cible dans cette pathologie [83].

Dans les LAL, d'autres anticorps sont en cours d'évaluation comme les anticorps anti-CD19 couplés à des toxines, l'anti- CD52 et l'anti-CD22 [134].

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) où l'immunothérapie cellulaire pourrait permettre à l'avenir d'accroître l'arsenal thérapeutique. Ces nouvelles molécules sont particulièrement attrayantes du fait de leur relative spécificité tumorale.

Comprendre la biologie des tumeurs 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 malade traité pour une LAL est essentielle [129]. 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 [134].

3.6.2. 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 patients atteints de LAL sont traités dans le cadre d'essais cliniques. Certaines études sont en cours telles que:

- ✓ Étudier 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.
- ✓ Étudier 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 bosutinib (SKI-606) peut aider certains patients qui ne répondent pas à l'imatinib, au dasatinib ou au Nilotinib.

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 à l'Imatinib et aux autres médicaments. On utilise la nélarabine pour traiter les adultes atteints de LLA-T. Ce médicament est aussi à l'étude pour le traitement des jeunes patients qui ont une LLA-T de novo.

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

4. Aspects évolutifs :

Elle ne se conçoit que sous traitement destiné à obtenir la rémission complète et à éviter les rechutes.

4.1. Rémission complète

Elle est obtenue par la chimiothérapie d'induction après une phase d'aplasie qui dure de 2 à 3 semaines. Au cours de cette phase, le patient est exposé à des complications liées à une lyse blastique brutale (hyperuricémie, insuffisance rénale aiguë, CIVD), à des complications infectieuses ou hémorragiques liées à l'aplasie médullaire thérapeutique [113].

La rémission complète (RC) est définie par la disparition des signes cliniques, la correction des cytopénies (granulocytes inférieurs à $1.10^9/l$; plaquettes inférieures à $100.10^9/l$), la disparition de la blastose médullaire (inférieur à 5%) et une maturation normale des lignées myéloïdes et lymphoïdes. Elle est obtenue dans 70 à 80%, nécessite parfois plusieurs cures de chimiothérapie d'induction. En l'absence de RC, l'évolution est rapidement mortelle en quelques semaines. L'obtention d'une première

RC est la condition indispensable pour espérer une survie sans rechute prolongée, voire définitive [113].

Le taux de rémission complète est proche de 90 % dans les pays développés selon les données de la littérature où la fréquence de la RC obtenue après traitement d'attaque dans les différentes séries varie de 32 à 90% [85–87]. 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. La survie globale est de l'ordre de 90%, la survie sans événement est supérieure à 85% à 5 ans.

Dans notre étude, le taux de RC est de 67,3% .

4.2. rechutes :

Les rechutes peuvent survenir pendant le traitement ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement, ou bien encore tardivement après l'arrêt du traitement. 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 extra médullaires isolées qui sont généralement testiculaires ou méningées. D'autres types de rechutes de LAL sont possibles et moins rares: au niveau de la peau, des ovaires et du tube digestif.

On appelle les rechutes combinées celles qui touchent à la fois la MO et une localisation extra médullaire, et qui seraient de pronostic défavorable que les rechutes médullaires isolées, et les rechutes de LAL T.

Dans la littérature on retrouve des taux de rechute inférieur à 20%. Dans notre étude, on avait 24 rechutes, chez qui , il a été observé 11 cas de rechute médullaire , 10 cas de rechute neuro-méningée ,3 cas qui ont présenté l'association des deux rechutes et 1 seul cas d'une rechute ganglionnaire.

➤ Rechutes médullaires

Elles compliquent encore l'évolution d'à peu près un enfant sur trois. Deux tiers

de ces rechutes surviennent pendant le traitement [114]. La survenue des rechutes est bien corrélée aux facteurs de risques initiaux et elles sont d'autant plus graves qu'elles sont précoces. Les 2 autres critères pronostiques majeurs sont l'immuno-phénotype (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 allogreffe de cellules souches chaque fois que possible.

➤ **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 :

- 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) [115].

➤ **Rechutes oculaires**

Elles peuvent intéresser la chambre antérieure ou le nerf optique. L'œil fait partie des sanctuaires des blastes des LAL. Le traitement est proche de celui des rechutes méningées et doit comprendre une radiothérapie oculaire [116].

➤ **Rechutes testiculaires**

Elles sont rares observées chez seulement 5% des garçons malades. Les testicules sont également un sanctuaire. Le diagnostic est affirmé par la ponction ou la biopsie testiculaire.

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 dans 50 à 90% des cas [117,118].

➤ **Rechutes ovariennes :**

Elles sont très rares, présentes chez 1 à 2 % des filles atteintes de LAL. 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 de moelle osseuse.

4.3. Complications:

- **Les complications initiales dues à l'infiltration leucémique**

Il peut s'agir de [113] :

- Compression par masses ganglionnaires médiastinales ;
- Leucostase pulmonaire ou cérébrale ;
- Méningite leucémique

- **Complications liées à la lyse blastique**

Dans les formes tumorales et hyperleucocytaires, le traitement entraîne une lyse massive des blastes, avec [113] :

- Hyperuricémie pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë par lithiase rénale;
- Hyperphosphorémie avec hypocalcémie ;
- Hyperkaliémie avec acidose métabolique.

- **Complications liées à l'aplasie médullaire thérapeutique**

Les complications infectieuses de la neutropénie : sont les principales causes des décès dans la phase d'induction. Ce sont surtout des infections bactériennes. Souvent à point de départ digestif et donc surtout à germe Gram-. Elles se traduisent par des septicémies, des pneumopathies, des foyers localisés surtout de la sphère ORL, pelvien, au niveau des cathéters veineux, ou très souvent par une fièvre isolée. Des hémocultures, prélèvements de gorge, examen cyto bactériologique des urines, coprocultures ou prélèvements orientés en fonction du point d'appel clinique seront systématiques. L'infection mycosique (candidose du tube digestif, aspergillose pulmonaire), des infections à CMV sont aussi fréquentes [113].

Les complications hémorragiques : sont rarement cause du décès grâce au support transfusionnel plaquettaire mais des hémorragies cérébro-méningées, rétiniennes ou digestives peuvent toujours survenir [113].

Complications tumorales tardives

La ponction lombaire systématique au cours de l'évolution permettent de détecter une rechute neuro-méningée [113]. Les localisations testiculaires, tardives sont histologiquement bilatérales même si elles sont cliniquement unilatérales, elles sont généralement suivies de rechute médullaire [113].

4.4. décès:

Les causes de décès sont nombreuses, toxiques, hémorragique, mais dans la plupart des cas non précisés. Les décès peuvent survenir après la rémission complète de patients ou suite à une anémie associée d'une thrombopénie et fièvre, ou avant le traitement en hospitalier.

Les décès sont pour une grande partie dus aux rechutes, fréquentes dans le groupe de risque élevé. Les LAL sont des maladies relativement rares, ce qui représente environ 1.1% des décès liés au cancer au total. Cependant, elles

représentent à elles seules, 28.9% de tous les décès par leucémie aux Etats-Unis [28 ,34].

5. Toxicité du traitement :

5.1. Toxicité hématologique [121] :

Les cellules souches hématopoïétiques sont sensibles aux traitements cytostatiques. Il en résulte l'apparition d'une aplasie plus ou moins profonde dans les 5 à 10 jours suivant un traitement conventionnel.

- ✓ Il est nécessaire durant cette période que l'enfant bénéficie de numérations régulières afin de déceler certaines perturbations hématologiques nécessitent le retour en milieu hospitalier.

➤ Anémie :

Elle peut nécessiter des transfusions si le chiffre d'hémoglobine est inférieur à 8g/dl.

- #### ➤ Thrombopénie :
- Si le taux des plaquettes est inférieur à 10 000 plaquettes/mm³, ou en présence d'un syndrome hémorragique, on peut discuter la transfusion de culot plaquettaire.

➤ Leucopénie :

Elle peut être source d'infections, ce risque est d'autant plus important que le taux de PNN est bas.

5.2. Toxicité infectieuse :

Elle est favorisée par la neutropénie profonde. Les premières phases de traitement nécessitent l'utilisation de chimiothérapies aplasiantes, durant lesquelles les enfants sont soumis à un risque infectieux important, bactérien et fongique. Toute fièvre survenant en période d'aplasie justifie l'usage d'une antibiothérapie à large spectre et en cas de persistance on ajoute un traitement antifongique systémique.

5.3. Toxicité cardiaque (122,123)

Parmi les complications à long terme des traitements antileucémiques, les dysfonctions myocardiques constituent un problème majeur. Les agents ayant une toxicité cardiaque potentielle sont principalement les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine...). Cette toxicité est cumulative et dose-dépendante. La physiopathologie de l'atteinte myocardique commence à être mieux connue. Elle fait intervenir la formation de radicaux libres, qui entraînent une peroxydation des lipides des membranes mitochondriales [51]. Les cellules myocardiques sont très riches en mitochondries, mais pauvres en enzymes protectrices contre les radicaux libres comme la catalase ou la superoxyde-dismutase. De plus, une toxicité directe des anthracyclines sur les membranes cellulaires est également décrite. Ces mécanismes aboutissent à une perte de myofibrilles, puis à la nécrose de myocytes, avec formation d'une fibrose de remplacement, et hypertrophie des fibres restantes. L'accélération de la croissance, ou la pratique d'exercices physiques violents peuvent, par augmentation de la postcharge, aboutir à une décompensation cardiaque tardive [51].

Outre la dose cumulative d'anthracyclines reçue, un facteur de risque important d'atteinte cardiaque est le jeune âge au moment du traitement (moins de 4 ans), comme l'a montré Lipshultz en [199].

5.4. Toxicité rénale [2,124]

Elle est due essentiellement à l'utilisation du méthothrexate. Cette néphrotoxicité peut être le résultat de modifications hémodynamiques, d'atteintes parenchymateuses et/ou d'obstruction des voies excrétrices. Elle peut être la cause d'insuffisances rénales, de syndromes néphrotiques ainsi que de lithiases urinaires.

5.5. Puberté, fonctions gonadiques, fertilité, descendance [125]**Tableau 31 : Effets potentiels des traitements sur les fonctions gonadiques et reproductive.**

		Traitements reçus		
		Chimiothérapie à dose conventionnelle	Chimiothérapie et radiothérapie encéphalique (18 ou 24 Gy)	Chimiothérapie et radiothérapie gonadique
Garçons	Puberté	Normale	Peut être avancée, rarement précoce	Souvent altérée, nécessitant un Traitement hormonal substitutif
	Fonction gonadique endocrine	Habituellement normale, sauf parfois après cyclophosphamide	Normale	Insuffisance leydigienne dans la majorité des cas après une dose de radiothérapie de 24 Gy, variable après de faibles doses
	Fertilité	Normale	Proche de la normale	Stérilité quasi constante après 24 Gy
Filles	Puberté	Normale	Précoce dans 10 à 20 % des cas, peut être avancée	Sous traitement hormonal substitutif
	Fonction gonadiques endocrine	Normale	Normale	Risque d'insuffisance ovarienne augmente avec l'âge au moment du traitement
	Fertilité	Normale	Proche de la normale	Risque important de stérilité même après 12 Gy.

5.6. Toxicité thyroïdienne [122].

La fonction thyroïdienne n'est pas altérée en cas de traitement par chimiothérapie seule. En revanche, elle doit être surveillée en cas d'irradiation méningée. Si la fonction thyroïdienne a été normale chez 18 patients traités par radiothérapie à la dose de 24 grays dans l'étude de Birkebaek , une étude italienne portant sur 24 patients irradiés entre 18 et 24 grays a montré un déficit en TSH (thyroidstimulating hormone) dans neuf cas : trois prouvés par des taux de base de TSH diminués, et six par une élévation insuffisante de la TSH sous TRH (thyrotrophin-releasing hormone)]. Les anomalies de réponse à la TRH étaient significativement plus fréquentes après 24 grays qu'après 18 ans.

5.7. Autres complications :

D'autres complications sont observées, notamment des complications gastrologiques à type de pancréatite aiguë, de mucite, d'inflammation des muqueuses digestives, des complications neurologiques (paresthésies, faiblesse musculaire), des complications pulmonaires. Les vomissements et les nausées sont habituellement observés, ce sont des symptômes qui régressent sous antiémétiques ,Le faciès cushinoïde et l'alopecie n'ont pas de traitements particuliers, mais disparaissent progressivement après la chimiothérapie et la corticothérapie.

6. Suivi du patient après le traitement [133].

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 post-radiques 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 [133] .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.

7. Qualité 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. [134,135] 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 paraît 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 [136].

8. Prise en charge psychologique [120].

La personne atteinte de cancer n'est pas uniquement un « être à soigner », mais une personne à part entière, dont il faut prendre en compte les besoins physiques, psychologiques et sociaux. Le patient atteint de LAL nécessite une prise en charge psychologique, d'autant plus que le cancer en général est une maladie mettant en jeu à plus ou moins long terme le pronostic vital. C'est une maladie qui s'accompagne de traitements pénibles, et dans l'imaginaire collectif son image est déplorable. Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie. L'accueil est une composante primordiale dans le processus de soins, car il permet d'établir une relation soignant/soigné solide et fiable. Les patients 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, et accompagner. L'annonce de la maladie est perçue par le patient comme un choc traumatique. Annoncer un cancer à un patient entraîne un écroulement de l'illusion de

l'immortalité. Le mot cancer est associé dans l'inconscient des personnes à la mort, la souffrance, la mutilation, l'isolement, l'incurabilité. De ce fait, la communication du diagnostic doit tenir compte de la souffrance psychologique qu'elle entraîne. Les traitements oncologiques sont fréquemment mal vécus en raison des effets secondaires physiques la souffrance morale et la souffrance morale qu'ils impliquent. La chimiothérapie est associée par les patients à l'alopécie, le passage à l'état de malade, aux vomissements. C'est pourquoi des effets secondaires disproportionnés au traitement reçu devront faire rechercher une souffrance psychologique. En ce qui concerne l'enfant, l'annonce du diagnostic nécessite toujours du temps, vu la difficulté de compréhension de la part des parents de ce qui leur est annoncé. L'annonce du diagnostic aux parents par le médecin doit tenir compte des réactions d'incrédulité, de sidération psychique, puis de révolte et de désespoir. L'annonce de la maladie doit être claire, elle doit préciser les risques réels encourus par l'enfant mais aussi laisser la place à un espoir dans la mesure du possible. L'information donnée à l'enfant doit tenir compte du niveau de compréhension des parents et leur capacité à accepter qu'on l'informe. Adaptée à son âge, elle sera aussi claire que possible sur le déroulement des processus thérapeutiques et des soins. L'enfant est capable de percevoir la gravité de son état à travers la détresse de ses parents, leurs non-dits et ceux de l'équipe soignante. Ce silence est souvent plus angoissant et effrayant pour lui que la réalité du diagnostic.

Le diagnostic du cancer, provoque chez l'enfant comme chez ses parents un intense sentiment de culpabilité. La quête de l'origine, du pourquoi est toujours intense [112]. Il faut toujours un certain temps à l'enfant pour s'adapter à cette nouvelle situation où son corps, en pleine maturation et recherche d'indépendance, et dont il peut se sentir dépossédé, devient objet d'intrusions multiples, douloureuses, parfois effrayantes. Les psychologues interviennent après proposition du service où est

hospitalisé le patient. Les soignants proches du malade sont souvent les premiers à repérer sa souffrance. Une consultation peut aussi être demandée par le malade ou ses proches. Les psychologues organisent leur prise en charge par des entretiens individuels, des entretiens en couple ou en famille, des entretiens avec l'enfant et ses parents, ou des consultations communes avec les médecins soignants. Le psychiatre peut prescrire des antidépresseurs ou des anxiolytiques si cela est nécessaire. Cela dit, il est nécessaire d'avoir dans tout service d'hématologie oncologie, un psychologue à plein temps pour la prise en charge des malades ayant besoin d'un soutien psychique.

9. 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,...).

Les associations soutiennent les unités d'oncologie pédiatrique en les 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.).

Il existe, aussi la Fondation Lalla Salma, c'est une association marocaine créée le 6 septembre 2005 par la princesse Lalla Salma et ~~reconnue d'utilité publique~~¹ Organisation non gouvernementale, l'ALSC a pour missions la prévention et la promotion des dépistages des cancers, l'accompagnement des personnes malades et de leurs proches et le soutien au corps médical et la recherche clinique et opérationnelle, et l'aide et l'assistance à la création de centres d'oncologie et à leur équipement[199]

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

CONCLUSION

Ce travail réalisé au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU de Fès sur un ensemble de 156 malades atteints de LAL, nous a permis de préciser les 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 56,3%. La moyenne d'âge est de 7. Cinquante-quatre pour cent des cas sont d'origine urbaine et seul 10% des patients sont pris en charge par des organismes mutuels.

Cliniquement 70% des patients présentaient un syndrome anémique, 64,5% présentaient un syndrome infectieux et 36% manifestaient un syndrome hémorragique.

Ceci est généralement proche des données retrouvées dans la littérature.

Par ailleurs les syndromes tumoral et infiltratif sont observés avec une fréquence inférieure à celle des séries consultées. Biologiquement 79,48% des malades avaient une anémie, 40% des malades présentaient une thrombopénie. Quant à l'hyperleucocytose, 63,45% des malades avaient des taux supérieurs à $10.000/mm^3$.

L'immunophénotypage était de type B dans 78,21% des cas et de type T dans 21,79% des cas. Par ailleurs, 57,7% des enfants ont été classés dans le groupe à risque élevé de mauvais pronostic, contre 42,3% de risque standard.

La survie globale est actuellement de l'ordre de 90% dans la littérature, alors que dans notre étude la survie globale reste très loin de cela, elle est de 67,3%.

Les rechutes dans notre étude sont observées chez 15,34% des patients, tandis que les décès sont observés dans 9,61% des cas.

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

RESUMES

RESUME

Ce travail réalisé au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU de Fès sur un ensemble de 156 malades atteints de LAL, nous a permis de préciser les 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 56,3%. La moyenne d'âge est de 7. Cinquante-quatre pour cent des cas sont d'origine urbaine et seul 10% des patients sont pris en charge par des organismes mutuels.

Cliniquement 70% des patients présentaient un syndrome anémique, 64,5% présentaient un syndrome infectieux et 36% manifestaient un syndrome hémorragique.

Ceci est généralement proche des données retrouvées dans la littérature.

Par ailleurs les syndromes tumoral et infiltratif sont observés avec une fréquence inférieure à celle des séries consultées. Biologiquement 79,48% des malades avaient une anémie, 40% des malades présentaient une thrombopénie. Quant à l'hyperleucocytose, 63,45% des malades avaient des taux supérieurs à $10.000/mm^3$.

L'immunophénotypage était de type B dans 78,21% des cas et de type T dans 21,79% des cas. Par ailleurs, 57,7% des enfants ont été classés dans le groupe à risque élevé de mauvais pronostic, contre 42,3% de risque standard.

La survie globale est actuellement de l'ordre de 90% dans la littérature, alors que dans notre étude la survie globale reste très loin de cela, elle est de 67,3%.

Les rechutes dans notre étude sont observées chez 15,34% des patients, tandis que les décès sont observés dans 9,61% des cas.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia represents a heterogeneous group of pathways clinical, biological, prognostic and therapeutic.

This study is a retrospective review spread over 5 years (2013–2018), including 156 cases of acute lymphoblastic leukemia de novo diagnosed and treated according to the protocol MARALL 2006 in the center of Hematology oncology CHU Mohammed II of Fez.

In order to properly identify this condition in our context, a determination of the epidemiological, diagnostic and the therapeutic support of all the patients included in this study was achieved ,The mean age is 7 years with male predominance. .

The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes are found respectively in 70%, 36%, 64,5%. Tumor syndrome was found in 85, 6% of cases.

The hyperleucocytosis forms with a rate of white blood cells higher than 50000/mm³, represents 63,45%.

In term of prognosis, 57,7% of patients are classified in the high risk group, against 42,3% of standard risk % of cases. Acute lymphoblastic. The B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is found in 78,21% against 21,79% of T-cell phenotype.

The complete remission rate in this study is about 67,3%. The relapse is noted in 15,34% of cases.

In light of these data and those in the literature, a comparison of various aspects was carried.

ملخص

سرطان الدم اللمفاوي الحاد هو مجموعة غُور مُجانسة على المستوى السريري، الباثولوجي،
البيولوجي والعلاجي.

هذا العمل هو دراسة رجعية على مدى خمس سنوات من (2013-2018) (حُن جمعنا 156
حالة تم تشخيصها وعالجها وفق بروتوكول مارال 2006 ناصحة أمراض الدم والأورام
بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

من أجل فهم متعمق بخصوصيات هذا المرض نُسأقنا، تم تحدد كل من المظهر الباثولوجي،
التشخيصي وكذلك التكليف العلاجي للمرضى الذي تم إدماجهم في هذا العمل.
نناهم متوسط العمر 06 سنوات مع غلبة الذكور.

المتلزمة الفقيرة البنغنية والنزفة سجلت على التوالي 64.5%، 60.5%، 36% و
64.1%. من الحالات المتلزمة الورم عثر على 69.51% .

أشكال زيادة الكريات البيضاء 50000 م/3 تمثل 63.45% . أما النمط الظاهري فهو
78.21% من الحالات من نوع (ب) مقابل 21.79% من النوع (ت).

من الحالات صنف 57.7% من الحالات ضمن مجموعة الخطر المرتفع دان التدور السوي
مقابل 42.3% بنسبة لالندار النموذجي.

نسبة الهدأة الكاملة قاربت 67.3%، بينما سجلت انكاسات 15.34% من الحالات.
نظل هذه البيانات والمعالجة الأدبية، أجرنا مقارنة بين مختلف الدراسات.

RÉFÉRENCES

- [1]. C. Debru, P. Triadou. Histoire de la médecine et des sciences
Les leucémies aiguës : une vue historique des classifications
médecine/sciences 1996 ; 12 : 491–5
- [2]. Ching–Hon Pui Childhood leukemia ,Cambridge University Press 1999
- [3]. Gordon J. Piller, A, Great W.Historical Review . EUKAEMIA ± A BRIEF
HISTORICAL REVIEW FROM ANCIENT TIMES TO 1950 British Journal of
Haematology, 2001, 112, 282–292
- [4]. French– American–British (FAB) cooperative group. Proposals for the
classification of acute leukaemias. Brit J Haemat 1976; 33: 451–458
- [5]. Valensi , F . Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de
l'Organisation mondiale de la santé . Encyclopédie Médico–Chirurgicale 13–
018–G–05
- [6]. Airlie House, Virginia World Health Organization Classification of neoplastic
disease of haematopoietic and lymphoid tissues : Report of the Clinical
Advisory Committee Meeting. November1997. J Clin Oncol 1999 ; 17 :
3835–3849
- [7]. Ch.Bouchardie ; Jean michelle Lutz ; C.Kuhni
Le cancer en Suisse :Etat et évolution de 1983 à 2007. Neuchâtel, 2011
OFS, NEUCHATEL 2011. 1178–1000
- [8]. Lewis B. Silverman, MD
Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy.
Pediatric Blood Cancer 2007;49:1070–1073.
- [9]. Nicolas von der Weid, Lausanne
Spécificités du cancer de l'enfant et de l'adolescent.
PEDIATRICA :Vol. 17 No. 2 2006.

- [10]. Thierry Leblanc , André Baruchel , Marie-Françoise Auclerc , Marie-Françoise Auclerc . Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant .Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2010
- [11]. Dessandes. E ; Clavel.J ; Berger.C ; Bernard J.L et al
Cancer incidence among children in France.
Pediatr Blood cancer 2004; 43:749-757.
- [12]. Xavier THOMAS,Emmanuelle TAVERNIER, Quoc-Hung LE
Service d'hématologie clinique, Hôpital Edouard-Herriot, 69437 Lyon
Leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé :pronostic et traitement
Acute lymphoblastic leukemia in elderly: prognosis and treatment. Bull
Cancer 2004 91(9°) : 713-20
- [13]. Clavel.J; Goubin.A; Auclec.C ; Auvrignon.A ; Waterkeyn.C et al
Incidence of childhood leukaemia and lymphoma
Eur J cancer Prev 2004; 13:97-103.
- [14]. Dominique LAURIER, Marie-Odile BERNIER, Sophie JACOB, Klervi LEURAUD,
Camille METZ, Éric SAMSON
Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants
Patrick LALOI :Service de radiobiologie et d'épidémiologie
Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations
nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte : revue critique Rapport
scientifique et technique 2008.
- [15]. Lisa Diller ; M.D
Adult primary care after childhood ALL.
N Eng J Med 2011; 365: 1417-1424

- [16]. Jmili, N. B., Aziz, A. B. A., Nagara, M., Mahjoub, T., Ghannem, H., & Mondher, K. (2005). *Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës : À propos de 193 cas colligés au centre Tunisien. Revue Française Des Laboratoires, 2005(369), 23–28.* doi:10.1016/s0338-9898(05)80074-5.
- [17]. Dappa Aly .D, Mounirou Baby, Dembele . A K, Diallo. Y L, N'drainy Lala . S C, Soumare Mariam . D, Dembele M, Cissoko Y. les hémopathies malignes de l'enfant : aspects épidémiologiques dans le service d'hématologie oncologie du point G, Bamako, Mali (1996–2003). *Mali med ; 2008 ; 4 : 63–67.*
- [18]. Gneproust M. Drépanocytose et leucémie: elles font des ravages. <http://fratmat.info/> consulté le 17 mars 2008.
- [19]. Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie (RRHMBN), Basse-Normandie, 14000 Caen, France
- [20]. Botton S, P. Fenaux, B. Quesnel .Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes : *Réanimation 2002 ; 11 : 306–16. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2002.*
- [21]. 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

- [22]. Les leucémies aiguës, diagnostic et évolution.
http://lyon-sud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402929584 consulté le 05/04/2014.
- [23]. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH, Interpreting epidemiologic research: Lessons from Studies of childhood cancer. *Pediatrics* (2003), 112:218-232.
- [24]. Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL (1997) The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 79:2045-2051.
- [25]. these soutenu à la faculté de Médecine de pharmacie et d'odontomatologie de BAMAKO à BURKINA FASO .
- [26]. Nafil H, Tazi I, Faez S, Benchemsi N. Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca, Laboratoire d'hématologie, CHU Ibn-Rochd, J. Afr. Cancer 2011
- [27]. Clemont ferrand, Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant- diagnostic, pronostic et traitement- Plantoz Mars 2008.
- [28]. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH, Interpreting epidemiologic research: Lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* (2003), 112:218-232.
- [29]. Chow EJ, Puumala SE, Mueller BA, *et al.* Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: a 5-state pooled analysis. *Cancer* 2010;116:3045-53
- [30]. Emmanuel Désandes, Jacqueline Clavel, Claire Berger, Jean-Louis Bernard, Pascale Blouin, Lionel de Lumley, François Deméocq, Fernand Freycon, Piotr Gembara, Aurélie Goubin, Edouard Le Gall, Pascale Pillon, Danièle Sommelet, Isabelle Tron, Brigitte Lacour Incidence des cancers de l'enfant en France, 1990-1999, bulletin épidémiologique hebdomadaire n° 32/2005.

- [31]. Virchow R. Zur pathologischen physiologie des Blutes. Arch Path Anat Klin Med 1849; 2: 587 –89
<http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02115266?LI=true#page-1>.
Consulté le 12/06/2013
- [32]. Jordan C. T et Guzman M. L. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. Oncogene (2004). 23, 7178–7187.
- [33]. ADONIS–KOFFY L.Y, SAWADOGO D. KOFFI G. TOURE P. ANDERSONKOUA B. SANGARE M, TIMITE–KONAN A.M.
Leucémie aiguë lymphoblastique chez un nourrisson africain de 4mois
Médecine d'Afrique Noire : 1999, 46 (8/9)
- [34]. Série de M.KHATTAB , thèse numéro 21 ,soutenu publiquement le 28/02/12 ,par ANAS BOUHNOUN à RABAT
- [35]. Série de A.MESRAR : thèse N 66 soutenu publiquement le 12/01/1989 à CASABLANCA , par MOUNA KHATTAR.
- [36]. Perillat F, Cancer Causes Control 2001; 12: 935–41
- [37]. Delphine C. Christine C, Jacqueline C, Dominique D, Eugénia G. do Esperito Santo, Claire G, Dominique L, Céline L. Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallan (Essonne) Rapport d'investigation – Mai 2003 – Résumé du rapport 30– International Agency for Research on Cancer PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001
- [38]. Clavel J, Facteurs de risque infectieux et immuno–allergiques. Epidémiologie des cancers de l'enfant(2009) Springer Paris – Paris. Pages 319–326.
- [39]. Harif M, Professeur de l'Enseignement Supérieur, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, Directeur du CHU Mohammed VI, Marrakech, Président du Groupe Franco–Africain d'Oncologie Pédiatrique, Le cancer chez l'enfant : Aspects pratiques, Ouvrage édité avec le soutien de la

Fondation Sanofi-Espoir (2002).

- [40]. Mahoney MC, Moysich KB, McCarthy Jr PL, McDonald RC, Stepanenko VF, Day RW, et al. The Chernobyl child-hood leukemia study: background & lessons learned. (2004) Environ Health 3(1):12;doi:10.1186/1476-069X-3-12
- [41]. Sermage FC, et al. Leucémies infantiles à proximité des centrales nucléaires revues francophone des laboratoires, int j cancer 2012;doi:10.1002/ijc.27425.
- [42]. Shu XO, Potter JD, Line S, Severson RK, Han D, Kersey JH, et al. Diagnostic xrays and ultrasound exposure and risk of acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. (2002) Cancer Epidemiol Bio markers Prev 11:177-185
- [43]. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. A pooled analysis of magnetic fields et child-hood leukaemia. Br J Cancer (2000) 83:692-698
- [44]. Rivard CE, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia Epidemiology, 2013.14 :437-441.
- [45]. Freedman MD, Stewart P, Kleinerman RA, Wacholder S, Hatch EE, Tarone RE, et al. 2001. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia, Am J Public Health, 2001. 91 :564-567
- [46]. Kossman SE, Weiss MA, Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. Cancer 2000, 88(3):620-624

- [47]. Wartenberg D, Groves FD, et Adelman AS, 2008. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. In: Estey EH, Faderl SH & Kantarjian HM (eds.) Hematologic Malignancies – Acute Leukemias. Springer , Berlin Heidelberg New York. 294pps.
- [48]. Belson M, Kingsley B, et Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review, Environmental Health Perspectives. Volume 115 January 2007.
- [49]. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. Environ Health Perspect, 2000. 108:73–82
- [50]. Amy C, Macarthur, Mary L, McBride, John J, Spinelli , Sharon T, Richard P, Gallagher , Theriault G, Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study Cancer Causes Control, 2008. 19:283–295
- [51]. Pang D, McNally RJQ, Birch JM, United Kingdom childhood cancer study. Parental smoking and childhood cancer: Results from the United Kingdom childhood cancer, 2003, 88:373–381
- [52]. Ross JA, Kasum CM, Davies SM, Jacobs DR, Folsom AR, Potter JD. Diet and risk of leukemia in the Iowa Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomark Prev ,2002, 11:777–78
- [53]. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56:106–130.

- [54]. Valensi, F .
Classification des leucémies aiguës.
Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé
Encyclopédie Médico–Chirurgicale 13–018–G–05
- [55]. French– American–British (FAB) cooperative group.
Proposals for the classification of acute leukaemias.
Brit J Haemat 1976; 33: 451–458
- [56]. 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.
- [57]. Série de M.HARIF , these N 80 soutenu le 15/12/14 par HAJAR el yachouri, à
MARRAKECH .
- [58]. J.R.Passweg ; Y.Chalandon ; T.Matthes et All.
Les leucémies Aigues.
Rev. Med. Suisse 2008 ;4 ;1272–8.
- [59]. Katie Georgopoulos; Ph.D.
Acute Lymphoblastic Leukemia– on the wings of IKAROS.
N Eng J Med 2009; 360: 524–526.
- [60]. Gameiro P, Moreira I, Yetgin S, et al.
Polymerase chain reaction (PCR)– and reverse transcription PCR–based
minimal residual disease detection in long–term follow–up of childhood
acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2002 ; 119 : 685–96.
- [61]. 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.

[62]. 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.

[63]. Francine Mugnaret; Christiane chorine

Cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans le leucémies aiguës. Original research article, revue 55 des laboratoires. Science direct, vol 2002 ; issue344.

June 2002 page 31–40.

[64]. 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

[65]. 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.

[66]. 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).

Leukemia1995;9:1783–1786

- [67]. FBauduer
Aspects cliniques des leucémies aiguës
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10
- [68]. Riccardo S. Cosimo G. Gianluca B. Stefania V. Luigi Z. Sisto
Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia J Pediatr Orthop
2008; 28:20Y28
- [69]. Michel G. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adolescent :
clinique et traitement. EMC Pédiatrie 2008 [4-080-D-10]. [3] Reddy SC,
Jackson
- [70]. A. Bouchra, K. Benbouazza, F. Allali « Polyarthrite chronique révélatrice
d'une leucémie aiguë » Revue du Rhumatisme, Volume 72, Issu 3, march
2005, Pages 266-268.
- [71]. 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.
- [72]. Christian. B
Leucémies aiguës lymphoblastiques
Publié le : 20 décembre 2004.
- [73]. Ching-Hong Pui; M.D; Mary V. Relling; Pharm.D et al
Mechanisms of disease: Acute Lymphoblastic Leukemia N Eng J Med 2004 ;
350 :1535-1548.
- [74]. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al.
Acute lymphoblastic leukaemia, Children's Cancer Group trials in childhood:
1983-1995. Leukemia 2000;14:2223-2233

- [75]. XFrank Zhao ; Ivana Gojo ; T. York et All
Diagnosis of biphenotypic acute lymphoblastic leukaemia a paradiagnostic approach.
Janv 2010.
Inter. Journ. Of clinical experimental pathology 3(1) –75–88.
- [76]. Christian. B
Leucémies aiguës lymphoblastiques
Publié le : 20 décembre 2004.
- [77]. David I. Markd; Anthony . Moorman; Lucy Chilton et all.
The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with ALL and t(4;11)(q21; q23)/MLL prospectively treated in the UKALLXII/ ECOG 2993 trial.
Ferrato Sorti Foundation 2013–10. 3324
- [78]. Centre régionale de lutte contre le cancer, Provence–alpes–côte d’azur « leucémies aiguës lymphoblastiques »
- [79]. N. Duployez, C. Preudhomme « Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et Le suivi des leucémies aiguës » Revue francophone des laboratoires, Volume 2015, Issu 471, April 2015, Pages 51–64
- [80]. M. C. Béné, F. Lacombe « place de la cytométrie en flux dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës » Revue francophone des laboratoires, Volume 2015, Issu 471, April 2015, Pages 35–41
- [81]. Belakehal SD, Ardjoun FZ. Recommandations et procédure de réalisation d'un myélogramme en hematologie, 2013. <http://www.hematologie.dz.com/online/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=2&cntnt01return id=56>.
Consulté le 11/11/2013

- [82]. Gamal AH, Classification of Acute Leukemia. The Scientist's Perspective and Challenge, 2011. ISBN 978-953-307-553-2
- [83]. Anonyme, Hématologie, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, 2006
- [84]. Mdhaffar M; Elloumi M; Bouaziz H ; Mseddi S ; Bellaaj H ; Kassar O ; Souissi T, Service d'Hématologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, tunisie.2006
- [85]. Troussard X, Maarouf N. Leucémies biphénotypiques (BAL) : mythe, réalité, perspectives. spectra biologie n° 152 • Mai 2006
- [86]. Wartenberg D, Groves FD, et Adelman AS, 2008. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. In: Estey EH, Faderl SH & Kantarjian HM (eds.) Hematologic Malignancies – Acute Leukemias. Springer , Berlin Heidelberg New York. 294pps.
- [87]. .M. Poirée, N. Sirvent.
Cancers de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques (144)
Service de Pédiatrie, Unité d'onco-hématologie, CHU Nice.
Février 2006 (mise à jour février 2006).
- [88]. Christian. BLeucémies aiguës lymphoblastiques Publié le : 20 décembre 2004.
- [89]. J.R.Passweg ; Y.Chalandon ; T.Matthes et All. Les leucémies Aigues. Rev. Med. Suisse 2008 ;4 ;1272-8
- [90]. G .Michel .
Leucémies aigües lymphoblastiques de l'enfant et l'adolescent: clinique et traitement : Éditions Scientifiques et médicales Elsevier SAS,4-080-D-10 ,2008. Friedmann AM, Weinstein HJ.The role of prognostic features in the treatment of childhood acutelymphoblastic leukemia. The Oncologist 2000; 5: 321-328

- [91]. Ching-Hon Pui, M.D., and William E. Evans, Pharm.D.
Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia.
N Engl J Med 2006;354:166–78.2006 Massachusetts Medical Society
41. Yves
- [92]. Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.
Protocole MARALL 2006 (Version du 19 Juillet 2006)
- [93]. Boissel N.
Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës
Réanimation 15 (2006) 278–284 F Rosemarie, Christian Michaela B.
Glucocorticoids in the Treatment of Children with Acute Lymphoblastic
Leukemia and Hodgkin's Disease Clin Cancer Res 2007; 13(23) December 1,
2007
- [94]. Y Perel, A .Auvrignon, T Leblanc, G Michel, Y Reguerre, J-P Vannier
Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia For the Group LAME of
the Société Française des Cancers de L'Enfant (SFCE), Leukemia (2005) 19,
2082–2089
- [95]. Syndrome de lyse tumoral. Diagnostique et traitement.
DESC de réanimation médical
Limoges, septembre 2009.
- [96]. JENKINS CS, OZER H, PARKER JC. Mobilization of CALLA-positive
lymphoblasts during treatment with granulocyte colony-stimulating factor.
Blood 1992 ; 80 : 2944
- [97]. Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.
Protocole MARALL 2006 (Version du 19 Juillet 2006)

- [98]. Berthou C, Leucémies aiguës lymphoblastiques, Item 162, C35 ECN, 2006.[13] Thierry Leblanc , André Baruchel , Marie-Françoise Auclerc , Marie-Françoise Auclerc . Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS*, 2010
- [99]. Anonyme, les signes et les symptômes des leucémies aiguës chez l'enfant, 2009.
- <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-dusang/leucemies-aigues/symptomes-et-diagnostic/les-signes-et-les-symptomes.html>
- consulté le 12/11/2013.
- [100]. Haralad.T, Heinz.D, Torsten.H. Atlas de poche d'hématologie, 2006, P : 9-10.
- [101]. Laineya M, Boiriea M, Fenneteaua O. Hémogramme en pédiatrie : variations physiologiques. *Revue francophone des laboratoires* – novembre 2009 – N°416.
- [102]. EDEN OB, LILLEYMAN JS, RICHARDS S .Testicular irradiation in childhood lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1990 ; 75 : 496-498
- [103]. 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
- [104]. 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
- [105]. BURNETT AK .Autologous bone marrow transplant in the treatment of acute leukaemia. *Bailliere's Clin Haematol* 1991 ; 4 : 751-77

- [106]. Pui C-H, Robison L, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-1043.
- [107]. Maillard N, Buzyn A. Leucémies aiguës: 2e partie –Leucémies aiguës lymphoblastiques : diagnostic, évolution. *La revue du praticien* 2006; 56:303 308.
- [108]. JOHNSON FL .Role of bone marrow transplantation in childhood lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990 ; 4 : 997–1008
- [109]. VIDAL Recos 5ème édition « recommandation en pratique 2014 » Sous la direction du Pr Charles Caulin.
- [110]. Site internet <http://slideplayer.fr/slide/1212057/> consulté le 4/08/15 à 15h34.
- [111]. site internet :
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp10.php
consulté le 04/08/15 à 15h25.
- [112]. <http://www.trc-canada.com/detail.php?CatNum=M373435> consulté le 04/08/15 à 16h10.
- [113]. Site internet : Académie nationale de pharmacie
Disponible à l'url suivante :
<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Idarubicine> consulté le 04/08/15 à 16h31
- [114]. Sébahoun G, leucémies aiguës.Hématologie clinique et biologique ; 2ième édition ; 2006.

- [115]. Valensi F. Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Editions , Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Hématologie, 13-018-G-05, 2003, 7 p.
- [116]. 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
- [117]. Marie-Dominique Tabone .
Surveillance et devenir des enfants traités pour leucémie aigue lymphoblastique.
Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier SAS ,Paris),Pédiatrie ,4-080-D-30, 2003 , 7p
- [118]. 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. 2001 ; p 218
- [119]. 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. Évaluation du protocole national MARALL-2006 de PEC des LAL. - 144 -
- [120]. G.Vaudre *, N. Trocmé, J. Landman-Parker, F. Maout, M.D. Tabone, B. Tournaire, F. Gouraud, C. Dollfus,A.Auvrignon, G. Leverger Vécu des adolescents guéris d'une leucémie aiguë lymphoblastique.
Quality of life of adolescents surviving childhood acute lymphoblastic

leukemia

Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Assistance publique-hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France

<http://france.elsevier.com/direct/ARCPED/>. 28 juillet 2005

[121]. Benchekroun. S et coll .

Information des enfants atteints de cancers et de leurs parents, Msefer Alaoui. F et coll p 99-101 (2002)

[122]. Shanon.L.Maude ; M.D ; Ph.D ; Noelle Frey ; Pamela.A.Show et al.

Chimeric Antigen Receptor T cells for sustained remissions in leukaemia. N Eng J Med 2014, 371; 1507-1517.

[123]. Arch Pein, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J.

Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention.

Pédiatr 2001 ; 2 : 988 999

[124]. 1Steven E. Lipshultz, M.D., Nader Rifai, Ph.D., Virginia M. Dalton, M.S., P.N.P., Donna E. Levy, M.S., Lewis B. Silverman, M.D., Stuart R. Lipsitz, Sc.D., Steven D. Colan, M.D., Barbara L. Asselin, M.D., Ronald D. Barr, M.D., Luis A. Clavell, M.D., Craig A. Hurwitz, M.D., Albert Moghrabi, M.D., Yvan Samson, M.D., Marshall A. Schorin, M.D., Richard D. Gelber, Ph.D., and Stephen E. Sallan, M.D.

The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.

The new england journal of medicine. www.nejm.org. July 8, 2004

[125]. Peter. H. Asdahl; Linda F. Warner; Krud Bendix et all.

Acute renal failure and normal blood count: A rare presentation of T-Cell

acute lymphoblastic leukaemia.

Nov 2013.ELSEVIER (3) 14–16

- [126]. Roth C, Schmidberger H, Lakomek M, Witt O, Wuttke W, JarryH
Reduction of gamma amino butyric acid ergic neurotransmission as a putative mechanism of radiation induced activation of the gonadotropin releasing hormone pulse generator leading to precocious puberty in female rats.
Neurosci Lett 2001; 297: 45–48
- [127]. [N.Boissel. Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. *Réanimation* 2006 ; 15: 278 – 284
- [128]. 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
- [129]. 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.
- [130]. 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.
- [131]. 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.

- [132]. 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.
- [133]. N. Boissel. Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. *Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS.* (Juillet 2006)
- [134]. 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.
- [135]. Thierry Leblanc , André Baruchel , Marie–Françoise Auclerc , Marie–Françoise Auclerc . Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant . *Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS*, 2010
- [136]. 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.
- [137]. 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
- [138]. Michel G. Bordignon 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.
- [139]. Cherkaoui. O . Problématique de la PEC financière et sociale du cancer au Maroc, *Msefer Alaoui et coll* 2005 . p187–192
- [140]. Msefer Alaoui, F et coll. Le cancer au Maroc– *XXIV ème Congrès médical national*. 2005

[141]. 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