



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 070

Evaluation des leucémies aiguës myéloblastiques chez l'enfant au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/05/2018

PAR

M. Mehdi RAOUAH

Né Le 03 Avril 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Leucémies aiguës myéloblastiques – Enfant – Epidémiologie – Cytologie –
Cytochimie– Chimiothérapie – Rémission complète

JURY

M. M. SBIHI
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. J. EL HOUDZI
Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

M. M. CHAKOUR
Professeur d'Hématologie

Mme. A. BOURRAHOAT
Professeur agrégé de Pédiatrie

} JUGES

Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES **PROFESSEURS**

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato– orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie– réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie

ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie–obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato–orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo–phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie

BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018

DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, Mon amour, mon
respect, et ma reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que Je dédie cette thèse :*

*A la mémoire de mon cher père
Abdellatif RAOUAH*

*Dont la vie était l'exemple du courage, de dévouement, d'honnêteté, de
persévérance, de sacrifices et de militance.*

*On a toujours senti que l'éducation et la protection de tes enfants était
le premier objectif de ta vie. Tu m'as appris comment affronter la vie,
et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu
m'accomplir.*

*En ce jour ton fils espère réaliser l'un de tes rêves et son plus grand
chagrin est que tu ne sois pas à ses côtés pour voir tes yeux
larmoier et sentir ta fierté.*

*Ton départ a laissé un grand vide dans notre vie et beaucoup de peine
mais ça ne m'empêchera jamais de continuer le chemin que tu m'as
tracé et réaliser tes rêves.*

*Tu es toujours présent dans mon cœur et je ne cesserai de prier Dieu
pour que tu sois en paix.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à
ton égard.*

*Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me
servir de guide même en ton absence.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai
su exprimer avec les mots.*

A Ma très chère et adorable maman

Aïcha JOUAD

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as éduqué, tu m'as comblé de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Tes prières et tes sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Je savais si quelque chose m'arrivait, tu seras là et toujours à mes côtés, et c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude. Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi.

A Mes chers frères Mohamed Amine et Ouail

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail. Que dieu nous unisse à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A la mémoire de mes grands pères

Mohamed et Saïd

Puissent votre âmes repose en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A mes très chères grand-mères

Rkia et Mbarka

VOS prières ont été pour moi d'un grand soutien tout au long de mes études. Avec mes souhaits de santé, de bonheur et de longévité.

A mes chers cousins et chères cousines

Pour vous mes petits frères et sœurs qui occupent une place unique dans mon cœur, Je vous offre ce travail pour vous confirmer toute l'importance que vous avez à mes yeux, Pour vous souhaiter un avenir promettant et pour vous dire que vous serez toujours mes petits frères et sœurs gâtés et aimés.

Aux familles

RAOUAH, JOUAD, TAOUBANE

Sans vous, ce parcours aurait été plus difficile.

A Mes très chers amis

Wadi, Khalid, Ghita, Khaoula, Basma, Chayneze, Safae, Kenza, Jihane, Imane, Yousra.

Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Vous êtes les meilleurs.

A mes chers amis et collègues, a vous les collègues de classe, d'amphithéâtre, et de stage hospitalier

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

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

REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR SBIHI Mohamed Professeur de l'Enseignement
Supérieur De Pédiatrie- CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président Du jury de
notre thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture
dans l'exercice de la profession.*

*Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MADAME LE
PROFESSEUR EL HOUDZI Jamila Professeur de l'enseignement
supérieur de Pédiatrie- CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction,
nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a
reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités
humaines et professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent
une grande admiration et un profond respect.*

*Nous espérons, cher Maître, de trouver ici, le témoignage de notre
sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR CHAKOUR Mohamed Professeur de l'enseignement
supérieur d'Hématologie -Hôpital Militaire IBN SINA de Marrakech.
Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer
notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité
avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher
Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère
reconnaissance.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LE
PROFESSEUR BOURRAHOUI AICHA Professeur agrégé de
pédiatrie- CHU MOHAMMED VI de Marrakech.
Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très reconnaissants de
la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.
Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et
de notre haute considération.*

FIGURES

Liste des figures

- Figure 1 :** Fréquence des LA par rapport aux autres hémopathies malignes
- Figure 2 :** Fréquence des LAM par rapport aux LAL
- Figure 3 :** Répartition des malades par années
- Figure 4 :** Répartition des cas selon l'origine géographique
- Figure 5 :** Répartition des enfants en fonction de leur tranche d'âge
- Figure 6 :** Répartition des patients selon le sexe
- Figure 7 :** Répartition selon la couverture sociale
- Figure 8 :** Délais de consultation des patients
- Figure 9 :** L'association syndromique
- Figure 10 :** Le taux de l'hémoglobine
- Figure 11 :** Le type d'anémie chez nos enfants
- Figure 12 :** Répartition des patients selon le taux de leucocytes
- Figure 13 :** Répartition des patients selon le taux plaquettes
- Figure 14 :** Taux de blastes médullaires
- Figure 15 :** Cytochimie de la MPO
- Figure 16 :** Le pourcentage des CD positifs pour chaque marqueur myéloïde
- Figure 17 :** Répartition des patients selon la classification FAB
- Figure 18 :** Résultats du bilan d'hémostase
- Figure 19 :** Répartition de nos patients selon les groupes pronostiques cytogénétiques
- Figure 20 :** Prise en charge des patients avant la chimiothérapie
- Figure 21 :** Résultats de la première induction
- Figure 22 :** Résultats après la fin de l'induction
- Figure 23 :** Résultats après la 1ère consolidation
- Figure 24 :** Résultats après la 2ème consolidation
- Figure 25 :** Résultats globaux après la fin du traitement par le protocole AML-03
- Figure 26 :** Résultats durant la période de surveillance des enfants en RC après la fin du traitement

- Figure 27 :** Résultats jusqu'à la date point
- Figure 28 :** Résultats du traitement par le protocole national AML-MA 2003
- Figure 29 :** Résultats de la première phase du traitement
- Figure 30 :** Résultats après la fin de l'induction
- Figure 31 :** Résultats après la 1ère consolidation
- Figure 32 :** Résultats après la 2ème consolidation
- Figure 33 :** Résultats globaux après la fin du traitement par le protocole AML11
- Figure 34 :** Résultats durant la période de surveillance des enfants en RC après la fin du traitement
- Figure 35 :** Résultats du traitement par le protocole national AML-MA 2011
- Figure 36 :** Taux de RC après la fin du traitement par AML-03 et AML-11
- Figure 37 :** Décès après l'induction, et la consolidation dans AML03 et AML11
- Figure 38 :** Courbe de survie globale pour les patients traités par AML-2003
- Figure 39 :** Courbe de survie globale pour les patients traités par AML-2011
- Figure 40 :** Classification des leucémies aiguës myéloïdes selon l'OMS 2001
- Figure 41 :** Définition et classification du syndrome de lyse tumorale clinique Caire-Bishop
- Figure 42 :** Pathologies à haut risque de développer un syndrome de lyse tumorale
- Figure 43 :** Antibioprophylaxie dans les LAM (St Jude)
- Figure 44 :** Eléments de traitement dans les trois études LAME 1989-1999
- Figure 45 :** la thérapie ciblée dans les leucémies
- Figure 46 :** Cytochimie de la peroxydase (positive dans presque 100% des blastes)
- Figure 47 :** Cytochimie de la butyrate estérase

TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau	I :	Répartition géographique selon les régions
Tableau	II :	Répartition selon la couverture sociale
Tableau	III :	Répartition de nos patients selon les antécédents
Tableau	IV :	Fréquence des différents signes du syndrome d'insuffisance médullaire
Tableau	V :	Différents aspects du syndrome tumoral
Tableau	VI :	Tableau récapitulatif des données de l'hémogramme
Tableau	VII :	Richesse et représentation des blastes dans la moelle
Tableau	VIII :	Résultats de l'immunophénotypage
Tableau	IX :	Répartition selon les résultats du caryotype
Tableau	X :	Répartition des patients selon la classification F A B
Tableau	XI :	Répartition des patients selon la classification O M S 2 0 1 6
Tableau	XII :	Résultats de la radiographie thoracique
Tableau	XIII :	Résultats de l'échographie abdominale
Tableau	XIV :	Répartition de nos patients selon les groupes pronostiques cytogénétiques
Tableau	XV :	Les autres facteurs pronostiques de nos cas de LAM
Tableau	XVI :	Toxicité de la chimiothérapie selon les phases de chimiothérapie
Tableau	XVII :	Taux de rémission complète en fonction du Caryotype
Tableau	XVIII :	Taux de rémission complète en fonction des autres facteurs pronostiques
Tableau	XIX :	Le pourcentage de rémission après chaque cure de chimiothérapie
Tableau	XX :	Causes de décès selon les phases de chimiothérapie (AML-2003)
Tableau	XXI :	Les causes de décès (AML-2003)
Tableau	XXII :	Causes de décès selon les phases de chimiothérapie (AML-2011)
Tableau	XXIII :	Les causes de décès (AML-2011)
Tableau	XXIV :	Comparaison de la fréquence des deux types de leucémies selon les études

Tableau	XXV :	L'âge moyen des enfants atteints de LAM selon les séries
Tableau	XXVI :	Répartition des enfants selon les tranches d'âge dans les différentes séries
Tableau	XXVII :	La répartition selon le sexe dans les différentes séries
Tableau	XXVIII :	Fréquence des antécédents dans les autres séries comparées à la nôtre
Tableau	XXIX :	Fréquence du syndrome anémique selon les séries
Tableau	XXX :	Fréquence du syndrome hémorragique selon les études
Tableau	XXXI :	Fréquence du syndrome infectieux selon les séries
Tableau	XXXII :	Fréquence des adénopathies dans les différentes séries
Tableau	XXXIII :	Fréquence de la splénomégalie selon les séries
Tableau	XXXIV :	Fréquence de l'hépatomégalie selon les séries
Tableau	XXXV :	Fréquence de l'hypertrophie gingivale selon les séries
Tableau	XXXVI :	Fréquence de l'atteinte osseuse selon les séries
Tableau	XXXVII :	Fréquence de l'atteinte méningée selon les séries
Tableau	XXXVIII :	Fréquence des chloromes orbitaires selon les séries
Tableau	XXXIX :	Répartition des enfants selon le degré de l'anémie
Tableau	XL :	Répartition des enfants selon les chiffres de leucocytes
Tableau	XLI :	Le taux de plaquettes dans les différentes séries
Tableau	XLII :	Le taux de blastes circulants dans le sang dans les différentes séries
Tableau	XLIII :	Richesse et représentation des blastes dans la moelle
Tableau	XLIV :	Marqueurs spécifiques de chaque lignée
Tableau	XLV :	Fréquence des principaux marqueurs exprimés dans les sous-typess de LAM
Tableau	XLVI :	Le pourcentage des CD positifs pour chaque marqueur myéloïde de notre série
Tableau	XLVII :	Groupes pronostiques selon les données cytogénétiques et moléculaires dans les LAM pédiatriques
Tableau	XLVIII :	Les principales anomalies cytogénétiques dans les autres séries comparées à la nôtre

Tableau	XLIX :	Classification FAB des LAM
Tableau	L :	Classification FAB des LAM dans les autres séries
Tableau	LI :	Classification OMS 2008 des LAM et des hémopathies apparentées
Tableau	LII :	Score diagnostic EGIL
Tableau	LIII :	Définition de Cairo–Bishop d’un syndrome de lyse tumorale de laboratoire
Tableau	LIV:	Classification pronostique des LAM selon la cytogénétique conventionnelle selon les principaux essais
Tableau	LV :	Valeur pronostique des anomalies cytogénétiques dans les LAM pédiatriques d’après le MRC et le BFM.
Tableau	LVI :	Répartition des patients selon les groupes pronostiques cytogénétiques dans les autres séries comparées à la nôtre
Tableau	LVII :	Prophylaxie des infections utilisée dans le SHOP de Marrakech
Tableau	LVIII :	Schémas thérapeutiques des 2 protocoles: (a) MRC AML 10 / (b) AML 12.
Tableau	LIX:	L’intensité de la dose de Cytarabine, daunorubicine et Étoposide dans des essais cliniques des LAM pédiatriques
Tableau	LX:	Protocole utilisé en Inde pour les LAM de l’enfant
Tableau	LXI:	Protocoles de chimiothérapie utilisés dans les CHU de Tunisie entre 1994 et 2002
Tableau	LXII :	Historique et résultats des protocoles utilisés pour la prise en charge des LAM de l’enfant au SHOP de Casablanca
Tableau	LXIII:	Protocole AML–MA 2003 versus Protocole AML–MA 2011
Tableau	LXIV:	Résultats de la cure d’induction dans les différents essais cliniques
Tableau	LXV :	Résultats des cures de consolidation selon les séries
Tableau	LXVI :	Principales thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës
Tableau	LXVII :	Pourcentage et délais des rechutes après obtention de RC a l’issu des cures d’induction
Tableau	LXVIII	Taux de décès précoces à l’issu des cures d’induction
Tableau	LXIX	Taux de survie sans événements et de survie globale dans les différents essais cliniques internationaux comparés à notre série

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

ADP :	Adénopathie
ATRA :	Acide tout-trans-rétinoïque
CCMH :	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD :	Cluster de différenciation
CIVD :	Coagulation Intra-Vasculaire disséminée
CMF :	Cytométrie en flux
CMV :	Cytomégalovirus
CSH :	Cellules souches hématopoïétiques
CSL :	Cellule souche leucémique
Del :	Délétion
EGIL :	European groups for the immunologiques caractérisations of leukemias
FAB :	Franco-Américano-Britannique
FISH :	Fluorescence in situ hybridization
FL :	Fémtolitre
GB :	Globules blancs
GVHD:	Graft versus host disease
GVL:	Graft versus leukemia
Hb:	Hémoglobine
HLA:	Human leukocyte antigen
HMG :	Hépatomégalie
HVG :	Host versus graft
Inv :	Inversion
LA :	Leucémie aiguë
LAL :	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM :	Leucémie aiguë myéloblastique
LCR :	Liquide céphalorachidien
LDH :	lactate deshydrogénase

LH:	Lymphome hodgkinien
LMNH :	Lymphome malin non hodgkinien
MGG:	May–Grünwald–Giemsa
MO:	Moelle osseuse
MPO :	Myéloperoxydase
NaF :	Fluorure de sodium
NFS :	Numération formule sanguine
NP :	Non précisé
OG :	Gemtuzumab ozogamicine
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OS:	Overall survival (survie globale)
PDF :	Produits de dégradation de fibrinogène
PDV :	Perdu de vue
PCR :	Polymerase chain reaction
PLQ :	Plaquette
Pg :	Picogramme
PNN :	Polynucléaire neutrophile
RAMED :	Régime d'assistance médicale
RC :	Rémission complète
RCC :	Réission complète continue
SLT :	Syndrome de lyse tumorale
SMG :	Splénomégalie
SNC :	Système nerveux central
SSN :	Survie sans événement
ST-HSC:	Short Term–HSC
TCA :	Temps de céphaline activé
TCMH :	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TP :	Taux de prothrombine
VGM :	Volume globulaire moyen
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

PLAN

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
MATERIELS ET METHODES	5
I. MATERIELS	6
II. METHODES	6
1. Type et période d'étude	6
2. Inclusion des patients	6
3. Paramètres étudiés	7
4. Validité de l'étude	9
5. Saisie et analyse des données	9
6. Limites de notre étude	10
RESULTATS	11
I. Étude épidémiologique	12
1. Fréquence	12
2. Répartition annuelle	13
3. Répartition géographique	14
4. Répartition selon l'âge	15
5. Répartition selon le sexe	16
6. Répartition selon la couverture sociale	17
II. Étude clinique	17
1. Antécédents	17
2. Délai de diagnostic	18
3. Clinique	19
III. Étude biologique	23
1. Hémogramme	23
2. Myélogramme	26
3. Immunophénotypage	28
4. Cytogénétique	29
IV. Classifications des LAM	30
1. Classification franco-américano-britannique « FAB »	30
2. Classification de l'OMS	31
V. Bilan d'extension:	32
1. Radiographie thoracique	32
2. Echographie abdominal	32
3. Ponction lombaire	33
VI. Bilan de retentissement	33
1. Ionogramme	33
2. Bilan d'hémostase	34
3. Bilan hépatique	35
4. Sérologies virales	35

5. Echographie cardiaque	35
VII. Facteurs pronostiques	36
1. Cytogénétique	36
2. Autres facteurs pronostiques	37
VIII. Traitement	38
1. Délai de traitement	38
2. Prise en charge Initiale	38
3. Chimiothérapie	39
IX. Évolution	54
1. Rémission complète	54
2. Échec	54
3. Décès	55
4. Rechute	56
5. Analyse de survie	57
DISCUSSION	59
I. Épidémiologie	60
1. Fréquence	60
2. Age	62
3. le sexe	64
II. Étude clinique	65
1. Antécédents	65
2. Clinique	66
III. Étude biologique	76
1. Hémogramme	76
2. Myélogramme	80
3. Immunophénotypage	82
4. Cytogénétique et biologie moléculaire	85
IV. Classifications des LAM	87
1. Classification franco-américano-britannique « FAB »	87
2. Classification de l'OMS	89
3. Classification de l'EGIL	93
V. Bilan de retentissement	93
VI. Les facteurs pronostiques	96
1. Cytogénétique	96
VII. Traitement	99
1. Soins complémentaires de support ou « supportive care »	99
2. Chimiothérapie	102
3. Nouvelles thérapeutiques	115
VIII. Évolution	119
1. Rechute	119
2. Décès	121
3. Survie	122

IX. Perspectives d'avenir.....	125
CONCLUSION.....	126
RESUMES.....	130
ANNEXES.....	142
BIBLIOGRAPHIE.....	152

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par l'expansion clonale de cellules immatures « blastes », appartenant à la lignée myéloïde, bloquées dans leur différenciation et ayant perdu leur capacité à répondre aux régulateurs de la prolifération. Elles ont pour origine, soit la transformation d'une cellule souche, soit celle d'un progéniteur hématopoïétique myéloïde plus ou moins engagé dans une lignée.

Les LAM sont des affections rares, atteignant 3 individus pour 100 000 habitants par an de tout âge et tout sexe. Chez l'enfant, les leucémies aiguës (LA) représentent 30 à 35% des cancers, et les LAM constituent 15 à 20% des cas. On observe une augmentation régulière de fréquence avec l'âge.

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

D'importants progrès ont été réalisés ces deux dernières décennies dans le traitement des LAM chez l'enfant, mais ils restent modestes, en particulier par rapport aux leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Ces progrès ne doivent pas masquer la gravité de la maladie, et le pronostic catastrophique en l'absence de traitement, en raison de l'insuffisance médullaire profonde responsable en particulier d'hémorragies et d'infections graves.

Dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU Mohammed VI de Marrakech, on a commencé à traiter les patients présentant une LAM en 2009, en utilisant le protocole national AML-03, puis le protocole national AML-11.

Ces protocoles nationaux ont pour objectifs, d'obtenir un taux de rémission de 80 % après la fin de la première phase de traitement, la réduction du taux de mortalité avant et pendant l'induction à moins de 10 %, et l'amélioration du taux de survie sans événement à 5 ans à 40%.

Néanmoins, les résultats thérapeutiques varient énormément selon que l'on considère les deux facteurs pronostiques les plus discriminants qui sont, les profils cytogénétiques, et la réponse thérapeutique.

OBJECTIFS

Notre travail est une étude rétrospective, concernant 47 cas de LAM colligés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) du CHU Mohammed VI de Marrakech, durant une période de 08 ans (2009–2017).

• **Le but de notre travail est principalement :**

- d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif, des enfants atteints d'une LAM : diagnostiquée, traitée et suivie dans le « SHOP » du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- discuter les différents protocoles thérapeutiques, et analyser les différents facteurs impliqués dans l'évolution des LAM.

MATERIELS

&

METHODES

I. MATERIELS :

Notre matériel d'étude est constitué d'une série de 47 cas de leucémie aiguë myéloïde infantile, colligés au « SHOP » du CHU Mohammed VI de Marrakech entre juin 2009 et juin 2017.

II. METHODES :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 47 cas d'enfants, chez lesquels une LAM a été diagnostiquée au sein du « SHOP » de Marrakech.

2. Inclusion des patients :

2.1. Les critères d'inclusion :

- Tous les enfants de moins de 16 ans.
- LAM de novo diagnostiquées après étude cytologique et cytochimique (MPO) suivant les critères de la classification FAB.
- Suivis entre juin 2009 et juin 2017.
- Au Service d'Hémo-Oncologie pédiatrique de Marrakech (SHOP).

2.2. Les critères d'exclusion :

- Age supérieur à 16 ans.
- LAM secondaires, patients ayant des antécédents de néoplasie traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie ou autre néoplasie évolutive.
- Impossibilité de suivi régulier pour des raisons psychologiques, familiales ou socio-économiques.

3. Paramètres étudiés:

Pour la réalisation de ce travail, on s'est basé sur le registre du « SHOP » pour avoir le nombre total des patients présentant une LAM au cours de la période analysée, puis les données ont été recueillies à partir :

- Du registre hospitalier, et de l'hôpital du jour du SHOP du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Des dossiers médicaux du SHOP du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Du système d'information « HOSIX », pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations, les différentes explorations biologiques, et radiologiques fonctionnelles réalisées.
- Contact des parents des enfants inclus dans cette étude.

Les dossiers médicaux des enfants ont servi de base pour l'exploitation de leurs données dans une fiche préétablie (Annexe 1), qui a permis de rassembler les principaux caractères cliniques de chaque enfant porteur d'une LAM, ainsi que les explorations biologiques dont il a bénéficié et enfin son évolution après traitement.

Cette fiche comporte les items suivants :

- Les caractéristiques épidémiologiques : nom, âge, sexe et origine.
- Les renseignements cliniques : antécédents pathologiques, motif de consultation, délai de consultation et les symptômes.
- Les signes physiques retrouvés à l'examen clinique représentés par le syndrome d'insuffisance médullaire, syndrome tumoral (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, hypertrophie gingivale, leucémie, paralysie d'une paire crânienne ou un autre signe neurologique déficitaire) et/ ou des signes de leucostase dans les formes hyperleucocytaires.

- Les données des bilans biologiques réalisés dans un but diagnostique, mais également pronostique et thérapeutique :
 - o L'hémogramme permet une analyse quantitative des éléments figurés du sang, et qualitative par le frottis sanguin, qui renseigne sur le taux de blastes et leur morphologie.
 - o Le myélogramme obtenu après ponction de l'épine iliaque postéro-supérieure ou antéro-supérieure permet de poser le diagnostic et de classer les patients selon la classification Franco-Américano-Britannique (FAB).
 - o L'immunophénotypage réalisé sur sang périphérique ou médullaire, permet une étude des antigènes de surface (CD) des blastes grâce aux anticorps monoclonaux par technique de cytométrie en flux, et garantit une meilleure caractérisation des blastes.
 - o La cytogénétique conventionnelle réalisée sur sang médullaire permet la recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques pour chaque type de LA. Elle constitue un des plus puissants facteurs pronostiques.
 - o Le bilan de retentissement comprend un bilan métabolique à la recherche d'un syndrome de lyse tumorale, et un bilan d'hémostase afin d'éliminer une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).
- Un bilan d'extension :
 - o La ponction lombaire avec étude cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) est réalisée systématiquement.
 - o La biopsie ostéo-médullaire permet de redresser le diagnostic à l'aide de l'étude immuno-histochimique lorsque le myélogramme est non concluant.
- le bilan pré-thérapeutique évalue le terrain avant de démarrer toute chimiothérapie. Il comporte l'estimation de l'état général du patient, l'évaluation de la fonction cardiaque, hépatique, et rénale. La recherche d'un foyer infectieux latent et la détermination de son statut viral.
- Le traitement comporte 2 volets :
 - o un traitement symptomatique visant une mise en condition du malade.

o un traitement curatif reposant sur une polychimiothérapie, suivant les 2 protocoles nationaux AML-MA 2003 puis AML-MA 2011 (Annexe 2)

4. Validité de l'étude:

Compte tenu des hypothèses de recherche retenues pour cette étude, il existe certains biais qui pourraient affecter la validité de l'étude.

4.1. Biais de mesure :

Le biais de mesure se manifeste lorsque les instruments de mesure, et les protocoles de collecte des données ne sont pas standardisés d'un patient à un autre. La validation des instruments de mesure, et la standardisation des procédures de collecte des données (même laboratoire et même équipe de cliniciens qui assurera le diagnostic et le suivi des patients), peuvent minimiser l'impact de ce biais.

4.2. Biais lié à une mauvaise observance du traitement:

La mauvaise observance des recommandations thérapeutiques par un nombre non négligeable de patients liée en partie à la non disponibilité des places d'hospitalisation, pourrait amener à tort à une sous estimation de l'efficacité du traitement (conclure à une efficacité faible alors qu'en réalité le traitement n'a pas été correctement suivi).

5. Saisie et analyse des données :

Les variables quantitatives ont été analysées en s'aidant à des médianes et des extrêmes et les variables qualitatives ont été exprimés en effectifs et en pourcentage.

Ces données ont été saisies et codées sur le logiciel MICROSOFT Excel.

L'exploitation statistique a été réalisée sur le logiciel de traitement statistique SPSS version 23.0 (version d'essai gratuite).

Nous avons calculé la survie globale, la survie sans évènement en utilisant les courbes de Kaplan Meier.

6. Limites de notre étude :

L'absence de certaines informations importantes dans les dossiers, comme l'imprécision sur les antécédents ou l'histoire clinique et thérapeutique des malades, ne nous a pas permis de rechercher quelques données épidémiologiques. De même, le faible échantillon de notre étude ne nous a pas permis de comparer nos résultats avec la littérature qui dispose de séries beaucoup plus grandes.

RESULTATS

Nous avons exploité 50 dossiers sur une période de 08 ans, s'étalant de juin 2009 à juin 2017, 47 dossiers ont été inclus dans cette étude.

Les causes d'exclusion ont été :

- 1 cas de leucémie aiguë indifférenciée (LAL ou LAM 0: impossible de le savoir).
- 1 cas de leucémie myélomonocytaire juvénile.
- 1 dossier a été enregistré par erreur comme LAM.

I. Étude épidémiologique:

1. Fréquence :

- Durant la période allant de juin 2009 à juin 2017, 221 cas de leucémies aiguës (LA) ont été diagnostiqués au « SHOP » de Marrakech, dont 174 cas de LAL et 47 cas de LAM, ce qui représente 22% des cas.
- Par rapport à l'ensemble des affections malignes colligées durant la même période, la LA a représenté 32% des cas.

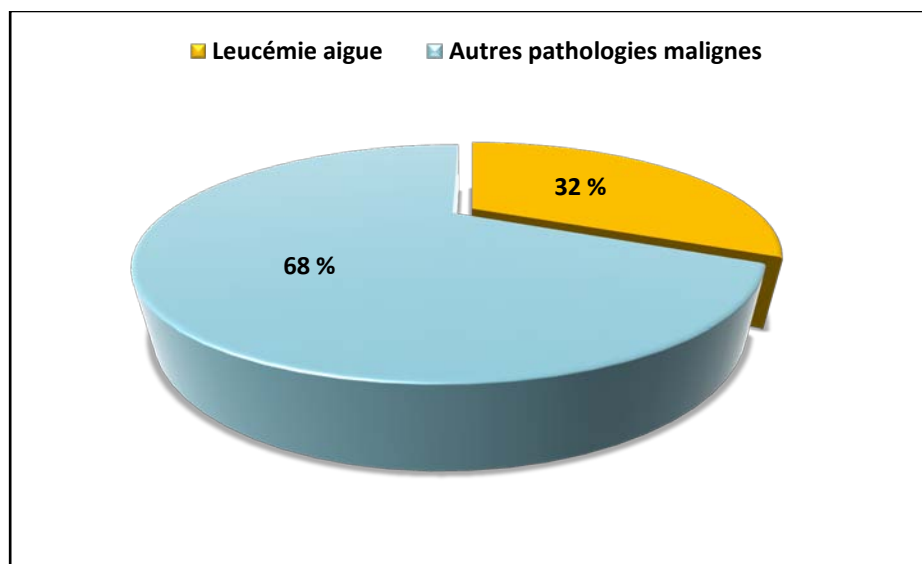


Figure 1: Fréquence des LA par rapport aux autres affections malignes

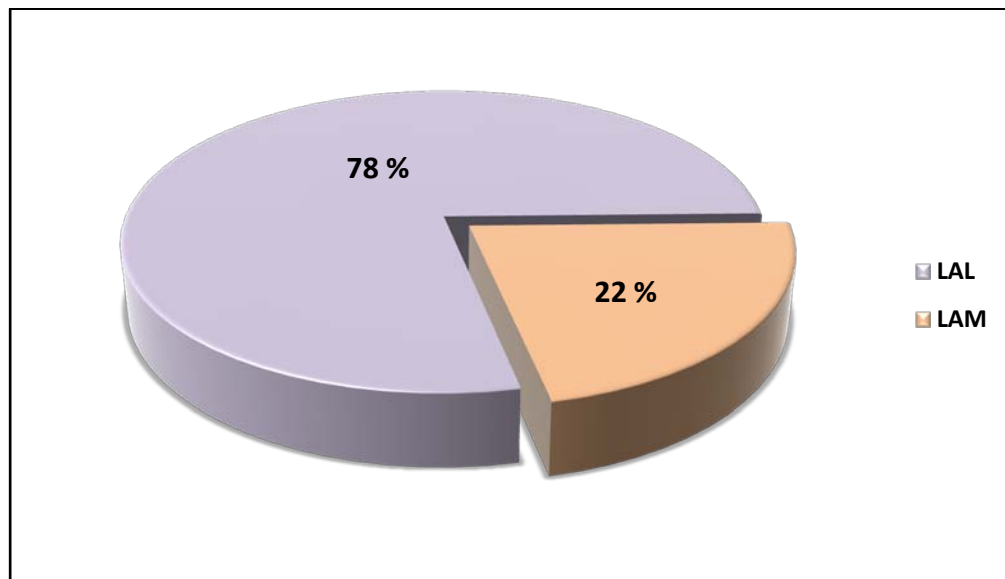


Figure 2: Fréquence des LAM par rapport aux LAL

2. Répartition annuelle :

Un faible recrutement a été noté au début de l'exercice au « SHOP » en 2009, puis une augmentation considérable, coïncidant avec le transfert de l'activité dans le centre d'oncologie et d'hématologie en 2011-2012, et puis une stabilisation relative durant les années d'après.

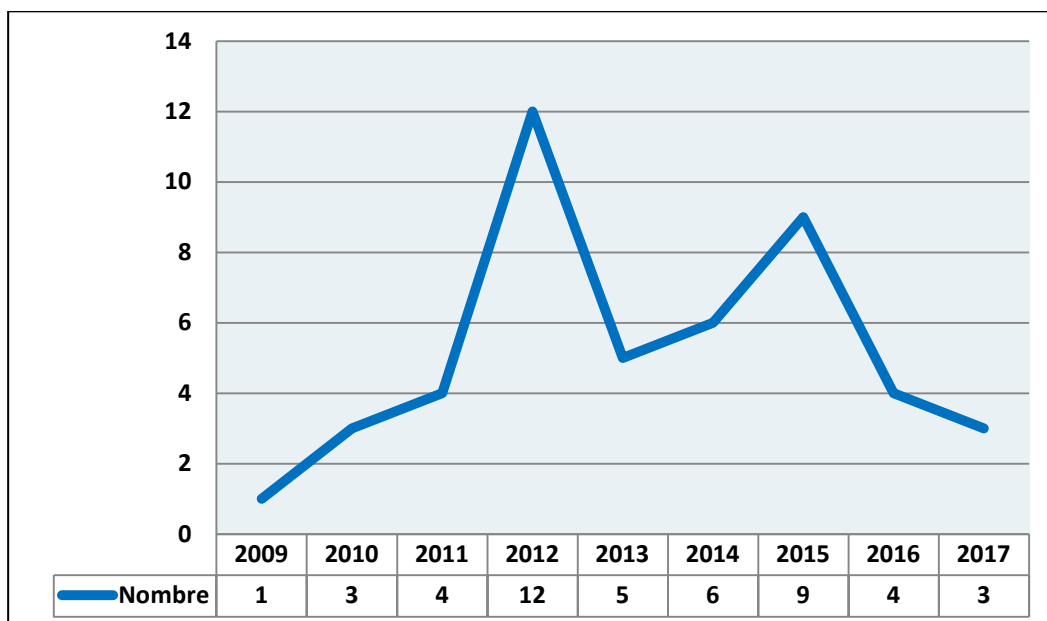


Figure 3: Répartition des malades par années

3. Répartition géographique :

3.1. Répartition géographique (urbaine/rurale):

Notre service a reçu 18 patients d'origine rurale, et 29 enfants d'origine urbaine soit respectivement 38 % et 62 %.

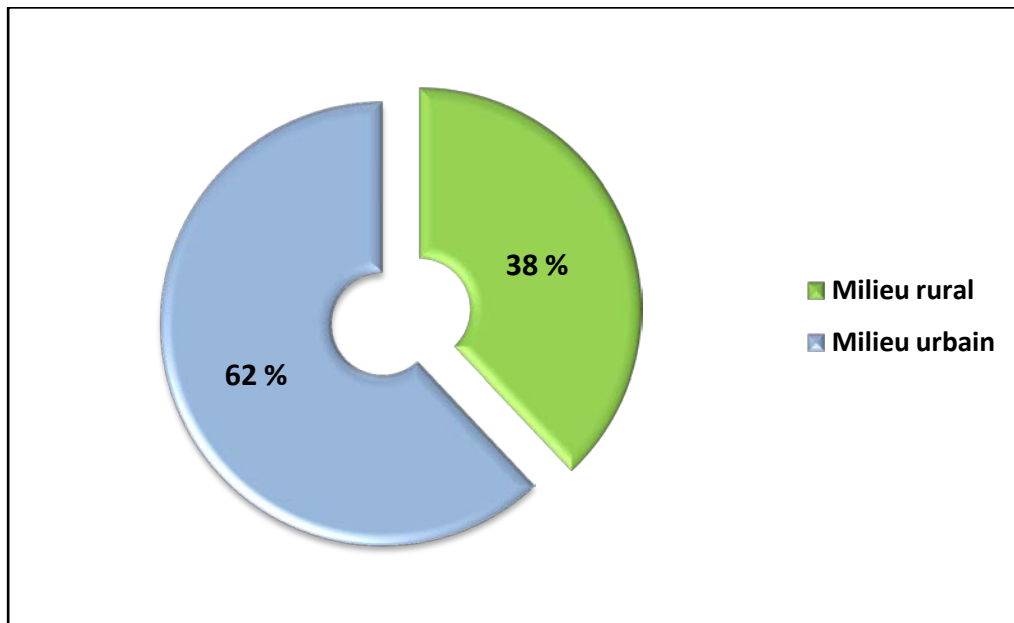


Figure 4: Répartition des cas selon l'origine géographique

3.2. Répartition géographique selon les régions :

Selon la nouvelle répartition territoriale, la majorité des enfants sont provenus de la région de Marrakech-Safi, cependant le « SHOP » reçoit de tout le sud du Maroc.

Tableau I: Répartition géographique selon les régions

Régions	Villes	Nombre	%
Marrakech-Safi (28)	Marrakech	10	21,3 %
	Safi	3	6,4 %
	Chichaoua	3	6,4 %
	Benguerir	2	4,2 %
	Kelaa des Sraghna	2	4,2 %
	Essaouira	2	4,2 %
	Sidi Mokhtar	1	2,1 %
	Sidi Bou Othmane	1	2,1 %
	Asni	1	2,1 %
	Ait Ourir	1	2,1 %
	Sidi Bennour	1	2,1 %
	Ourika	1	2,1 %
Souss-Massa (12)	Agadir	8	17 %
	Taroudant	2	4,2 %
	Tiznit	1	2,1 %
	Taliouine	1	2,1 %
Draa-Tafilalet (4)	Ouarzazate	1	2,1 %
	Zagora	3	6,4 %
Guelmim-Oued Noun (2)	Guelmim	1	2,1 %
	Sidi Ifni	1	2,1 %
Layouune-Sakia El Hamra (1)	Layouune	1	2,1 %

4. Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge a varié entre 8 mois et 16 ans avec une moyenne de 10.26 ans.

- 1 patient avait un âge inférieur à 1 an soit 2.12 %.
- 3 patients avaient un âge compris entre 1 an et 5 ans soit 6.38 %.
- 19 patients avaient un âge compris entre 5 ans et 10 ans soit 40.42 % des cas.
- 24 patients avaient un âge supérieur à 10 ans soit 51.06 %.

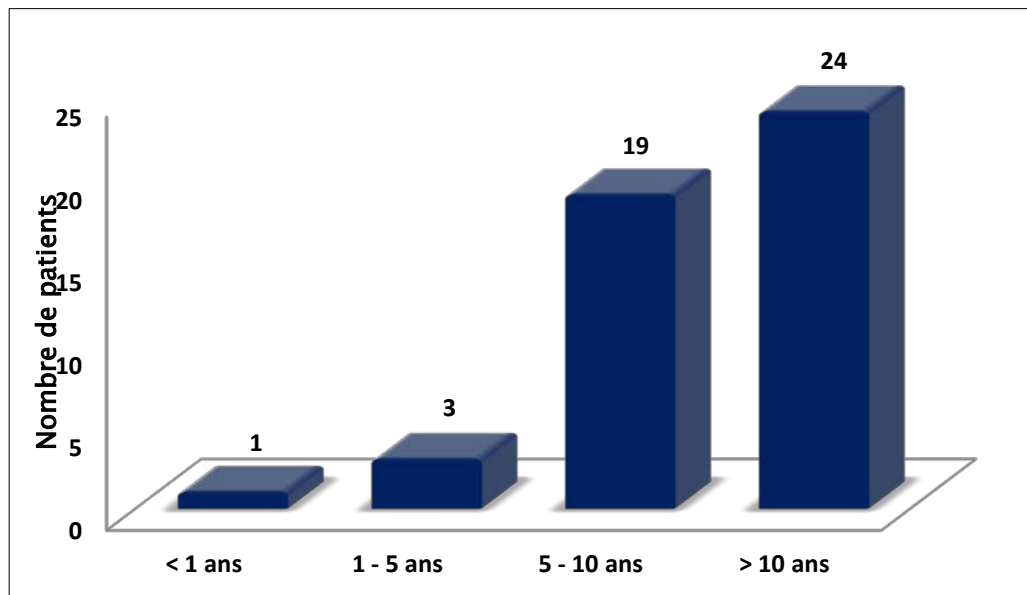


Figure 5: Répartition des enfants en fonction de leur tranche d'âge

5. Répartition selon le sexe :

La population analysée a montré une légère prédominance masculine :

- 27 enfants de sexe masculin soit 57.4 %.
- 20 enfants de sexe féminin soit 42.5 %.
- Le sexe-ratio a été de 1.35.

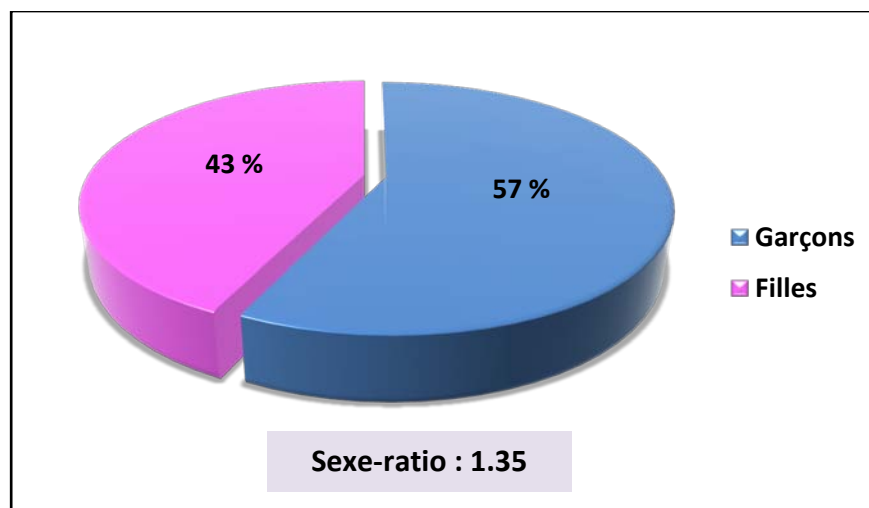


Figure 6: Répartition des patients selon le sexe

6. Répartition selon la couverture sociale :

Comme pour la plupart de nos patients, la couverture sociale est faible dans notre contexte.

Tableau II: Répartition selon la couverture sociale

Avec couverture sociale		Sans couverture sociale
24 (51 %)		23 (49 %)
RAMED	Mutuelle	
14 (30 %)	10 (21 %)	

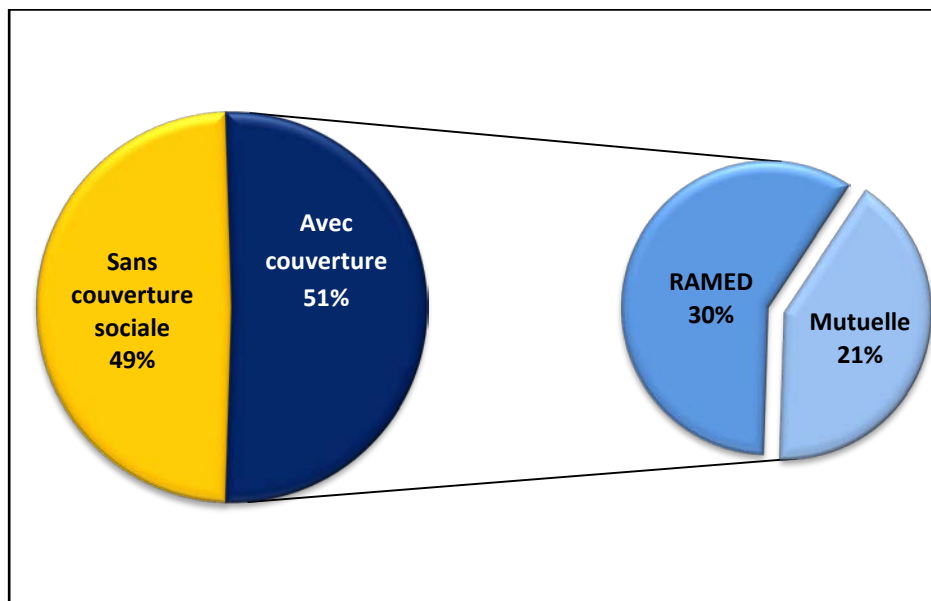


Figure 7: Répartition selon la couverture sociale

II. Étude clinique:

1. Antécédents :

Chez 47 patients inclus, 12 (25.53%) ont rapporté une notion d'antécédents pathologiques :

1.1. Antécédents personnels :

- 5 enfants sont issus d'un mariage apparenté.
- 1 patient trisomique 21 avec tétralogie de Fallot.
- 1 cas avec pyodermite à répétition.

1.2. Antécédents familiaux :

- 1 enfant chez qui le cousin est suivi pour leucémie (sans autre information).
- 1 cas chez qui le père est connu porteur d'un cancer de la prostate.
- 1 patiente chez qui la tante maternelle présente un cancer du sein.

Tableau III: Répartition de nos patients selon les antécédents

Antécédents	Nombre	Pourcentage
Sans ATCD	35	74.46 %
Consanguinité	5	10.63 %
Trisomie 21 + tétralogie de Fallot	1	2.13 %
Pyodermite à répétition	1	2.13 %
Cancer dans la famille	3	6.38 %

2. Délai de diagnostic :

Dans notre série d'étude le diagnostic de LAM a été fait :

- 4 jours après l'histoire clinique dans le bref délai.
- Après 6 mois de manifestations cliniques dans un délai maximal.
- Le délai moyen de consultation chez les enfants a été de 1 mois (+/- 15 jours).
 - Le diagnostic a été fait :
 - Avant 15 jours d'histoire clinique pour 11 patients ce qui représente 23.4 % des cas.
 - Entre 15 jours et 1 mois d'histoire clinique pour 16 patients ce qui représente 34.04 % des cas.
 - Dans un délai allant de 1 à 2 mois après le premier symptôme pour 10 patients soit 21.27 % des cas.

– Dans un délai allant de 2 à 6 mois d'histoire clinique pour 6 patients soit 12.76 % des cas.

– Après 6 mois d'histoire clinique pour 4 patients soit 8.51 % des cas.

(Ces 4 patients ont présenté une histoire de maladie non précise, dominée par une pâleur cutanéomuqueuse traitée le plus souvent par traitement martial, avec de multiples consultations chez des médecins généralistes avant d'être transférés dans notre formation).

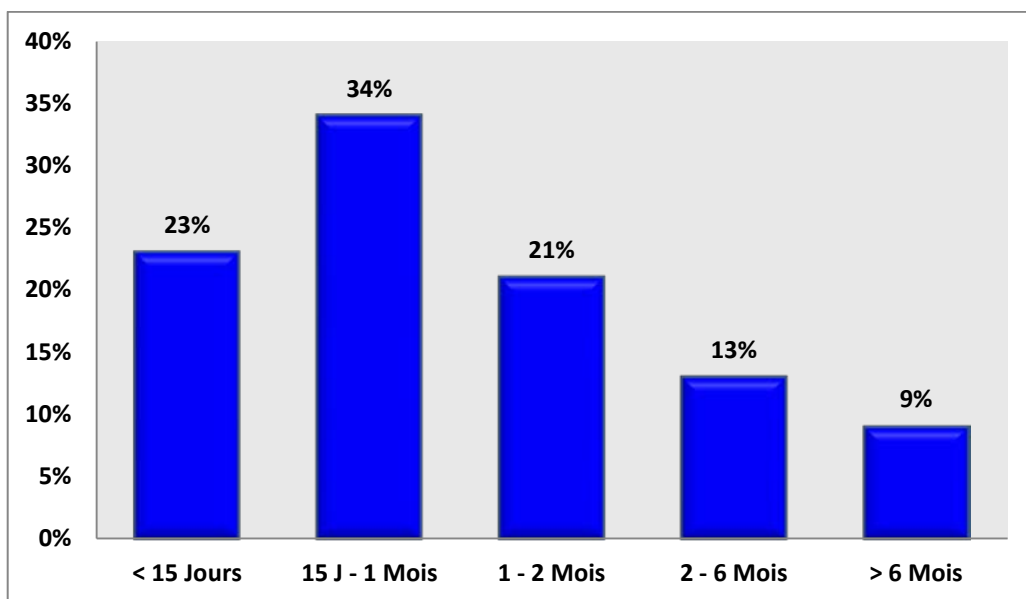


Figure 8: Délais de consultation des patients

3. Clinique :

3.1. Syndrome d'insuffisance médullaire :

a. Syndrome anémique :

Présent chez 45 enfants, c'est-à-dire dans 95.47 % des cas, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable :

- Légère chez 11 enfants (23.40 %).
- Modérée chez 15 enfants (31.91 %).

- Très intense chez 19 patients (40.42 %), ce qui a attiré l'attention de l'entourage et a motivé la consultation.

b. Syndrome hémorragique:

Observé chez 33 enfants soit 70.21 % des cas :

- ☐ Purpura pétéchial chez 12 cas.
- ☐ Purpura ecchymotique chez 3 cas.
- ☐ Épistaxis chez 6 enfants.
- ☐ Gingivorragie chez 4 patients.
- ☐ Épistaxis + gingivorragie chez 3 enfants.
- ☐ Hématurie chez 2 cas.
- ☐ Saignement aux points de ponction chez 3 enfants.

c. Syndrome infectieux:

Présent chez 32 enfants soit dans 68.08 % cas. Il est dû à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire ne répondant pas à un traitement par antibiotiques.

d. Syndrome d'insuffisance médullaire complet:

Tous les trois syndromes étaient retrouvés chez 21 enfants, soit 44.68 % des cas.

Tableau IV: Fréquence des différents signes du syndrome d'insuffisance médullaire

Signes d'insuffisance médullaire	Nombre	%
Syndrome anémique	45	95.74 %
Syndrome hémorragique	33	70.21 %
Syndrome infectieux	32	68.08 %
Syndrome anémique + hémorragique	31	66 %
Syndrome d'insuffisance médullaire complet	21	44.68 %

3.2. Syndrome tumoral :

Le syndrome tumoral a été observé chez 36 patients (76.6 %). Certains avaient une atteinte isolée, d'autres avaient plusieurs atteintes à la fois.

a. L'hypertrophie des organes hématopoïétiques:

a.1. Adénopathies périphériques:

Présentes chez 27 enfants soit dans 57.44 % des cas, et atteint les différentes chaînes ganglionnaires accessibles à la palpation, les chaînes cervicales étaient les plus touchées (52 % des cas).

a.2. Splénomégalie:

Retrouvée chez 16 enfants soit dans 34.04 % des cas.

a.3. Hépatomégalie:

Enregistrée chez 11 enfants soit dans 23.40 % des cas.

b. Les localisations extra-hématologiques :

b.1. Hypertrophie gingivale:

Retrouvée chez 6 enfants soit 12.76 % des cas.

b.2. Atteinte cutanée:

Trois patients ont présenté des nodules cutanés (leucémides) soit 6.38 % des cas.

b.3. Atteinte osseuse:

Retrouvée chez 11 enfants soit 23.4 % des cas.

b.4. Hypertrophie rénale:

Elle a été de siège unilatéral, enregistrée chez 2 enfants soit 4.25 % des cas.

b.5. Atteinte méningée:

Un enfant s'est présenté pour une raideur méningée soit 2.12 % des cas.

b.6. Chloromes orbitaires :

Observés chez 3 enfants soit 6.38 % des cas.

b.7. Autres signes:

- o Paralyse faciale chez 1 enfant.
- o Macroglossie dans 1 cas.
- o Palpitations cardiaques chez 3 enfants.
- o Souffle systolique en rapport avec l'anémie, retrouvé chez 2 patients.
- o Un patient a présenté une cécité brutale.

Tableau V: Différents aspects du syndrome tumoral

Aspects du syndrome tumoral	Nombre	%
Adénopathie	27	57.44 %
Splénomégalie	16	34.04 %
Hépatomégalie	11	23.40 %
Hypertrophie gingivale	6	12.76 %
Atteintes cutanées	3	6.38 %
Atteintes osseuses	11	23.40 %
Hypertrophie rénale	2	4.25 %
Atteinte méningée	1	2.12 %
Chloromes orbitaires	3	6.38 %
Autres	8	17.02 %

3.3. Association syndromique :**a. Syndrome d'insuffisance médullaire isolé:**

Observé chez 7 enfants soit 14.9 % des cas.

b. Syndrome tumoral isolé:

Aucun patient n'a présenté un syndrome tumoral isolé.

c. Association des deux syndromes:

Quarante patients ont présenté les deux syndromes à la fois soit 85.10 % des cas.

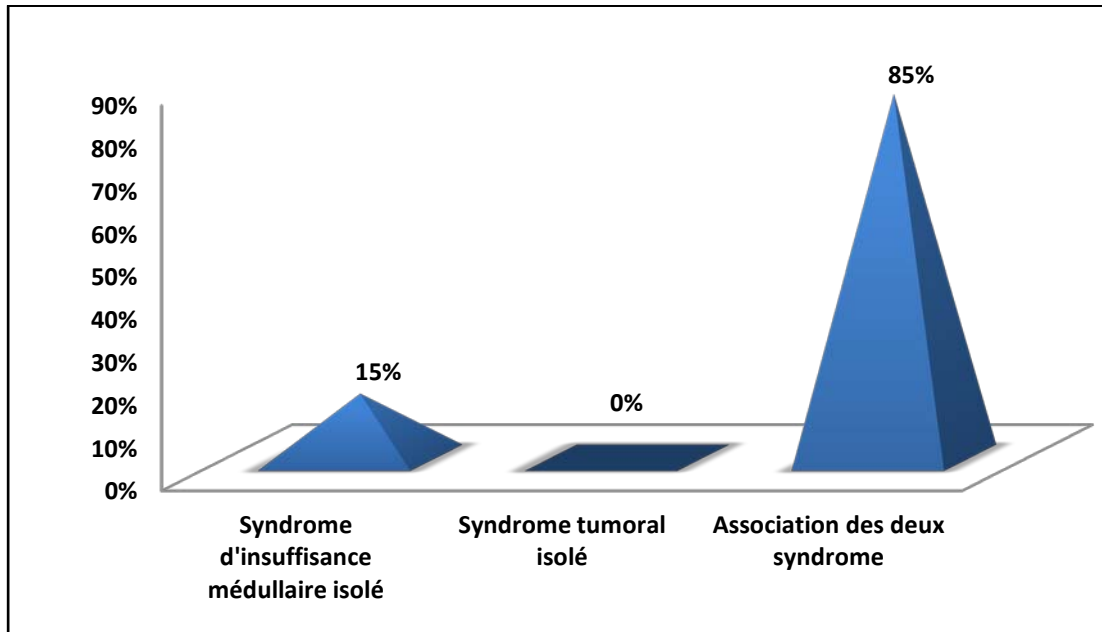


Figure 9: L'association syndromique

III. Étude biologique:

1. Hémogramme:

1.1. Hémoglobine :

Les chiffres d'hémoglobine ont varié entre 2 g/dl et 10 g/dl avec une moyenne de 6.2 g/dl.

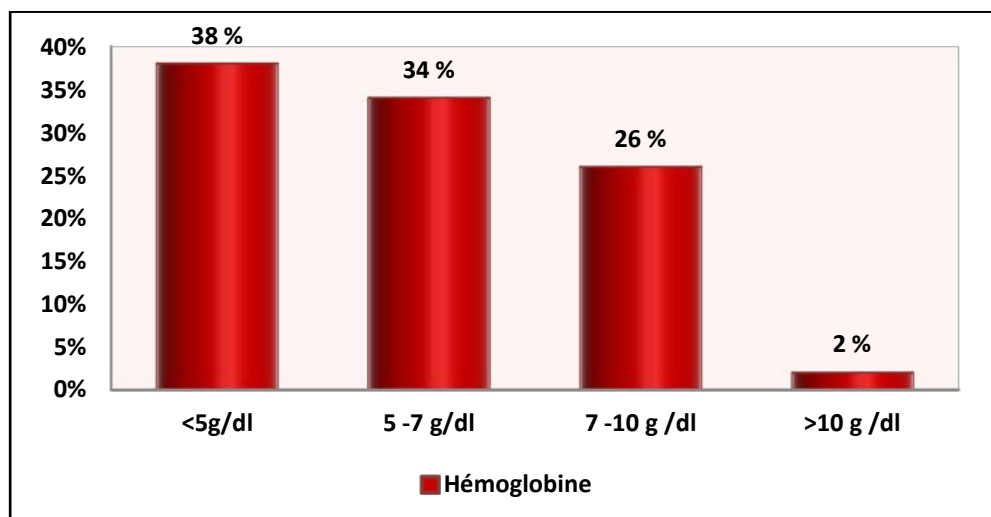


Figure 10: La répartition des patients selon les chiffres d'hémoglobine

1.2. VGM, CCMH, taux de réticulocytes :

Les valeurs du VGM ont varié entre 62 et 108 fL, La CCMH a varié entre 21 % et 36 %, et le taux des réticulocytes a été compris entre 5400 et 23700.

Donc nous avons noté :

- Une anémie normochrome–normocytaire arégénérative chez 45 patients (soit 95.74 % des cas).
- Une anémie hypochrome–microcytaire chez 2 enfants (soit 4.25 % des cas), ces deux patients avaient une carence martiale associée.

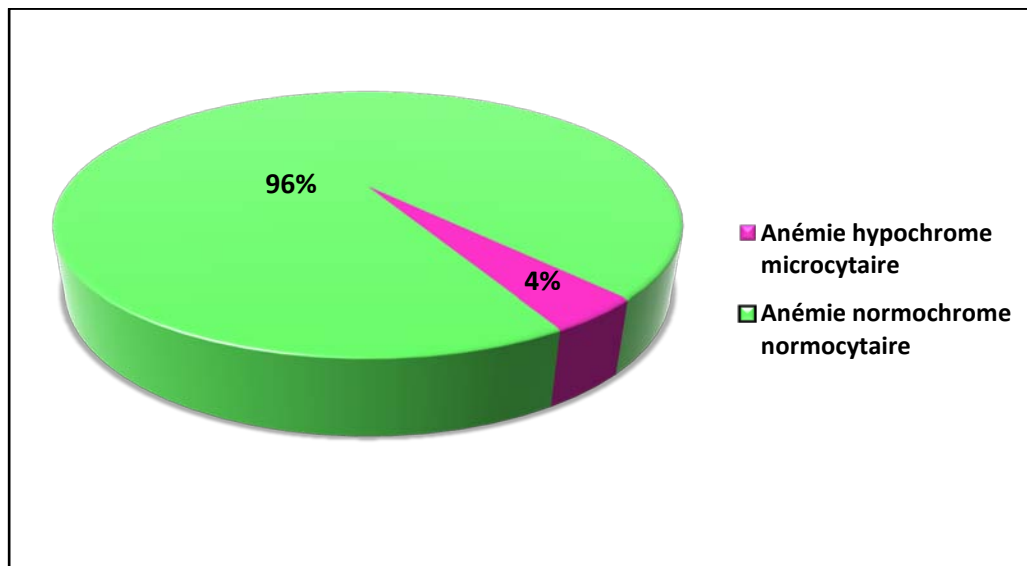


Figure 11: Le type d'anémie chez nos enfants

1.3. Globules blancs :

- Les chiffres des GB ont varié entre 2000 et 438 210 éléments/mm³, avec une moyenne de 59 678 éléments/mm³.
- Une hyperleucocytose avec des chiffres de GB allant de 10 000 à 50 000 éléments/mm³ a été retrouvée chez 19 patients soit 40.42 % des cas.
- Une hyperleucocytose majeure dépassant 50 000 éléments/mm³ a été observée chez 38.29 % des enfants de notre série, dont la moitié avec des chiffres de GB > 100 000 éléments/ mm³ soit 17.02 % des cas.

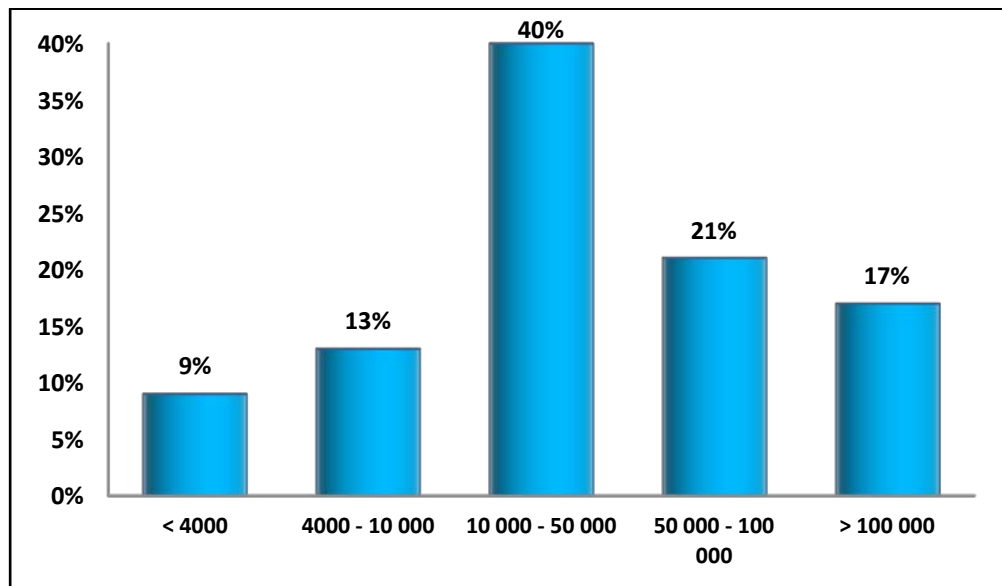


Figure 12: Répartition des patients selon les chiffres de leucocytes

1.4. Plaquettes :

Dans notre série les chiffres des plaquettes ont varié entre 4000 et 159 000 éléments/mm³.

Une thrombopénie a été observée chez 46 patients, soit 97.87 %. Les résultats sont les suivants:

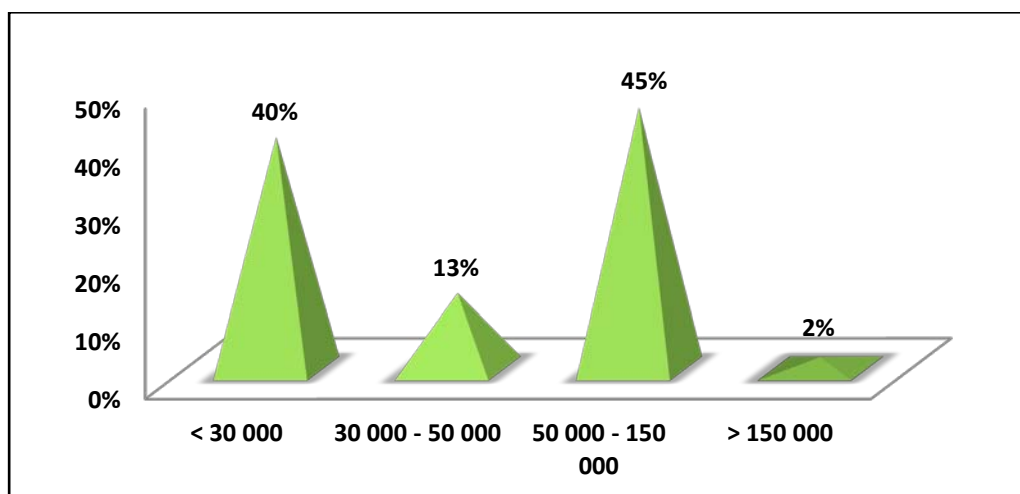


Figure 13: Répartition des patients selon le taux plaquettes

a. Au total :

- 4 enfants (8.5 %) ont présenté une pancytopénie à l'hémogramme.
- Aucune numération de la formule sanguine n'est revenue normale.

1.5. Frottis sanguin:

Les chiffres des blastes circulant ont varié entre 4 % et 90 % avec une moyenne de 50.53 %.

Tableau VI: Tableau récapitulatif des données de l'hémogramme

Paramètres de l'hémogramme		Effectifs	%
Hémoglobine g/dl	Hb $\leq$ 5g/dl	18	38.3 %
	5 < Hb $\leq$ 7 g/dl	16	34.04 %
	7 < Hb $\leq$ 10g/dl	12	25.53 %
	Hb > 10g/dl	1	2.12 %
Globules blancs /mm ³	GB $\leq$ 4000	4	8.5 %
	4000 < GB $\leq$ 10 000	6	12.76 %
	10 000 < GB $\leq$ 50 000	19	40.42 %
	50 000 < GB $\leq$ 100 000	10	21.27 %
	GB > 100 000	8	17.02 %
Plaquettes /mm ³	PQ $\leq$ 30 000	19	40.42 %
	30 000 < PLQ $\leq$ 50 000	6	12.76 %
	50 000 < PLQ $\leq$ 150 000	21	44.68 %
	PQ > 150 000	1	2.12 %

2. Myélogramme:

Tous les enfants ont bénéficié d'un myélogramme avant l'instauration du traitement.

2.1. Taux de blastes médullaires:

La blastose médullaire a oscillé entre 23 et 90 % avec une moyenne de 62.86 %.

Tableau VII: Richesse et représentation des blastes dans la moelle

		Nombre	%
Richesse	+ + +	21	44.68 %
	+ +	24	51.06 %
	Pauvre	2	4.25 %
Blastes	20% < Blastes $\leq$ 50%	15	31.91 %
	Blastes > 50%	32	68.08 %

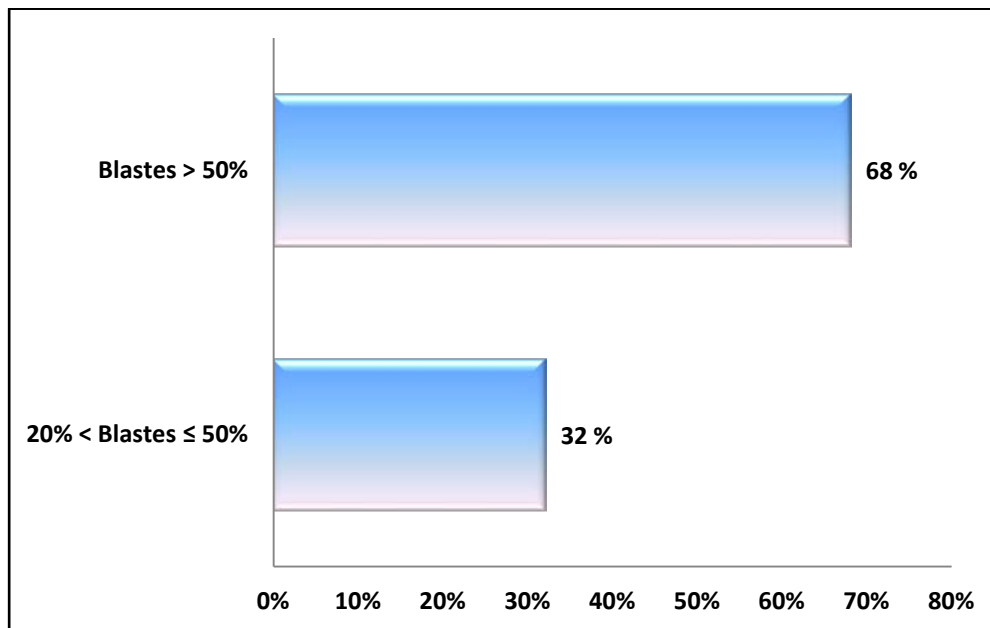


Figure 14: Taux de blastes médullaires

2.2. Cytochimie de la myéloperoxydase (MPO) :

Une coloration MPO a été réalisée sur tous les frottis médullaires de notre série :

- MPO (+) : chez 36 patients, soit 76.59 %.(*MPO faiblement (+) sur 3 frottis*)
- MPO (-): chez 11 enfants, soit 23.40 %.

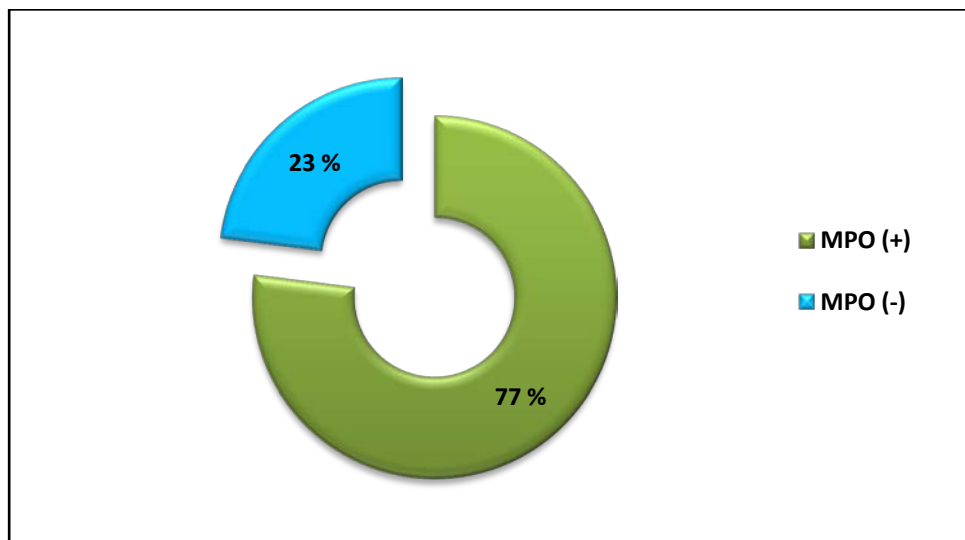


Figure 15: Cytochimie de la MPO

3. Immunophénotypage :

L'immunophénotypage a été réalisé dans seulement 21 cas, soit 44.68 % des enfants, (*2 prélèvements étaient non concluants et 1 cas d'échec*), du fait de la non disponibilité de cette technique au début de l'exercice dans le CHU de Marrakech, et le niveau socio-économique de nos patients n'a pas permis de réaliser cet examen dans des laboratoires privés.

Tableau VIII: Résultats de l'immunophénotypage

Type de LAM	Marqueurs d'immaturité	Marqueurs de différenciation myéloïde
LAM 0	CD 34	MPO(+), CD13
LAM 0	CD 34, HLA-DR, CD 117	MPO(+), CD33
LAM 2	CD 117	MPO(+), CD13, CD33
LAM 2	CD 117	MPO(+), CD13
LAM 2	CD 117	CD13, CD33
LAM 2	CD 34	MPO(+), CD13, CD11c, CD33
LAM 2	CD 34, HLA-DR, CD117	MPO(+), CD13, CD11c, CD33
LAM 2	CD 34	-----
LAM 2	CD 34, HLA-DR	MPO(+), CD13, CD11c, CD33
LAM 2	-----	MPO(+), CD13, CD11c, CD33
LAM 2	CD 117	CD13, CD33
LAM 4	CD 34, HLA-DR, CD 117	MPO(+), CD13, CD33, CD14, CD36, CD11c
LAM 4	CD 34, HLA-DR, CD 117	MPO(+), CD13, CD11c, CD33
LAM 4	CD 34	-----
LAM 5	-----	MPO(+), CD15, CD65 CD64
LAM 7	CD 117	MPO(+), CD13, CD33
LAM 7	CD 34, HLA-DR, CD 117,	MPO(+), CD13, CD33, CD15
LAM 7	HLA-DR	MPO(+), CD11c, CD33

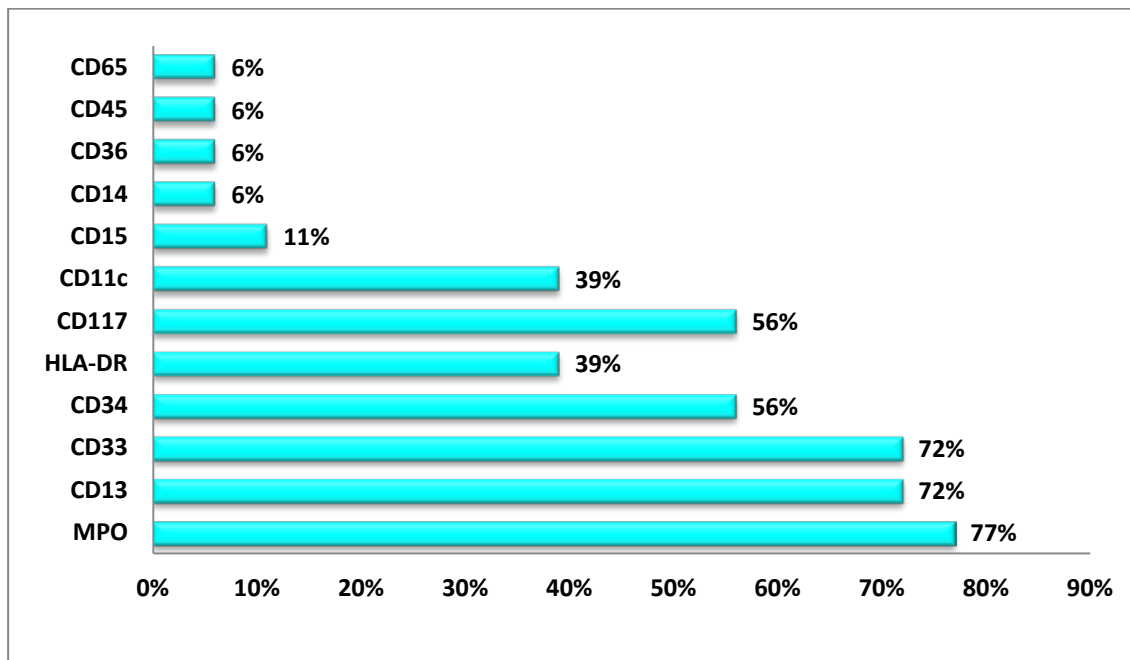


Figure 16: Le pourcentage des CD positifs pour chaque marqueur myéloïde

4. Cytogénétique :

Le caryotype a été réalisé chez seulement 18 patients (38.3 %), par défaut de moyens et l'absence d'un laboratoire de cytogénétique au début de l'exercice au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les résultats des caryotypes réalisés chez les enfants de notre série sont les suivants:

Tableau IX: Répartition selon les résultats du caryotype

Anomalies cytogénétiques	Nombre	%
t (8 ; 21)	7	38.9 %
Inversion ch 16	1	5.6 %
Trisomie 21	1	5.6 %
Trisomie 21+ Monosomie 7	1	5.6 %
Trisomie 8	2	11.1 %
Trisomie 10	1	5.6 %
Caryotype complexe	1	5.6 %
Caryotype Normal	4	22.2 %
TOTAL	18	100 %

IV. Classifications des LAM:

1. Classification Franco-Américano-Britannique « FAB » :

Tableau X: Répartition des patients selon la classification F A B

Classification FAB	Nombre	%
LAM0	4	8.5 %
LAM1	7	14.8 %
LAM2	20	42.5 %
LAM4	8	17 %
LAM5	2	4.2 %
LAM6	2	4.2 %
LAM7	4	8.5 %
TOTAL	47	100 %

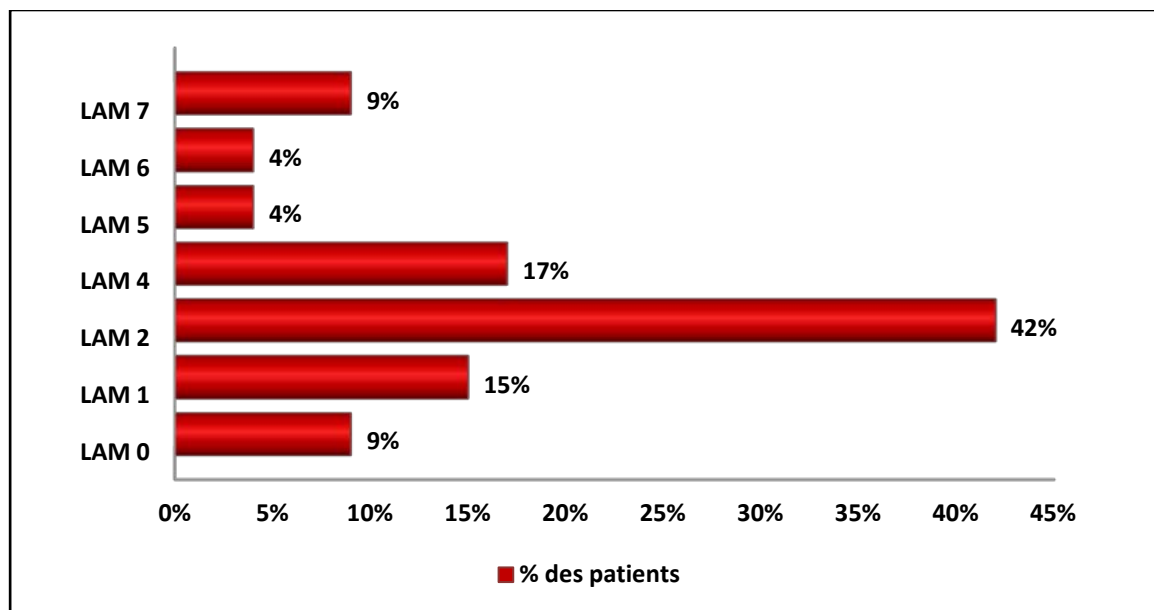


Figure 17: Répartition des patients selon la classification FAB

2. Classification de l'OMS:

Tableau XI: Répartition des patients selon la classification O M S 2 0 1 6

Classification OMS		Nbr	%
LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	LAM avec t(8;21)	7	15 %
	LAM avec inv(16)	1	2 %
	LAM avec t(15;17)	0	0 %
	LAM avec t(9;11)	0	0 %
	LAM avec inv(3)	0	0 %
	LAM avec t(1;22)	0	0 %
	LAM avec <i>mutation de NPM1 ou CEBPA</i>	--	--
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (Exclue de notre étude)		--	--
LAM induites par un traitement (Non incluse dans l'étude)		--	--
LAM sans spécificité particulière	LAM avec différenciation minimale (LAM0)	4	8.5 %
	LAM sans maturation (LAM1)	7	15 %
	LAM avec maturation (LAM2)	20	42.5 %
	Leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4)	8	17 %
	Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire (LAM5a et 5b)	2	4 %
	Leucémie aiguë érythroblastique (LAM6)	2	4 %
	Leucémie érythroblastique pure (LAM6a)	0	0 %
	Erythroleucémie, érythroïde/myéloïde (LAM6b)	0	0 %
	Leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7)	4	8.5 %
	Leucémie aiguë à basophiles	0	0 %
	Panmyélose aiguë avec myélofibrose	0	0 %
Sarcome granulocytaire		--	--
Myéproliférations des trisomies 21 constitutionnelles	Myélopoïèse transitoirement anormale	--	--
	LAM associée aux trisomies 21 constitutionnelles	1	2 %
Leucémie aiguë à cellules dendritiques plasmocytoïdes		--	--

V. Bilan d'extension:

1. Radiographie thoracique :

Une radiographie thoracique de face a été réalisée systématiquement chez tous les enfants, à la recherche d'une atteinte médiastinale ou pleurale.

Elle a été normale dans 76.59 % des cas.

Tableau XII : Résultats de la radiographie thoracique

Résultats de la radiographie thoracique	Nombre	%
Élargissement médiastinal	4	8.51 %
Surcharge hilare	2	4.25 %
Cardiomégalie	2	4.25 %
Syndrome interstitiel	1	2.12 %
Opacités basales	2	4.25 %
Sans particularité	36	76.59 %

2. Échographie abdominale:

Elle a été demandée, afin de rechercher des adénopathies (ADP) profondes, un épanchement intra-abdominal, et permet aussi d'objectiver une SMG ou HMG retrouvées à l'examen clinique.

Tableau XIII: Résultats de l'échographie abdominale

Résultats de l'échographie abdominale	Nombre	%
Hépatomégalie	14	29.78 %
Splénomégalie	17	36.17 %
ADP	7	14.89 %
Epanchement abdominal	5	10.63 %
Ascite	2	4.25 %
Signes d'hypertension portale	1	2.12 %
Tuméfaction du pancréas	1	2.12 %
Urétérohydronéphrose	1	2.12 %
Sans particularité	25	53.19 %

3. Ponction lombaire :

Réalisée systématiquement, pour rechercher une infiltration du liquide céphalo-rachidien (LCR) par les cellules blastiques :

- On a noté la présence de cellules d'aspect lymphoblastique, dans le LCR d'un seul enfant.
- Un LCR acellulaire a été retrouvé chez 46 enfants.

VI. Bilan de retentissement:

Le bilan biochimique a été réalisé à la recherche de toute anomalie métabolique qui doit être corrigée avant le début du traitement.

1. Ionogramme :

Les perturbations de l'ionogramme étaient réparties comme suit :

- 5 cas d'hyperkaliémie.
- 3 cas associant hypokaliémie et hyponatrémie.
- 3 cas d'hypocalcémie.
- 2 cas d'hyperuricémie.

En se basant sur les critères de Cairo-Bishop:

Syndrome de Lyse Tumorale Biologique

Deux manifestations biologiques ou plus

Calcémie totale (non ionisée)	<1.75 mmol/L ou baisse de 25%
Potassium	>6 mmol/L ou augmentation de 25% ou plus
Acide urique	>476 µmol/L ou augmentation de 25% ou plus
Phosphates	>1.45 mmol/L ou augmentation de 25% ou plus

Syndrome de Lyse Tumorale Clinique

Syndrome de lyse biologique plus une manifestation clinique

Insuffisance rénale aiguë
Mort subite ou trouble du rythme
Convulsions

Un syndrome de lyse tumorale a été retrouvé chez 5 enfants (10.63 %) de notre série :

- Hyperkaliémie + hypocalcémie chez 2 cas.
- Hyperkaliémie + hyperuricémie chez 1 enfant.
- Une insuffisance rénale aiguë chez 2 patients, traitée par épuration extra-rénale.

2. Bilan d'hémostase :

Le bilan d'hémostase : taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA), réalisé systématiquement devant tout syndrome hémorragique quelle que soit son abondance :

- Perturbé dans 4 cas, soit 8.51 %.
 - o 2 enfants ont présenté un allongement de TCA.
 - o 2 enfants ont présenté une chute du TP.
- Bilan d'hémostase normal chez 43 malades, soit 91.48 %.

La recherche des D-dimères demandée systématiquement chez nos patients, n'a montré aucune perturbation.

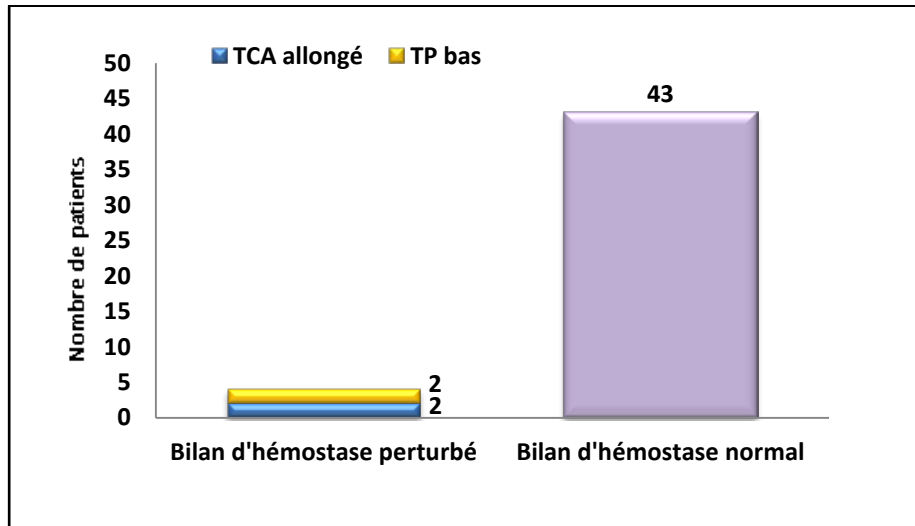


Figure 18: Résultats du bilan d'hémostase

3. Bilan hépatique :

Cytolyse hépatique dans 3 cas, soit 6.38 %.

4. Sérologies virales :

Des sérologies virales : VIH, hépatites B et C, CMV étaient demandées systématiquement dans le cadre du bilan préthérapeutique et aussi pour le suivi transfusionnel ultérieurement.

Elles étaient négatives dans tous les cas.

5. Échographie cardiaque :

Elle a été réalisée chez tous nos malades:

- S'est révélée normale chez 45 malades 95.74 %.
- Elle a été pathologique chez 2 malades 4.25 %
 - o 1 cas d'épanchement péricardique minime.
 - o 1 enfant avec une fonction ventriculaire gauche inférieure à la normale (fraction d'éjection ventriculaire gauche : FEVG à 30 %)

VII. Facteurs pronostiques :

Ce sont des facteurs essentiels qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie, de son extension et de la capacité du malade à supporter la maladie ou les effets secondaires des traitements. Ils sont étudiés lors du bilan initial de la maladie, les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement.

Les facteurs pronostiques sont importants à connaître comme éléments de décision thérapeutique, mais surtout à un niveau collectif pour interpréter les données de la littérature et guider la recherche clinique. Pour être utiles en routine, il faut qu'ils aient une valeur reproductible indépendante.

Dans la LAM, les facteurs pronostiques sont liés essentiellement aux anomalies génétiques.

1. Cytogénétique :

Il s'agit du facteur pronostique le plus discriminant, prédictif des chances d'obtention d'une rémission complète (RC), et aussi du risque de rechute.

Sur les 18 caryotypes réussis, une évaluation pronostique de nos enfants selon les écrits récents de la littérature a été établie.

Tableau XVI : Répartition de nos patients selon les groupes pronostiques cytogénétiques

Groupes pronostiques	Anomalies chromosomique	Nombre	Pourcentage %
Favorable (44.5%)	• t (8 ; 21)	7	38.9 %
	• Inv ch 6	1	5.6 %
Intermédiaire (44.5%)	• Caryotype normal	4	22.2 %
	• Trisomie 21	1	5.6 %
	• Trisomie 10	1	5.6 %
	• Trisomie 8	2	11.1 %
Défavorable (11%)	• Trisomie 21 + monosomie 7	1	5.6 %
	• Caryotype complexe	1	5.6 %

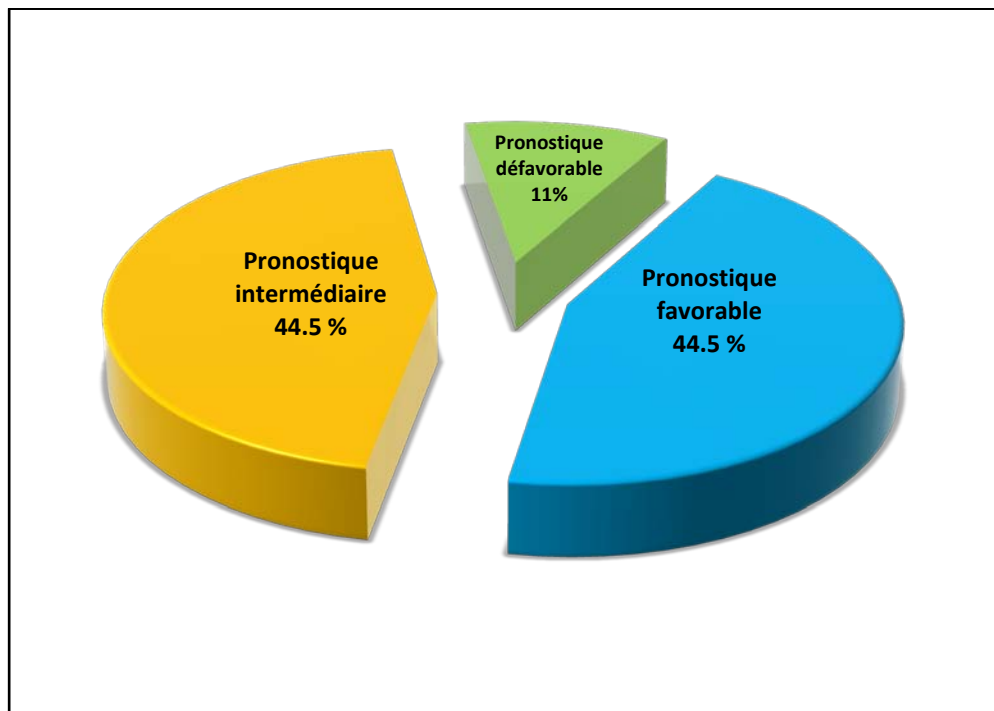


Figure 19: Répartition de nos patients selon les groupes pronostiques cytogénétiques

2. Autres facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques autres que le profil cytogénétique sont moins bien caractéristiques dans les LAM de l'enfant, car il n'y a pratiquement aucun type de LAM de « bon » pronostic, c'est-à-dire que l'on puisse guérir dans au moins deux tiers des cas.

Tableau XV : Les autres facteurs pronostiques de nos cas de LAM

Facteurs pronostiques		Nombre	%
Age	<1 an	1	2.12 %
	>10 ans	26	55.32 %
Hyperleucocytose majeure (> 50 000 éléments/m3)		18	38.30 %
Importance du syndrome tumoral	SMG	16	34.04 %
	HMG	11	23.40 %
	ADP périphériques	27	57.44 %
LAM secondaire (non incluse dans la série)		0	0 %

VIII. Traitement :

1. Délai de traitement :

Le délai de diagnostic d'une maladie est défini par l'intervalle de temps entre la première consultation jusqu'à la confirmation du diagnostic définitif. Tandis que le délai de prise en charge globale est le temps écoulé entre la date de l'apparition des premiers symptômes et la date de début du premier traitement.

L'intervalle entre le diagnostic et le début de traitement est reconnu comme un délai de traitement.

Le « SHOP » du CHU Mohammed VI de Marrakech draine les enfants de tout le sud du Maroc. Notre service fait face à un problème de manque de places d'hospitalisation, ce qui représente un obstacle devant une prise en charge dans des délais précoces.

Dans notre série d'étude le délai de traitement de LAM a été de :

- 1 jour dans le bref délai.
- Après 7 jours dans un délai maximal.
- Le délai moyen de traitement chez les enfants était de 3.5 jours.

2. Prise en charge initiale :

Dès que le diagnostic a été établi ou suspecté, certains patients de notre série ont reçu une prise en charge, ayant pour objectif une mise en condition et une stabilisation du patient, avant de bénéficier d'une chimiothérapie.

Cette prise en charge a consisté en une hyperhydratation alcaline par voie veineuse, un traitement hypo-uricémiant, des antibiotiques et une transfusion (culots globulaires, unités plaquettaires).

- 42 patients ont reçu une hyperhydratation, soit 89.36 %.
- 14 patients ont reçu l'allopurinol (15 mg/kg en 3 prises) et la Rasburicase, soit 29.78 %.

- 35 patients soit 74.46 %, ont reçu une bi-antibiothérapie à base de : Céphalosporines de troisième génération (C3G): 100 mg/kg/j et Gentamicine: 3 mg/kg/j.
- 39 enfants ont reçu une transfusion de culots globulaires (CG) soit 82.97 % des cas.
- 23 enfants ont reçu une transfusion de concentrés plaquettaires (CP) soit 49 % des cas.

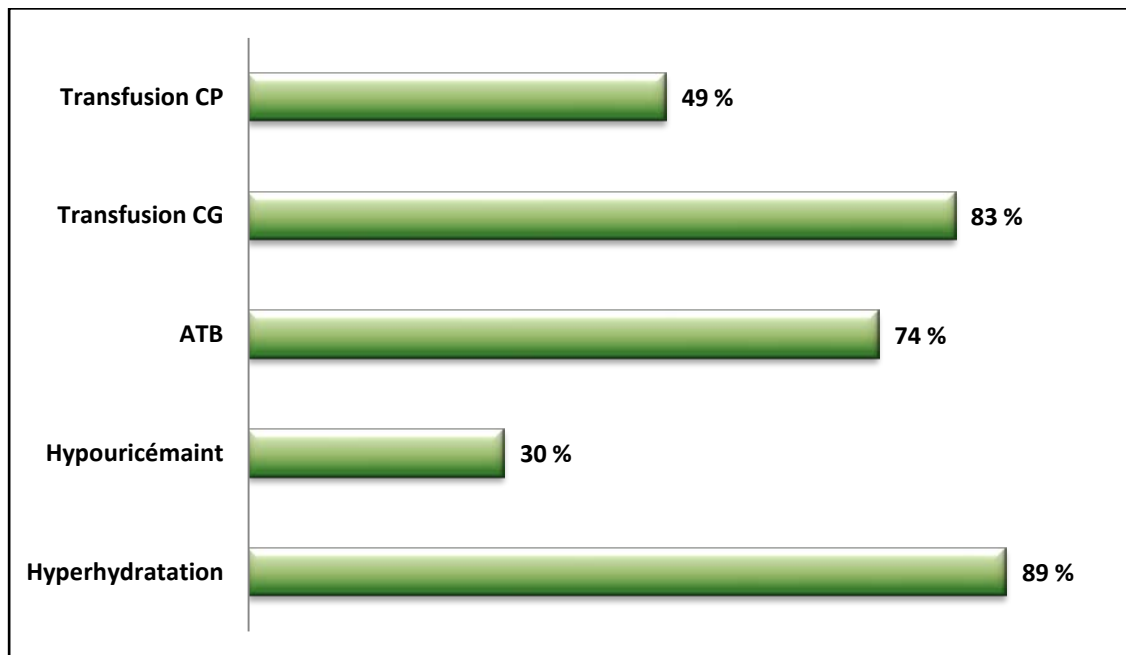


Figure 20: Prise en charge des patients avant la chimiothérapie

3. Chimiothérapie :

3.1. Protocole AML-2003:

a. **Traitement d'induction:**

a.1. Première induction:

Dix-sept (17) patients ont reçu une induction selon le protocole AML-03 à base de Daunorubicine et d'Aracytine.

Les résultats après la première induction sont les suivants:

- **RC:** 13 cas soit 76.47 %.

- **Décès:** 2 cas soit 11.76 %.
 - o 1 cas d'hémorragie (site non précisé).
 - o 1 cas de choc septique.
- **Échec:** 2 cas soit 11.76 %.

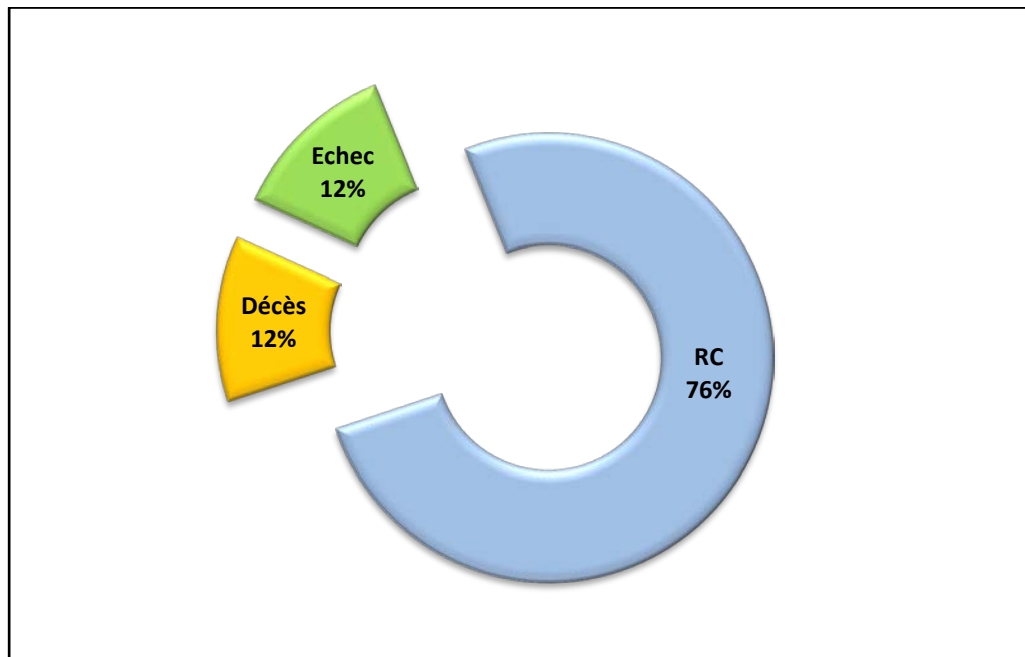


Figure 21: Résultats de la première induction

a.2. Intensification:

Les deux cas d'échec enregistrés après la 1ère induction, ont bénéficié d'une cure d'intensification. Les 2 enfants ont présenté une RC après intensification.

NB : Un enfant en RC après 1ère induction, est décédé durant la phase d'attente entre la 1ère et la 2ème induction.

a.3. Deuxième induction:

Quatorze (14) enfants ont reçu une 2ème induction.

Tous les enfants ont présenté une RC à la fin de la deuxième induction.

✚ **Résultats après la fin de l'induction:**

Après la fin du traitement d'induction, 14 patients (82.35 %) ont présenté une RC et 3 patients (17.64 %) sont décédés.

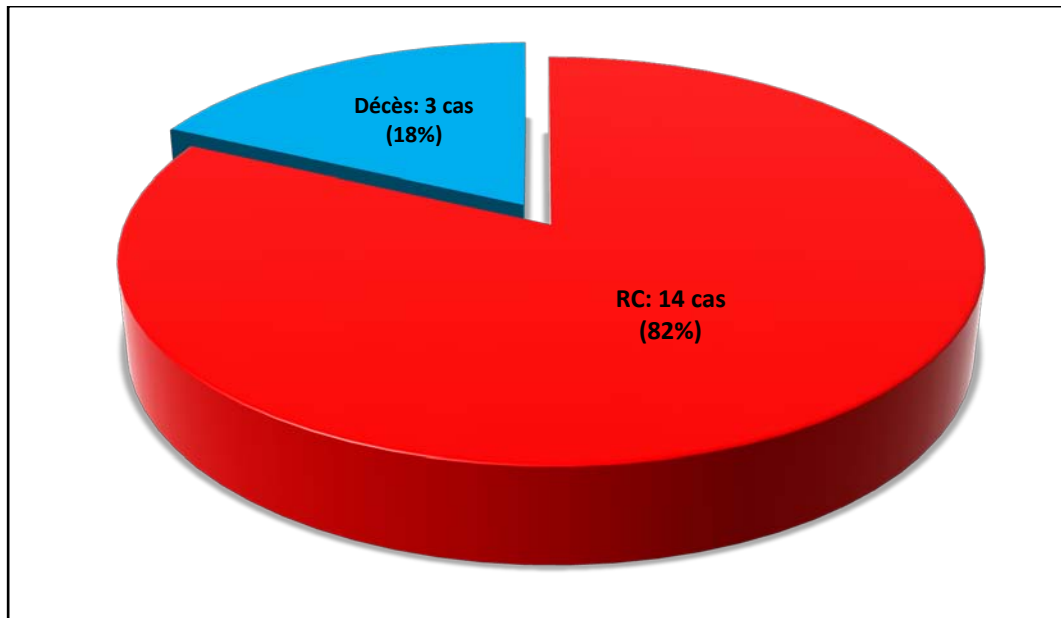


Figure 22: Résultats après la fin de l'induction

b. Traitement de consolidation:

b.1. Première consolidation:

Douze (12) patients des 14 qui ont présenté une RC après le traitement d'induction ont reçu une première consolidation, vu que 2 enfants en RC sont décédés durant la phase d'attente du traitement de consolidation (1 par choc septique, 1 enfant décédé à domicile)

Les résultats après la première consolidation sont les suivants:

- **RC:** 11 cas soit 91.66 %.
- **Décès:** 1 cas soit 8.33 %.

(La cause: association choc septique et choc hémorragique)

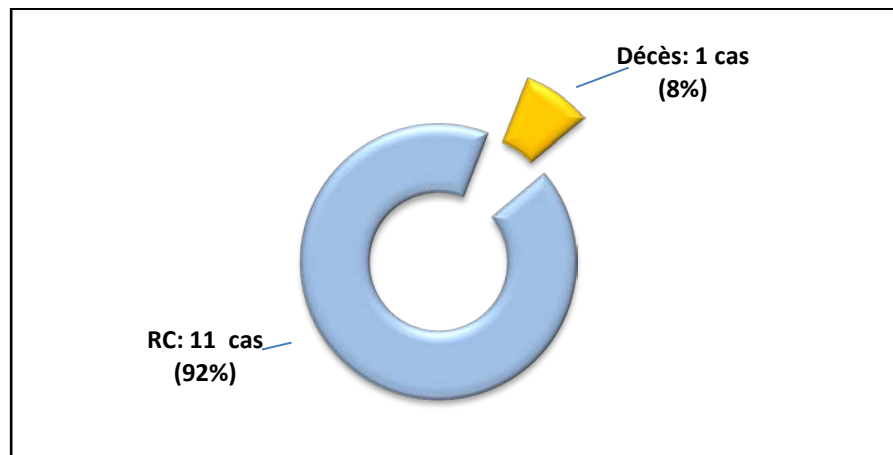


Figure 23: Résultats après la 1ère consolidation

NB : Parmi les 11 malades en RC après la première consolidation, un malade a reçu l'allogreffe de la moelle osseuse en Italie, 2 malades n'ont pas reçu de deuxième consolidation (1 décédé 1 perdu de vue)

b.2. Deuxième consolidation:

Huit (8) patients ont reçu une 2ème consolidation.

Les résultats après la deuxième consolidation sont les suivants:

- **RC:** 6 cas soit 75 %.
- **Décès:** 2 cas soit 25 %.
 - o 1 cas de choc septique.
 - o 1 cas non précisés (décès à domicile).

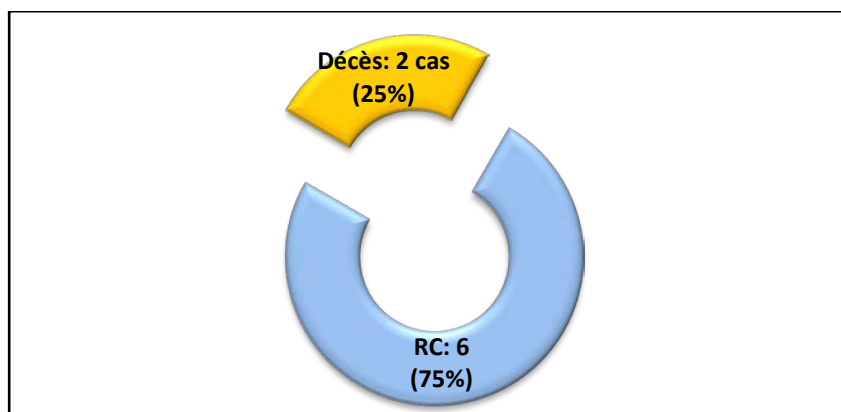


Figure 24: Résultats après la 2ème consolidation

✚ **Résultats après la fin de la consolidation:**

- Au total parmi les 12 enfants qui ont reçu le traitement de consolidation, 6 patients (50 %) ont présenté une RC, 4 patients (33,33 %) sont décédés, 1 cas a bénéficié d'une greffe de la moelle, et 1 cas perdu de vue.

❖ **Résultats globaux après la fin du traitement par le protocole AML-03 :**

Parmi les 17 enfants inclus dans le protocole AML-03 :

- 7 cas (41.17 %) ont survécu, dont 1 cas a bénéficié d'une greffe de la moelle (faite en Italie) puis perdu de vue après 2 ans d'appel téléphonique.
- 9 cas (52.94 %) sont décédés.
- 1 cas (5.88 %) : aucune nouvelle.

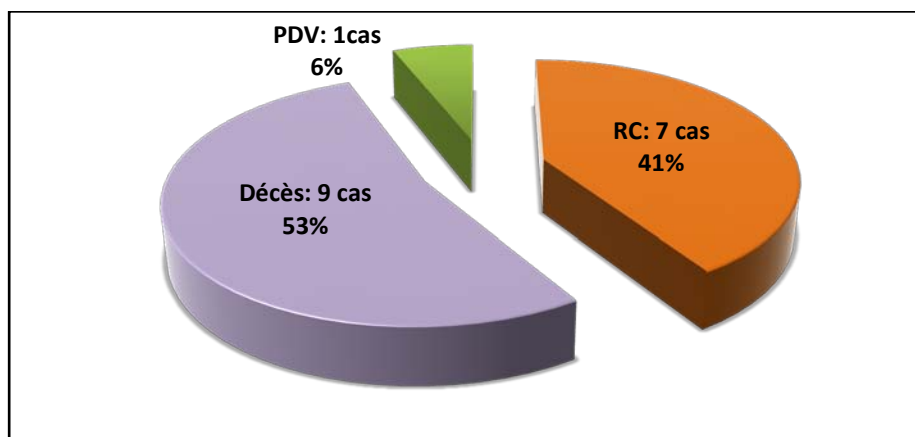


Figure 25: Résultats globaux après la fin du traitement par le protocole AML-03

c. **Surveillance après la fin du traitement:**

Durant la surveillance des 6 enfants en RC, qui a duré en moyenne 14 mois.

- 1 cas (16.67 %) a survécu sans événements.
- 5 cas (83.33 %) ont rechuté après la fin du traitement, parmi ces 5 enfants :
 - o 4 sont décédés après la rechute (1 cas d'hémorragie, 1 cas de choc septique, 1 cas de troubles électrolytiques, 1 cas est décédé à domicile.)
 - o 1 est vivant avec rechute, mis sous soins de support.

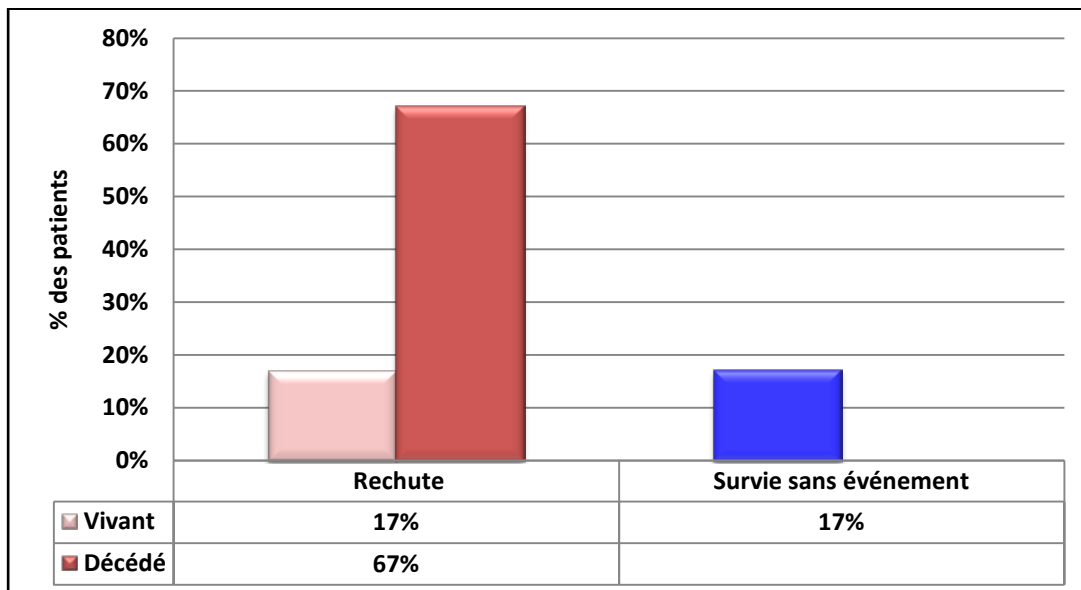


Figure 26: Résultats durant la période de surveillance des enfants en RC après la fin du traitement

c.1. Résultats jusqu'à la date point:

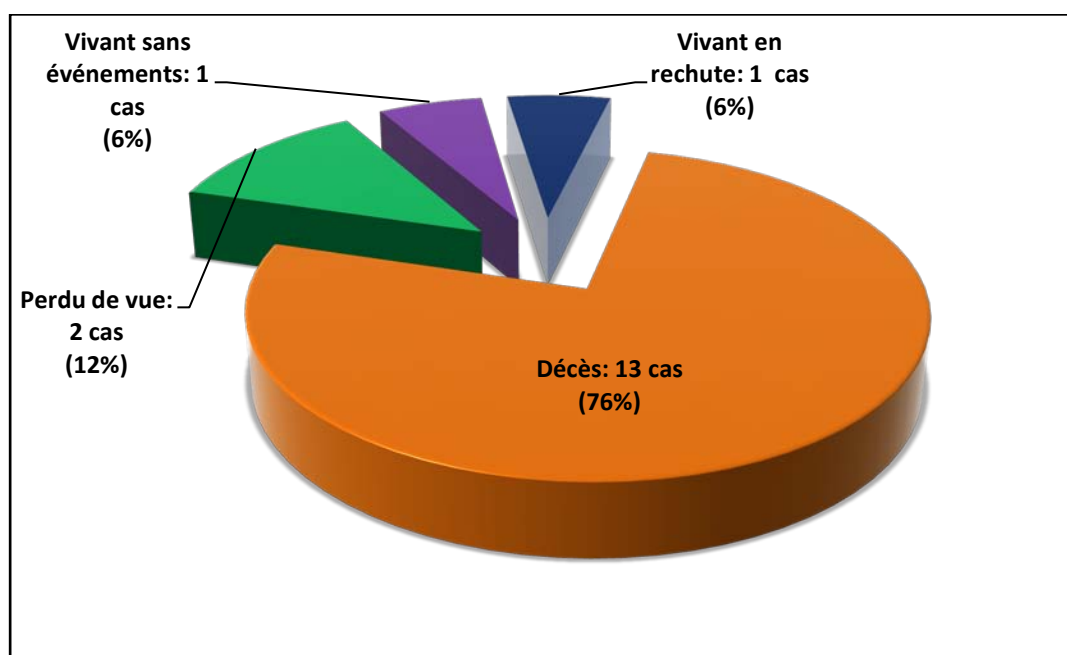


Figure 27: Résultats jusqu'à la date point

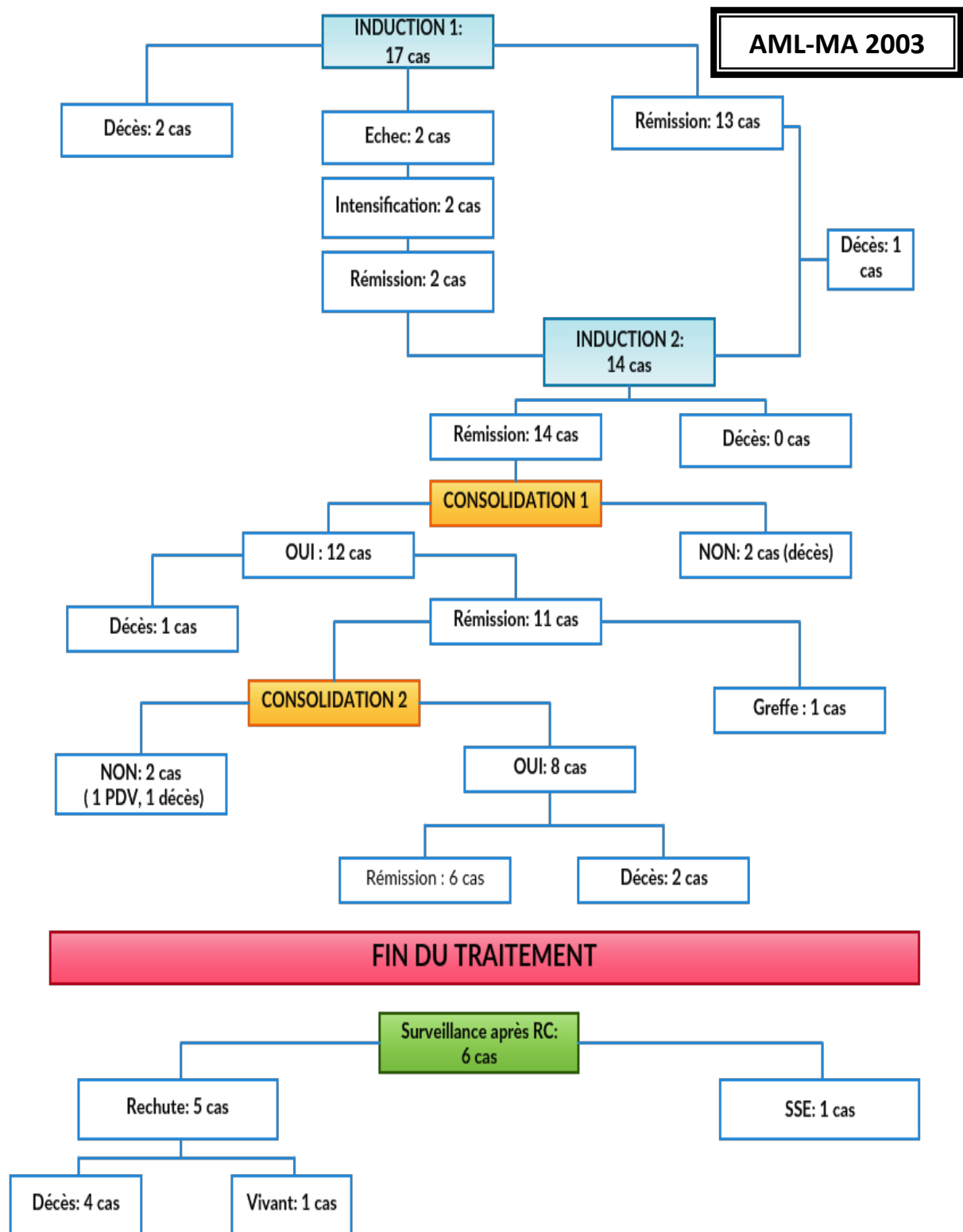


Figure 28: Résultats du traitement par le protocole national AML-MA 2003

3.2. Protocole AML-2011

Le protocole AML-11 a été adopté en 2012, après la revue des résultats de l'AML-03.

a. **Traitement d'induction:**

a.1. *Première induction:*

Vingt-trois patients ont reçu une première induction selon le protocole AML-11.

Les résultats après la première induction sont les suivants:

- **RC:** 18 cas soit 78.26 %.
- **Décès :** 4 cas soit 17.40 % :
 - o 1 cas : d'hémorragie.
 - o 1 cas : choc septique.
 - o 1 cas : syndrome de lyse tumorale.
 - o 1 cas : Association choc septique et hémorragie
- **Échec:** 1 cas soit 4.35 %.

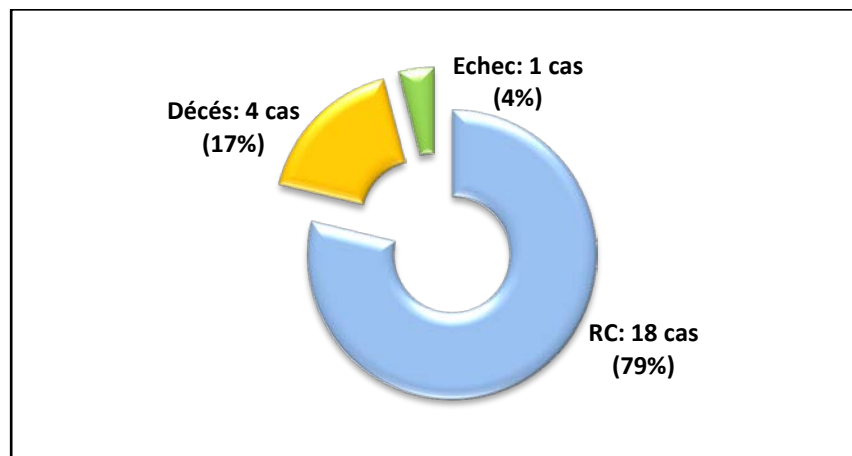


Figure 29: Résultats de la première phase du traitement

a.2. *Intensification:*

Le seul cas d'échec de la cure « induction1 », a bénéficié d'une cure d'intensification précoce. L'enfant a présenté une RC après intensification.

➤ **Deuxième induction:**

Dix-neuf enfants ont reçu une 2ème induction.

Les résultats après « induction 2 » sont les suivants:

- **RC:** 17 cas soit 89.47 %.
- **Décès :** 2 cas soit 10.52 %.
 - Choc septique : 1 cas.
 - Association choc septique et hémorragie : 1 cas

✚ **Résultats après la fin de l'induction:**

Après la fin du traitement d'induction, 17 patients (73.91 %) ont présenté une RC et 6 patients (26.08 %) sont décédés.

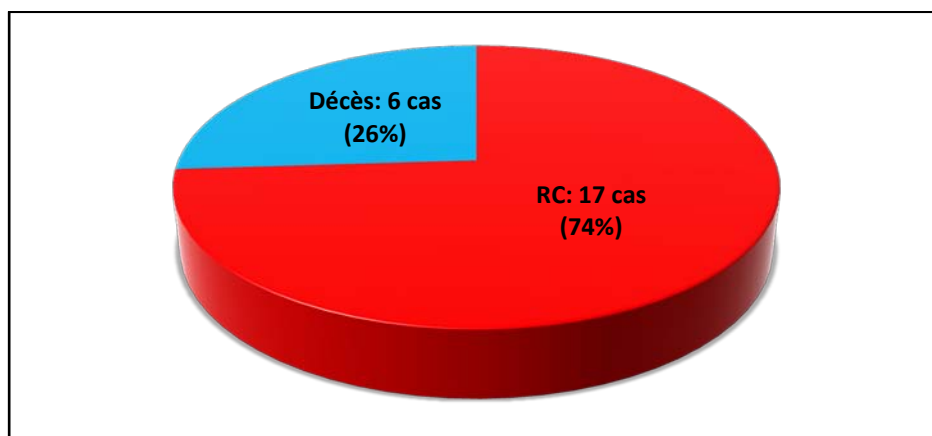


Figure 30: Résultats après la fin de l'induction

NB : Un enfant en RC après le traitement d'induction est décédé durant la phase d'attente entre la fin de l'induction, et le début de la consolidation.

b. Traitement de consolidation:

b.1. Première consolidation:

Seize patients des 17 qui ont présenté une RC après le traitement d'induction ont reçu une première consolidation.

Les résultats après la première consolidation sont les suivants:

➤ **RC:** 15 cas soit 93.75 %.

➤ **Décès:** 1 cas soit 6.25 %.

oSyndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) + hémorragie.

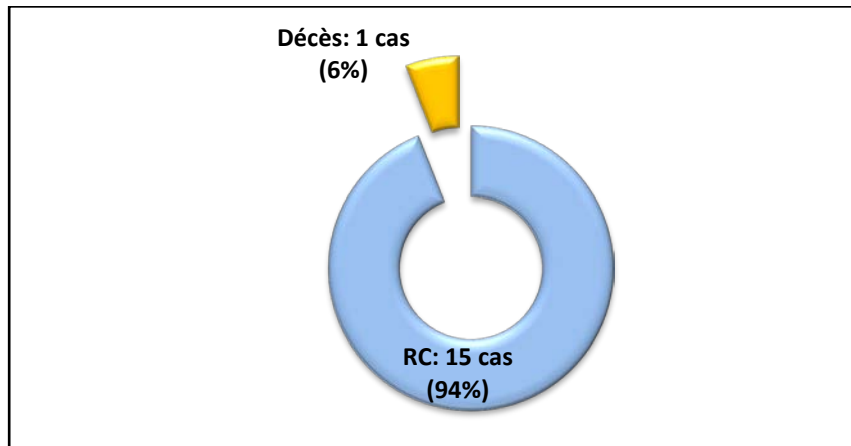


Figure 31: Résultats après la 1ère consolidation

➤ **Deuxième consolidation:**

Quinze (15) patients ont reçu une 2ème consolidation.

Les résultats après la deuxième consolidation sont les suivants:

➤ **RC:** 14 cas soit 93.33 %.

➤ **Décès:** 1 cas soit 6.66 %.

▪ cause : choc septique.

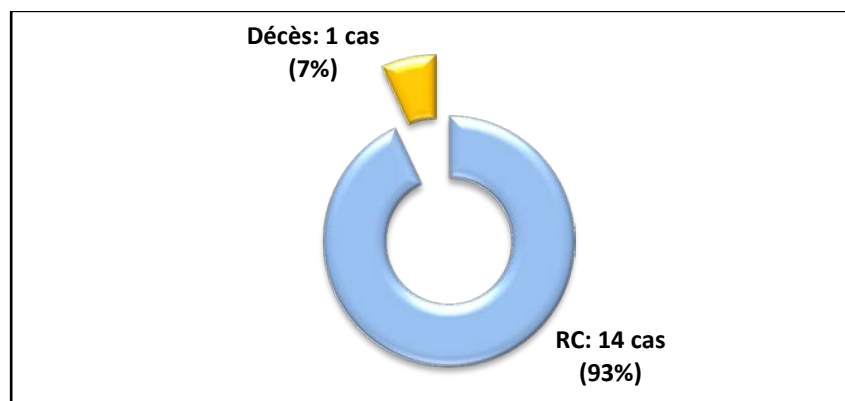


Figure 32: Résultats après la 2ème consolidation

➤ **Troisième consolidation:**

Tous les patients en RC après « consolidation 2 » ont reçu une troisième consolidation.

Tous les enfants ont présenté une RC à la fin de « consolidation 3 ».

✚ **Résultats après la fin de la consolidation:**

Au total parmi les 16 enfants qui ont reçu le traitement de consolidation, 14 patients (87.5 %) ont présenté une RC, et 2 patients (12.5 %) sont décédés.

❖ **Résultats globaux après la fin du traitement par le protocole AML-11 :**

Parmi les 23 enfants inclus dans le protocole AML-11 :

- 14 cas (60.86 %) ont survécu.
- 9 cas (39.13 %) sont décédés.

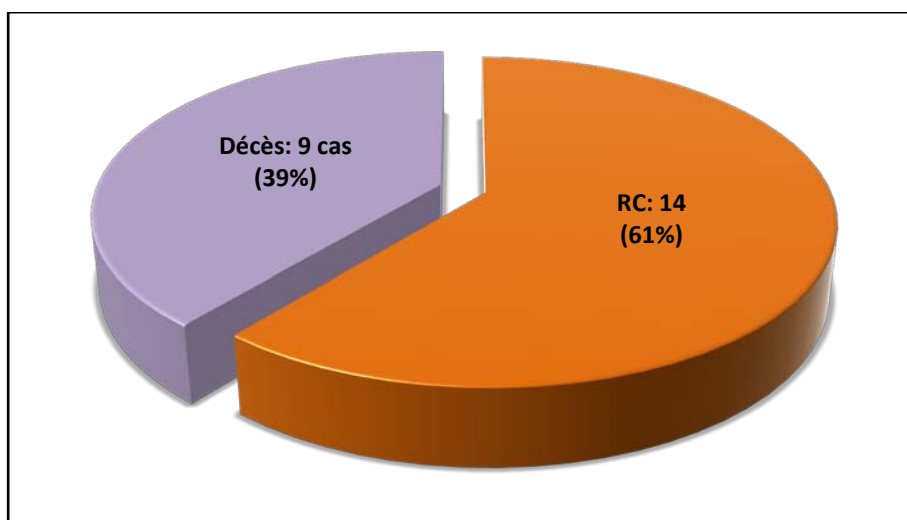


Figure 33: Résultats globaux après la fin du traitement par le protocole AML-11

c. **Surveillance après la fin du traitement:**

Durant la surveillance des 14 enfants en RC :

- 2 cas (14.28 %) ont survécu sans événements.
- 12 cas (85.71 %) ont rechuté après une durée moyenne de 9 mois, après la fin du traitement, parmi ces 12 enfants :
 - 05 sont décédés, 4 mois en moyenne après la rechute.

(Pour les causes de décès, on a noté, 1 cas de choc septique, 1 cas d'hémorragie, et 3 cas décédés à domicile)

06 sont vivants en rechute. La possibilité d'une greffe de moelle a été étudiée chez tous ces enfants, et devant l'impossibilité de la réaliser, ils ont été mis sous traitement palliatif de support.

01 enfant est perdu de vue.

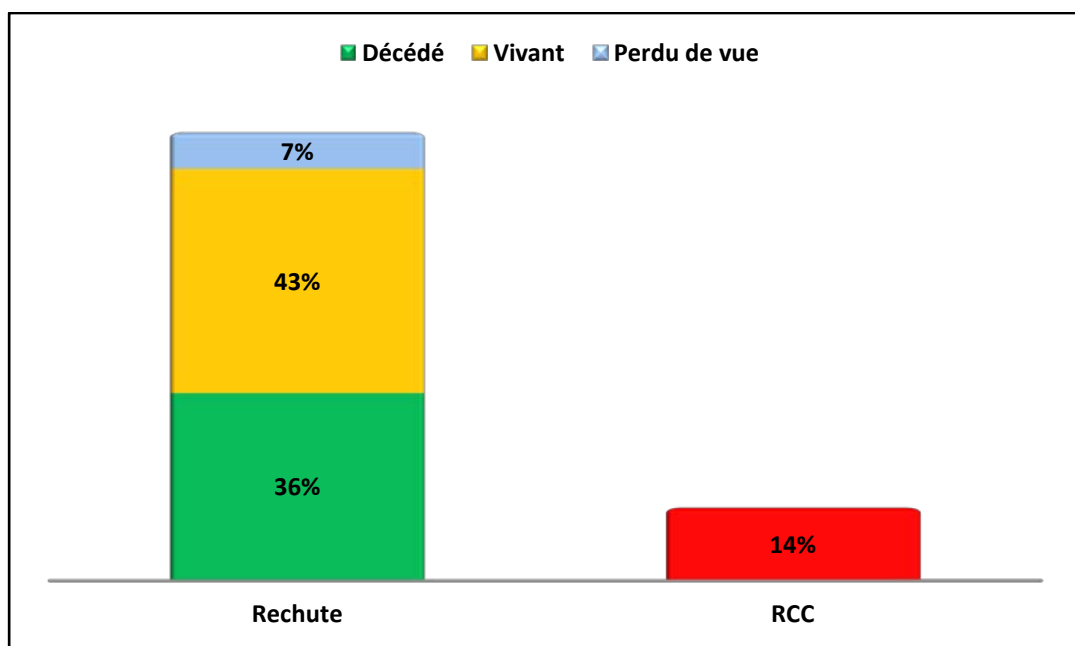


Figure 34: Résultats durant la période de surveillance des enfants en RC après la fin du traitement

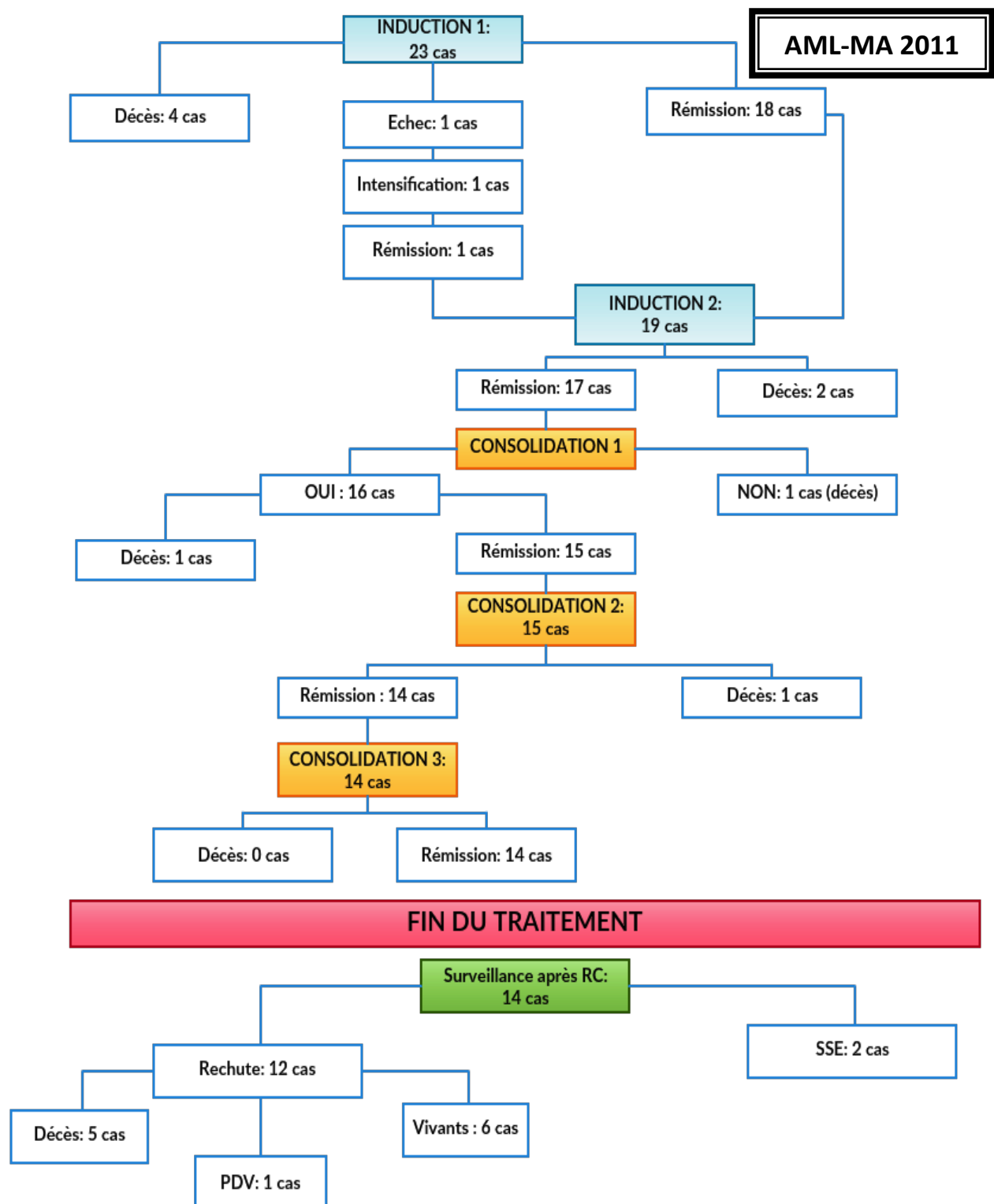


Figure 35: Résultats du traitement par le protocole national AML-MA 201

3.3. Récapitulation des résultats des 2 protocoles:

La RC en fin de traitement est meilleure avec le protocole AML-11. Ceci peut être expliqué par l'amélioration des soins de support et aussi de la prise de conscience de privilégier les LAM dans notre service et probablement par l'instauration de l'antibioprophylaxie systématique.

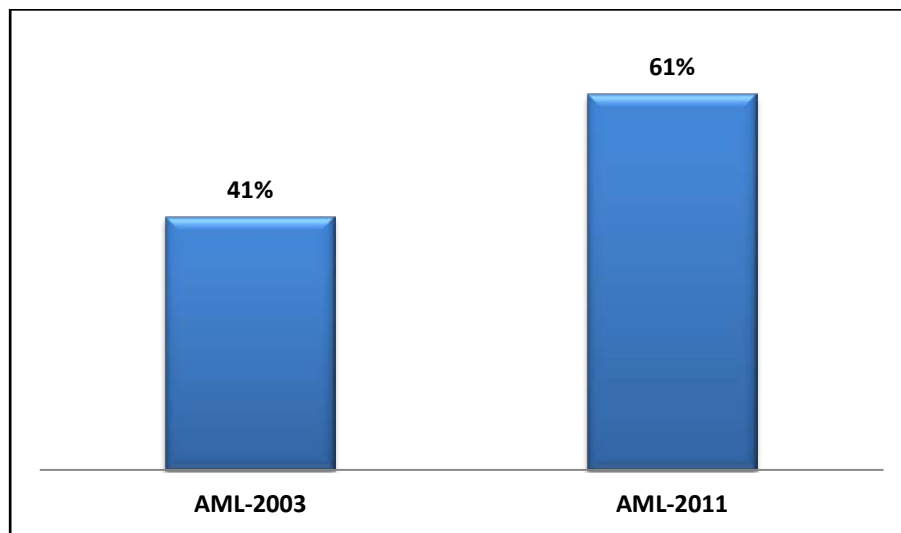


Figure 36: Taux de RC après la fin du traitement par AML-03 et AML-11

On a constaté que le taux de décès est réduit après les cures de consolidation pour le protocole AML-11, mais il reste stable après induction, ce qui incite à revoir probablement les modalités de l'induction (A revoir avec les membres du groupe) (Figure 37).

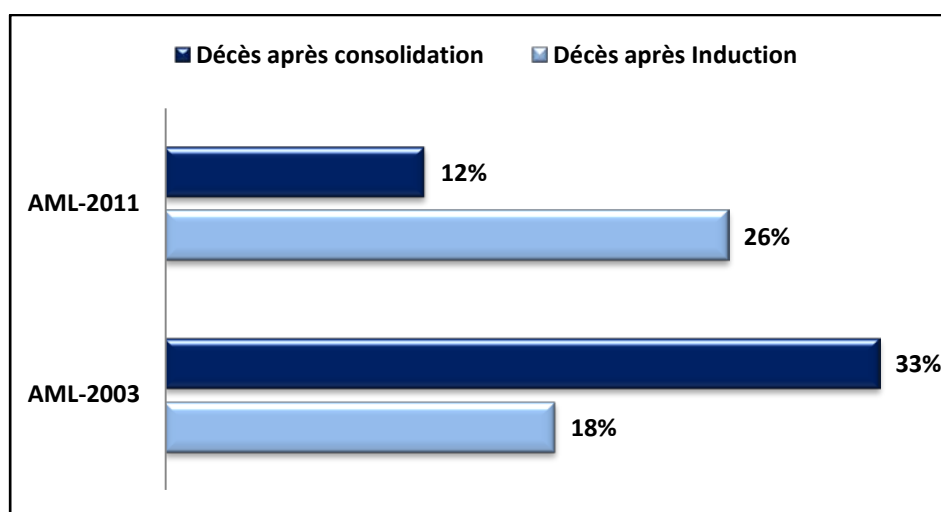


Figure 37: Décès après l'induction, et la consolidation dans AML-03 et AML-11.

3.4. Toxicité de la chimiothérapie:

Tableau XVI: Toxicité de la chimiothérapie selon les phases de chimiothérapie

Toxicité	Après 1 ^{ère} Induction	Après Intensification	Après 2 ^{ème} Induction	Après 1 ^{ère} Consolidation	Après 2 ^{ème} Consolidation
Hématologique	69 %	75 %	65 %	92 %	86 %
Digestive	80 %	85 %	83 %	90 %	88 %
Hépatique	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Infection	69 %	75 %	78 %	88 %	92 %
Autres	Neurologiques 4 %	-----	-----	Douleurs osseuses Uvéite 7 %	-----

3.5. Rémission complète après deux cures, en fonction des facteurs pronostiques :

a. Caryotype:

Tableau XVII: Taux de rémission complète en fonction du Caryotype

Groupe pronostiques	Nombre total	RC après 2 cures	% RC
Favorable	8	5	62.5 %
Intermédiaire	8	6	75 %
Défavorable	2	1	50 %
TOTAL	18	12	

b. Autres facteurs pronostiques :

Tableau XVIII: Taux de rémission complète en fonction des autres facteurs pronostiques

		Nombre total	RC après 2 cures	% RC
Age	< 1 an	1	0	0 %
	> 1 an	39	31	79.48 %
Leucocytes	GB < 50 000	24	20	83.3 %
	GB > 50 000	16	11	68.75 %
Taux de blastes	> 20 %	12	7	58.3 %
	< 20%	28	24	85.7 %
Type FAB	M1, M2, M4	30	24	80 %
	M0, M5, M6, M7	10	7	70 %

IX. Évolution:

1. Rémission complète :

Tableau XIX: Le pourcentage de rémission après chaque cure de chimiothérapie

Phases de chimiothérapie		AML-2003	AML-2011
Induction	Induction 1	76.5 %	78.3 %
	Induction 2	100 %	89.5 %
	Fin d'induction	82.4 %	73.9 %
Consolidation	Consolidation 1	91.6 %	93.8 %
	Consolidation 2	77.8 %	93.3 %
	Consolidation 3	-----	100 %
	Fin consolidation	58.3 %	87.5 %
Fin du traitement		41.17 %	60.86 %

2. Échec :

2.1. AML-2003 :

o 2 cas d'échec ont été enregistrés après la première cure d'induction, ces 2 cas ont présenté une RC après cure d'intensification.

2.2. AML-2011 :

o Un seul cas d'échec après « induction 1 » a été enregistré, ce cas a présenté une RC après cure d'intensification.

a. AU TOTAL :

Échec thérapeutique chez 3 patients (7.5 %), tous ces cas ont pu être rattrapés après intensification.

3. Décès:

3.1. AML-2003 :

Treize (13) parmi les 17 enfants traités par le protocole AML-2003 sont décédés, soit 76.47 %.

Tableau XX: Causes de décès selon les phases de chimiothérapie (AML-2003)

Phases du traitement	Nombre	Causes
Induction 1	2 cas (15.38 %)	• Choc septique : 1 cas • Hémorragie : 1 cas
Attente entre induction 1 et 2	1 cas (7.7 %)	• Cause non précisée : 1 cas
Induction 2	0 cas	
Attente entre induction 2 et consolidation 1	2 cas (15.38 %)	• Choc septique : 1 cas • Cause non précisée (à domicile) : 1 cas
Consolidation 1	1 cas (7.7 %)	• Choc septique + hémorragie
Attente entre consolidation 1 et consolidation 2	1 cas (7.7 %)	• Hémorragie
Consolidation 2	2 cas (15.38 %)	• Choc septique : 1 cas • Cause non précisée : 1 cas
Phase de surveillance	4 cas (30.7 %)	• Choc septique : 1 cas • Troubles électrolytiques : 1 cas • Hémorragie : 1 cas • Cause non précisée (à domicile) : 1 cas

Tableau XXI: Les causes de décès (AML-2003)

Causes	Nombre	Pourcentage
Choc septique	4 cas	30.76 %
Hémorragie	3 cas	23.07 %
Choc septique+ Hémorragie	1 cas	7.69 %
Troubles électrolytiques	1 cas	7.69 %
Non précisée	4 cas	30.76 %
TOTAL	13 cas	100 %

3.2. AML-2011 :

Quatorze (14) parmi les 23 enfants traités par le protocole AML-2011 sont décédés soit 60.86 %.

Tableau XXII: Causes de décès selon les phases de chimiothérapie (AML-2011)

Phases du traitement	Nombre	Causes
Induction 1	4 cas (28.57 %)	• Choc septique : 1 cas • Hémorragie : 1 cas • Choc septique + Hémorragie : 1 cas • Syndrome de lyse tumorale : 1 cas
Induction 2	2 cas (14.28 %)	□ Choc septique : 1 cas □ Choc septique + Hémorragie : 1 cas
Attente entre induction 2 et consolidation 1	1 cas (7.14 %)	• Hémorragie : 1 cas
Consolidation 1	1 cas (7.14 %)	• SDRA + hémorragie
Consolidation 2	1 cas (7.14 %)	• Choc septique : 1 cas
Consolidation 3	0 cas	
Phase de surveillance	5 cas (35.71 %)	• Choc septique : 1 cas • Hémorragie : 1 cas • Cause non précisée (à domicile) : 3 cas

Tableau XXIII: Les causes de décès (AML-2011)

Causes	Nombre	Pourcentage
Choc septique	4 cas	28.57 %
Hémorragie	3 cas	21.42 %
Choc septique+ Hémorragie	2 cas	14.28 %
Syndrome de lyse tumorale	1 cas	7.14 %
Hémorragie + SDRA	1 cas	7.14 %
Non précisée (à domicile)	3 cas	21.42 %
TOTAL	14 cas	100 %

4. Rechute :

4.1. AML-2003 :

Cinq patients ont rechuté après un délai moyen de 11 mois, de la fin du traitement par chimiothérapie :

- 1 cas a été sous le protocole de rattrapage « EMA ».
- 1 enfant a été mis sous protocole AML-2011.
- Les autres enfants ont été mis sous traitement palliatif, devant l'absence d'un donneur HLA compatible, ou devant les difficultés techniques, et financières pour réaliser l'allogreffe dans les délais.

Parmi les 5 enfants en rechute, 4 sont décédés.

4.2. AML-2011 :

Douze cas ont rechuté après une durée moyenne de 12 mois, après la fin du traitement, parmi ces enfants :

- 5 sont décédés, 4 mois en moyenne après la rechute (pour les causes de décès, on a noté, 1 cas de choc septique, 1 cas d'hémorragie, et 3 cas décédés à domicile)
- 6 sont vivants en rechute. La possibilité d'une greffe de moelle a été étudiée chez tous ces enfants, et devant l'impossibilité de la réaliser par indisponibilité de donneurs apparentés ou devant l'état avancé de la maladie, ils ont été mis sous traitement palliatif de support.
- 1 enfant est perdu de vue.

5. Analyse de survie :

La date de début retenue pour l'évaluation de cette courbe de survie est celle du début de traitement (J1 d'induction) et non pas celle du diagnostic de la LAM.

5.1. AML-2003:

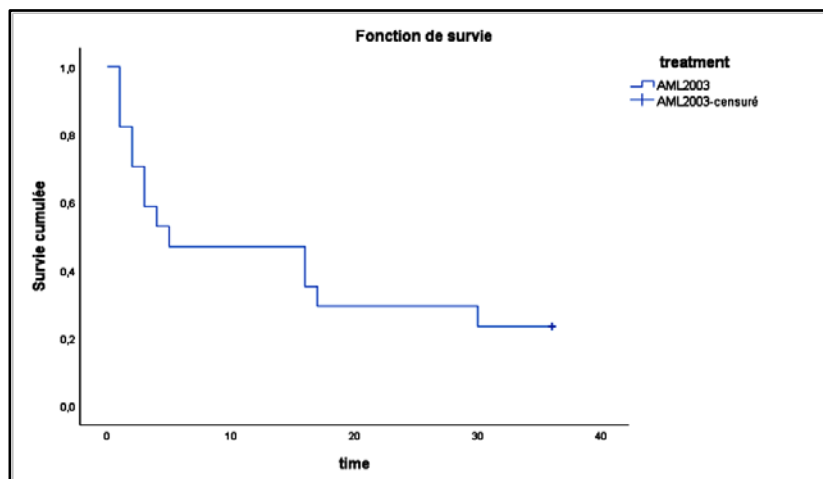


Figure 38: Courbe de survie globale pour les patients traités par AML-2003

- La survie médiane globale est de 5 mois (l'intervalle de confiance IC à 95 % = (0-18,1)).
- Les reculs minimum et maximum étaient respectivement de 1 mois et de 36 mois.

5.2. AML-2011:

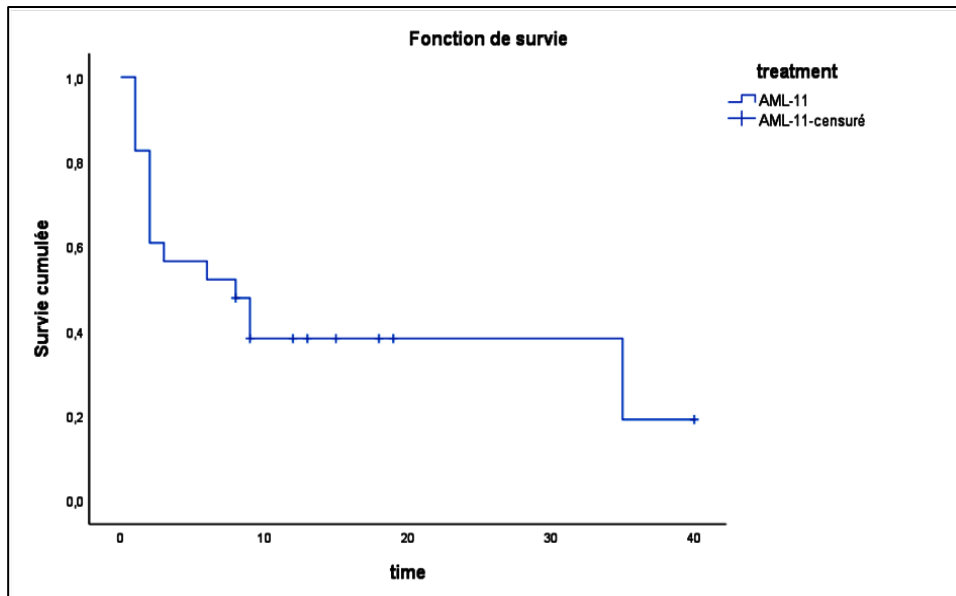


Figure 39: Courbe de survie globale pour les patients traités par AML-2011

- La survie médiane globale est de 8 mois (l'intervalle de confiance IC à 95 % = (1,2-14,7)).
- Les reculs minimum et maximum étaient respectivement de 1 mois et de 40 mois.

DISCUSSION

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

I. Épidémiologie:

La connaissance de l'épidémiologie des cancers revêt une importance cruciale pour l'identification des facteurs étiologiques, et le développement de programmes de préventions, de diagnostics précoces, ou de traitements adaptés (1).

1. Fréquence :

Les leucémies aiguës représentent l'affection maligne la plus fréquente de l'enfant d'environ 30% de l'ensemble des cancers pédiatriques. Avec une fréquence variable des LAL, et LAM soit respectivement 80 % des LAL et 20 % des LAM (2).

Depuis la fin des années 1980, les taux d'incidence des leucémies ont augmenté d'environ 0,3 % par an (3).

Pendant notre période d'étude, 221 cas de leucémies aiguës ont été confirmés par le myélogramme, dont 174 cas de LAL et 47 cas de LAM, soit respectivement 78 %, et 22 %. La répartition annuelle est variable allant de 5 à 6 cas/an pris en charge au « SHOP » du CHU de Marrakech.

La répartition des LAL et LAM dans notre étude est presque superposable à celle de la littérature, en effet :

- Aux États-Unis, selon R.L. Siegel et al, les leucémies aiguës représentent 30 % des cancers de l'enfant, 75 % sont de type lymphoïde et 25% sont de type myéloïde (4).
- Dans la série indienne de M.Sintha et al, 62.8 % des enfants avaient une LAL contre 36.4 % de LAM (5).
- Au Congo-Brazzaville, selon une étude évaluant l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant à Brazzaville, réalisée par Ngolet et al en 2017 : 74 % de cas de LAL ont été répertoriée contre 26 % de LAM (6).

- Au Maroc, au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca en 2007, sur 814 cas, environ 67.3 % de cas de LAL ont été diagnostiqués chez les enfants et 29.5 % de cas de LAM (7).
- Entre 2012 et 2014, une étude évaluant le profil épidémiologique et cytologique de 104 cas de leucémies aiguës chez l'enfant, effectuée au laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat par M. Khattar, a retrouvé 81 cas de LAL contre 23 cas de LAM, soit respectivement 77.89 % et 22.11 % (8).
- La répartition des LAL et LAM, dans une étude réalisée par M. Guini au niveau du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, était de 77 % versus 23 % respectivement. Avec une répartition annuelle variable allant de 6 à 7 cas/an pris en charge (9).

Bien que la LAM soit la leucémie la plus fréquente chez les adultes (25 % de toutes les leucémies), elle reste une maladie infantile particulièrement rare (10,11).

Certains ont suggéré que cette plus grande fréquence de la LAL est due à une meilleure caractérisation de ses sous-types.

Tableau XXIV: Comparaison de la fréquence des deux types de leucémies selon les études

Pays	Auteurs	Année	LAL	LAM
États unis	R.L. Siegel et al (4)	2018	75 %	25 %
Iran	A. Erjaee et al (12)	2017	83 %	17 %
Mexique	J.L. Lepe-Zúniga et al (13)	2015	86.34 %	13.65 %
Inde	M. Sintha el al (5)	2016	62.8 %	36.4 %
Congo-Brazaville	L.O. Ngolet et al (6)	2017	74 %	26 %
Burkina Faso	B. Ngamaï (14)	2010	68.2 %	31.8 %
Algérie	L. Nemdili et I. Djerri (15)	2015	74 %	26 %
Maroc :- Casablanca	H. Nafil et al (7)	2007	67.3 %	29.5 %
- Rabat	M. Khattar (8)	2014	77.89 %	22.11 %
- Fès	M. Guini (9)	2008	76 %	24 %
Notre série			78 %	22 %

2. Age:

Globalement, l'incidence des LAM augmente avec l'âge, la moitié des cas étant diagnostiqués après l'âge de 60 ans (16).

Au Maroc, selon une étude évaluant le profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca en 2012, les adultes (18-82 ans) ont été atteints dans 81,6 % des cas et les enfants (2-18 ans) dans 18,4 % des cas (7).

- En Europe: l'âge moyen a été de 6.1 ans en Allemagne selon la série de P. Kaatsch (17), et de 8.9 ans selon la série polonaise d'A. Dluzniewska et al (18).
- Au département d'hématologie et d'oncologie de l'hôpital Saint-Jude (Memphis, États Unis), selon une étude intéressant 256 enfants, la moyenne d'âge a été de 6,2 ans (extrêmes : 1 – 15 ans) (19).
- La moyenne d'âge a été de 9 ans à Rabat, selon l'étude de M. Azaouioui qui a évalué le protocole AML-MA 03 chez les enfants du « SHOP » de l'hôpital des enfants au CHU de Rabat du 1er septembre 2003 au 1er septembre 2007 (20).
- Alors que l'âge moyen a été de 13 ans à Casablanca, selon une étude publiée au congrès d'hématologie de Rabat évaluant le protocole AML-MA 03 chez les enfants à l'hôpital Ibn Rochd du 1er avril 2003 au 1er avril 2007. Ceci est expliqué par le fait que le protocole (AML MA-03) à Casablanca inclut des patients âgés de 1 à 20 ans (21).
- Au laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, selon l'étude de M. Khattar, l'âge moyen a été de 8 ans et demi.
- L'âge moyen de nos patients inclus a été de 10.26 ans, avec des extrêmes allant de 8 mois à 16 ans.

Tableau XXV: L'âge moyen des enfants atteints de LAM selon les séries

Pays	Auteurs	Année	Age moyen	Extrêmes d'âge
États-Unis	Saint Jude (19)	2005	6.2	1 an – 15 ans
Allemagne	P.Kaatsch (17)	2010	6.1	-----
Pologne	A.Dluzniewska et al (18)	2005	8.9	-----
Italie	E.Frascella (22)	2004	7.8	-----
Pakistan : –Karatchi –Islamabad	Z.Fadoo et al (23)	2012	8.5	6 mois – 15 ans
	A.Naghmi et al (24)	2011	7	2 mois – 13 ans
Iran	A.Ejraee et al (12)	2017	7.9	1 an – 16 ans
Inde	M. Sintha et al (5)	2016	8	-----
Malaisie	L.L.Chan et al (25)	2004	5.67	-----
Congo–Brazaville	Ngolet et al (6)	2017	11.26	4 ans – 14 ans
Algérie	Nemdili et Djerri (15)	2015	9.2	-----
Maroc : – Rabat – Rabat	M. Azaouioui (20)	2009	9	-----
	M. Khattar (8)	2014	8.5	-----
Notre série			10.26	8 mois – 16 ans

Nos résultats ne sont pas superposables avec ceux de l'Europe et des États Unis, alors qu'ils sont proches des résultats retrouvés dans les séries des pays en voie de développement, et les autres séries nationales.

Aussi, comme dans la littérature, la fréquence des LAM augmente avec l'âge :

- Dans notre série, le taux des LAM a été de 2.12 % chez les patients âgés de moins de 1 an, 6.38 % de 1 à 5 ans, 40.42 % de 5 à 10 ans, et de 51.06 % chez ceux âgés de 10 à 16 ans.

Tableau XXVI: Répartition des enfants selon les tranches d'âge dans les différentes séries

Séries	Age < 1 an	1 an < age < 5 ans	5ans< age < 10 ans
E.Frascella (22)	8 %	24 %	32 %
A. Naghmi et al (24)	9 %	29.5 %	38.5 %
Notre série	2.12 %	6.38 %	40.42 %

- Aux États-unis, selon S. Puumala et al, l'incidence des LAM a atteint un pic chez les nourrissons de moins d'un an avec un taux de 18.4 par million, diminuant à 4.3 par million pour la tranche d'âge entre 5 et 9 ans, et augmentant jusqu'à 7.7 par million pour les enfants de 10 à 14 ans (26).

- Selon la série de R. Rivera-Luna et al au Mexique, 30 % des enfants avaient un âge entre 0 et 4 ans, 21 % entre 5 et 9 ans, 20 % entre 10 et 14 ans, et 29 % entre 15 et 18 ans (27).
- Dans la série polonaise de Dluzniewska et al, 10.33 % avaient un âge inférieur à 2 ans, 44 % un âge entre 2 et 10 ans, et 45.66 % étaient âgés de plus de 10 ans (18).
- En Inde, selon M. Sintha et al, 11.1 % des enfants avaient un âge inférieur à 1 an, 31.5 % entre 1 et 5 ans, et 57.4 % entre 6 et 12 ans (5).
- Dans la série tunisienne de N. Braham-Jmili, 47.5 % des enfants avaient un âge entre 1 et 10 ans, et 52.5 % entre 10 et 20 ans (28)..

3. Le sexe :

La population analysée a montré une prédominance masculine. En effet, 27 de nos patients étaient de sexe masculin et 20 de sexe féminin soit respectivement 57.50 % et 42.50 % des cas avec un sexe-ratio M/F de 1.35.

Tableau XXVII: La répartition selon le sexe dans les différentes séries

Pays	Auteurs	Nombre	Garçons	Filles	Sexe ratio
États-Unis	Saint Jude (19)	251	128	123	1.04
Allemagne	P. Kaatsch (17)	853	450	403	1.1
Italie	E. Frascella (22)	270	144	126	1.14
Pologne	A. Dluzniewska et al (18)	395	204	191	1.07
Mexique	Pérez-Saldivar et al (29)	28	13	15	0.86
Salvador	J.M. Mejía-Aranguré et al (30)	---	---	---	1.18
Inde :					
• Madurai	M. Sintha et al (5)	44	28	16	1.75
• Davangere	C.R. Preethi (31)	50	27	23	1.17
Pakistan :					
• Islamabad	A. Naghmi et al (24)	26	12	14	0.85
• Karatchi	Z. Fadool et al (23)	37	28	9	3.11
Malaisie	L.L. Chan et al (25)	174	102	72	1.41
Congo	Ngolet et al (6)	23	14	9	1.55
Maroc :					
• Rabat	M. Azaouioui (20)	58	34	24	1.4
• Casablanca	H. Nafil (7)	---	---	---	1.05
• Rabat	M. Doumbia et al (32)	21	8	13	0.61
Notre série		47	27	20	1.35

Une légère prédominance masculine a été retrouvée dans la majorité des séries, ainsi que dans la nôtre.

II. Étude clinique:

1. Antécédents:

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 LAM chez l'enfant, et une histoire familiale d'hémopathie maligne (OR = 13,3, IC = 2,5–70,9), ou de cancer solide (OR = 1,5, IC = 1,0–2,2) a été observée dans une étude française cas-témoin (33).

- Dans la série française de J. Rudant et al, 6 % des enfants atteints de LAM ont présenté une histoire familiale d'hémopathies malignes (33).
- Dans notre série, un seul enfant avait un cousin atteint de leucémie (sans autre information), par contre dans la série de M. Azaouioui à Rabat, aucun patient n'a présenté une histoire familiale d'hémopathie (20).
- Par ailleurs, 6.38 % de nos enfants ont présenté la notion de tumeurs solides dans la famille, ce taux rejoint celui retrouvé dans la série de M. Azaouioui à Rabat qui a été de 7 %, mais reste inférieur à celui rapporté dans la série de J.Rudant et al, qui a été de 35%. Cette différence pourrait être expliquée par le faible effectif des séries nationales.

Tableau XXVIII: Fréquence des antécédents dans les autres séries comparée à la nôtre

		J.Rudant et al (33)	M.Azaouioui (20)	Notre série
Antécédents familiaux	Hémopathies malignes :	6 %		
	• Leucémie	3 %	0 %	2.12 %
	• LH	1 %		----
	• LMNH	1 %		----
	• Myélome	1 %		----
	Tumeurs solides :	35 %	7 %	6.38 %
	• Prostate	6 %	2 %	2.12 %
	• Sein	7 %	1 %	2.12 %
Antécédents personnels	• Digestive	9 %	1 %	-----
	• Autres	13 %	3 %	2.12 %
	• Consanguinité	-----	5 %	10.63 %
	• Trisomie21	-----	2 %	2.12 %
	• Asthme	-----	3 %	2.13 %
	• Autres	-----	4 %	4.26 %
Pas d'ATCD			79 %	74.46 %

2. Clinique :

Il n'existe pas de signe spécifique de LAM. En effet les signes cliniques sont très variables, en fonction du degré d'envahissement médullaire par les cellules blastiques, de leur nombre, et de leurs caractéristiques chimiques, et moléculaires.

De ce fait, le mode de révélation initial est représenté par un spectre pouvant aller du bilan d'une asthénie, à un tableau beaucoup plus grave d'insuffisance médullaire profonde (infections, anémie, hémorragies), et d'infiltrats tissulaires (hyperleucocytoses) (34).

Les manifestations cliniques comprennent des signes d'insuffisance médullaire, des signes de prolifération tumorale, des complications métaboliques, et le syndrome de leucostase.

2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire :

Dans la LAM, l'insuffisance médullaire est liée à l'accumulation des cellules blastiques au niveau de la moelle osseuse, et/ou l'arrêt de différenciation des cellules progénitrices de la lignée myéloïde.

a. Syndrome anémique :

C'est un syndrome subjectif plus ou moins apprécié selon les cas.

Il résulte de la diminution de production des globules rouges, ce qui entraîne une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, une asthénie, une dyspnée, des vertiges... (35).

- Trouvé chez 95.47 % des cas de notre série, d'intensité variable en fonction de la précocité de la consultation et de l'importance de l'hémorragie qui peut s'y associer.
- L'anémie a été isolée chez 4 patients (soit 8.51 % des cas), et associée à d'autres syndromes notamment hémorragique chez 21 patients (soit 44.68 %).

La fréquence du syndrome anémique dans notre série, est semblable à celle enregistrée dans les séries de M. Khattar à Rabat, de Naghmi et al au Pakistan, et de C.R. Preethi en Inde.

Tableau XXIX: Fréquence du syndrome anémique selon les séries

Séries	Syndrome anémique
M. Sintha et al (5)	55 %
A. Naghmi et al (24)	100 %
Z. Fadoo et al (23)	38 %
S. Zaki et al (36)	22 %
D. A. Salem et al (37)	63 %
M. Vashist et al (38)	77.57 %
C. R. Preethi (31)	100 %
C. N. Nair et al (39)	82 %
M. Khattar (8)	92 %
Notre série	95.74 %

b. Syndrome hémorragique :

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut être dû aussi à un trouble de la coagulation (CIVD) dans le cas de LAM3 (promyélocytaire) ce qui met en jeu le pronostic vital (40).

Ces hémorragies sont d'intensité habituellement modérée et affectent le plus souvent la peau et les muqueuses.

Certains types d'hémorragies peuvent menacer la vie lorsqu'ils concernent le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central ; mais ces types d'hémorragies sont exceptionnellement inauguraux (41).

- Il a été retrouvé chez 33 patients soit 70.21 % des malades de notre série.
- Il peut être le motif de consultation quand il s'agit de formes extériorisées. Mais dans notre série, l'hémorragie n'a jamais été le seul motif de consultation, elle a été toujours associée à l'un ou les deux signes d'insuffisance médullaire (Fièvre, pâleur).
- Le syndrome hémorragique a été présent chez seulement 10 enfants (43.50%) de la série de M. Khattar au laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat (8).
- L'hémorragie a été observée chez 44% des enfants de la série De Z. Fadoo et al au Pakistan(23).

Tableau XXX: Fréquence du syndrome hémorragique selon les études

Séries	Syndrome hémorragique
M. Sintha et al (5)	11 %
A. Naghmi et al (24)	69.2 %
Z. Fadoo et al (23)	41 %
S. Zaki et al (36)	44 %
M.Vashist et al (38)	13 %
C.N. Nair et al (39)	22 %
M. Khattar (8)	43.50 %
M. Doumbia et al.(32)	40 %
Notre série	70.21 %

La fréquence du syndrome hémorragique enregistrée dans notre série rejoint celle rapportée dans la série de Naghmi et al en Inde, mais reste supérieure aux taux des autres séries.

c. Syndrome infectieux :

Le syndrome infectieux est dû à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire. La fièvre révèle un syndrome infectieux, et peut être d'intensité variable.

Cette fièvre nécessite, avant tout traitement, la pratique d'examens biologiques et bactériologiques afin de dépister son origine, le germe responsable et instaurer les antibiotiques efficaces. En l'absence de foyer infectieux précis, la fièvre est rapportée à la maladie elle-même, on parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début du traitement par chimiothérapie (41).

- Dans notre série, la fièvre a été présente chez 32 patients soit 68.08 % des cas, chez qui elle a constitué un des motifs de consultation. Notre taux rejoint celui (70 %) retrouvé chez les enfants de la série de M.Sintha et al en Inde (5).
- Dans les séries de Naghmi et al au Pakistan (24), et de Vaschiste et al en Inde (38), le syndrome infectieux a été plus fréquent, avec des taux de 88.5 % et 89.15 % respectivement.
- Dans la série de M. Khattar à Rabat (8), la fièvre a été présente chez 8 patients soit 34.8 %, et chez 41 % des enfants de la série égyptienne de D.A. Salem et al (37).

Tableau XXXI: Fréquence du syndrome infectieux selon les séries

Séries	Syndrome infectieux
M. Sintha et al (5)	70 %
A. Naghmi et al (24)	88.5 %
Z.Fadoo et al (23)	83 %
S.Zaki et al (36)	82.6 %
M.Vashist et al (38)	89.15 %
D. A. Salem (37)	41 %
M. Khattar (8)	34.8 %
M. Azaouioui (20)	58 %
Notre série	68.02 %

d. Syndrome d'insuffisance médullaire complet :

Les trois signes d'insuffisance médullaire étaient présents tous les trois chez 21 patients soit 44.68 %. Notre taux rejoint ceux enregistrés dans la série de M.Guini au laboratoire

d'hématologie du CHU Hassan II de Fès (9), et l'étude de S.Benjelloun au service de pédiatrie du CHU de Fès qui étaient respectivement de 45 % et 46 % (42).

Par ailleurs, cette association syndromique a été retrouvée chez seulement 4 enfants (17.4 %) de la série de M.Khattar au laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat (8).

2.2. Syndrome tumoral :

Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques, Il se traduit cliniquement par l'hypertrophie des organes concernés (43).

Le syndrome tumoral est présent surtout dans les formes myélomonocytaires « LAM 4 », et monoblastiques «LAM 5», il est habituellement absent dans les formes promyélocytaires «LAM 3».

a. L'hypertrophie des organes hématopoïétiques :

a.1. Adénopathies périphériques :

Présentes dans notre série chez 27 enfants (57.44 %), majoritairement sous forme d'adénopathies périphériques. Les chaînes cervicales étaient les plus touchées suivies par les adénopathies axillaires et inguinales. Les adénopathies profondes ont été mises en évidence par L'échographie chez 7 cas soit 14,89 % des cas.

À l'examen clinique, des adénopathies ont été mises en évidence chez seulement 15 % des enfants de la série italienne de Frascella (22). Ce qui rejoint le taux de 19 %, retrouvé par D.A.Salem en Égypte (37).

Les deux séries : de Naghmi et al au Pakistan, et de Vaschist et al en Inde ont enregistré des taux semblables (35 % et 38 % respectivement).

Tableau XXXII: Fréquence des adénopathies dans les différentes séries

Séries	Adénopathies
M. Sintha et al (5)	11 %
A. Naghmi et al (24)	34.6 %
M.Vashist et al (38)	38 %
D. A. Salem et al (37)	19 %
E.Frascella (22)	15 %
C.N. Nair et al (39)	36.2 %
D.K. Shome et al (44)	32 %
S.K. Mathur et al (45)	36 %
M. Khattar (8)	21.7 %
Notre série	57.44 %

a.2. Splénomégalie :

La splénomégalie est un élément commun au cours des LAM (50 % dans les formes monocytaires), Elle est franchement palpable, parfois très volumineuse atteignant ou dépassant l'ombilic, et de consistance ferme (46).

- Dans notre série la splénomégalie est venue au deuxième rang du syndrome tumoral avec un taux de 34.04 %.
- Ce taux rejoint ceux rapportés dans les séries : de Sintha et al en Inde (33.3 %), de Frascella en Italie (37 %), de Salem et al en Égypte, et de M. Khattar de l'hôpital Ibn Sina de Rabat (34.8 %). Alors que dans la littérature on parle de 50 % en cas de LAM.

Tableau XXXIII: Fréquence de la splénomégalie selon les séries

Séries	Splénomégalie
M. Sintha et al (5)	33.3 %
A. Naghmi et al (24)	69.2 %
M.Vashist et al (38)	50 %
D. A. Salem et al (37)	34 %
E. Frascella (22)	37 %
C.N. Nair et al (39)	26.2 %
D.K. Shome et al (44)	52 %
S.K. Mathur et al (45)	73 %
C.R. Preethi (31)	40 %
M. Khattar (8)	34.8 %
Littérature (46)	50 %
Notre série	34.04 %

a.3. Hépatomégalie :

En général, l'augmentation du volume du foie est parallèle à celui de la rate, l'hépatomégalie est rencontrée dans 50 % des cas (46).

Dans notre série, elle a été retrouvée uniquement dans 23.40 % des cas. Notre taux est proche des taux retrouvés dans la série de C.N.Nair et al, et de M. Khattar qui étaient respectivement de 32 % et 26.1 %, ce qui est au-dessous des résultats rapportés dans les autres séries, et dans la littérature.

Nous pensons que cette comparaison n'est pas significative et ceci est dû au faible effectif de notre étude.

Tableau XXXIV: Fréquence de l'hépatomégalie selon les séries

Séries	Hépatomégalie
M. Sintha et al (5)	44.5 %
A. Naghmi et al (24)	73.1 %
D. A. Salem et al (37)	43 %
E. Frascella (22)	42 %
C.N. Nair et al (39)	32 %
D.K. Shome et al (44)	73 %
S.K. Mathur et al (45)	76 %
C.R. Preethi (31)	64 %
M. Khattar (8)	26.1 %
Notre série	23.40 %

b. Les localisations extra-hématologiques :

b.1. Hypertrophie gingivale :

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des leucémies aiguës, elle est présente dans 40 % des LAM (rencontrée surtout dans les variétés monoblastiques) (47).

Dans notre série, cette atteinte a été présente chez 6 patients (12.76 %), ce taux est superposable à celui (12.5 %) rapporté dans la série de S. Benjelloun au CHU de Fès (42), et s'approche du taux de 15 % enregistré chez les enfants de la série algérienne de Nemdili et Djerri (15).

En Italie, Frascella a trouvé une atteinte gingivale chez 9.8 % des enfants leucémiques(22).

Par ailleurs, M.Sintha et al en Inde (5), et M.Khattar à Rabat (8) n'ont pas trouvé d'hypertrophie gingivale chez leurs enfants.

Tableau XXXV: Fréquence de l'hypertrophie gingivale selon les séries

Séries	Hypertrophie gingivale
M. Sintha et al (5)	0 %
A. Naghmi et al (24)	7.7 %
E. Frascella (22)	9.8%
Djerri et Nemdili (15)	15 %
S. Benjelloun (42)	12.5%
M. Khattar (8)	0 %
Notre série	12.76%

b.2. Atteinte cutanée :

Les localisations cutanées spécifiques sont en relation avec l'infiltration du derme par les cellules leucémiques, cette infiltration est souvent un signe d'une large dissémination de la maladie, elle est fréquente au cours des « LAM 4 » et « LAM 5 » (48).

La présentation prédominante consiste en des nodules ou des placards rosés ou violacés multiples, non prurigineux, durs et indolores. Une autre présentation cutanée possible des LAM est le pyoderma gangrenosum (49).

Ces lésions cutanées d'origine leucémique disparaissent rapidement après les premières cures de chimiothérapie (50).

Dans notre série, l'atteinte cutanée a été retrouvée chez 3 cas soit 6.38 %, sous forme de nodules cutanés (leucémides) au niveau du tronc, et des extrémités. Cette manifestation cutanée a été retrouvée chez 9.8 % des patients de la série de S. Astaty (51).

b.3. Atteinte osseuse :

C'est un élément relativement fréquent dans les LAL, et beaucoup plus rare dans les LAM.

L'atteinte osseuse se traduit par des douleurs localisées aux os longs, parfois plus diffuses, spontanées ou provoquées. Lorsqu'elles constituent la manifestation inaugurale, ces douleurs sont parfois faussement étiquetées : douleurs de croissance, rhumatisme

inflammatoire, ostéomyélite. Le mécanisme causal inclut une expansion de l'espace intramédullaire ou un envahissement direct du périoste par les cellules leucémiques (52).

Dans notre série, cette manifestation clinique a été rencontrée dans 23.40 % des cas. Notre taux est proche du taux enregistré dans la série pakistanaise de Naghmi et al (18.3 %), mais reste supérieur à ceux rapportés dans les autres séries : 11.1 % dans la série de M. Sintha et al en Inde, 2 % dans la série de M. Azaouioui à Rabat, et 7.7 % dans la série algérienne de Nemdili et Djerri.

Tableau XXXVI: Fréquence de l'atteinte osseuse selon les séries

Séries	Douleurs osseuse
M. Sintha et al (5)	11.1 %
A. Naghmi et al (24)	18.3 %
Djerri et Nemdili (15)	7.7 %
M. Azaouioui (20)	2 %
Notre série	23.4 %

b.4. Atteinte méningée :

L'infiltration du liquide céphalorachidien (LCR), s'observe plus spécialement dans les LAM à composante monocytaire (LAM4, LAM4 à éosinophiles, LAM5) et de façon générale en cas d'hyperleucocytose ou d'élévation importante des lactico-dés-hydrogénases (LDH) (53).

L'expression clinique est très variable :

- Signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements, œdème papillaire au fond d'œil).
- Atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale, névralgies sciatiques..), syndrome méningé, troubles des fonctions supérieures, troubles du comportement alimentaire (boulimie).

Néanmoins, la majorité des patients avec atteinte du LCR sont asymptomatiques (54,55).

Un syndrome méningé a été enregistré chez 2.12 % des enfants de notre série, ce qui rejoint les taux enregistrés dans l'étude française de Perel et al (3 %), la série italienne de Frascella (8 %), et la série de M. Azaouioui au SHOP de Rabat (3 %).

Tableau XXXVII: Fréquence de l'atteinte méningée selon les séries

Séries		Atteinte méningée
E. Frascella (22)		8 %
Y. Perel et al (56)	LAME 91	3 %
	LAME SP	6 %
Z. Fadoo et al (23)		13 %
M. Khattar (8)		0 %
M.Azaouioui (20)		3 %
Notre série		2.12 %

b.5. Atteinte oculaire :

Les localisations à l'œil sont en général associées à 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, et des infiltrats visibles au fond d'oeil peuvent être rencontrés (57).

L'atteinte oculaire a été observée chez 3 enfants de notre série soit 6,38 % des cas. Notre taux faible rejoint celui rapporté dans la série pakistanaise de A. Naghmi et al (7.7 %), et la série de Chefchaouni et al à Rabat (6.1 %) , mais reste inférieur aux taux enregistrés dans la série turque de O. Çavdar et al (36 %), et la série indienne de D.K. Shome et al (17.9 %), ainsi que dans les séries africaines, où le sarcome myéloïde extra médullaire est très fréquent chez l'enfant, et implique le plus souvent les yeux et/ou des tissus périorbitaires (58).

Tableau XXXVIII: Fréquence des chloromes orbitaires selon les séries

Séries	Chloromes orbitaires
A. Naghmi et al (24)	7.7 %
O. Çavdar et al (59)	36 %
D.K. Shome et al (44)	17.9 %
C.N. Nair et al (39)	2 %
M.C. Chefchaouni et al (60)	6.1 %
Notre série	6.38 %

b.6. Autres atteintes :

D'autres organes peuvent être concernés moins classiquement par le processus leucémique, en particulier les reins : conduisant à une hypertrophie due à une infiltration blastique corticale (61).

Deux enfants de notre série soit 4.25 % ont présenté un gros rein. Cette atteinte a été retrouvée chez 10 % des enfants de la série de S.Benjelloun (42).

L'atteinte des testicules (hypertrophie indolore) est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire. Elle doit être cherchée systématiquement chez tous les garçons porteurs de LAM. Elle est rarement inaugurale, et le plus souvent une forme de rechute, d'où l'intérêt de contrôler assez souvent les testicules de l'enfant atteint de LAM même après le début du traitement et 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 par la chimiothérapie (54).

Aucun enfant de notre série n'a présenté une atteinte gonadique, ce qui rejoint les résultats de la série de Frascella en Italie (22), de Sintha en Inde (5), de Salem en Égypte (37), et de Benjelloun au CHU de Fès (42).

III. Étude biologique :

Devant la symptomatologie clinique, on fait appel à l'étude biologique afin de confirmer ou infirmer le diagnostic de LAM qui repose sur la caractérisation des cellules leucémiques dans le sang et surtout au niveau de la moelle osseuse.

1. Hémogramme :

L'hémogramme est demandé en premier lieu devant des signes cliniques faisant suspecter une leucémie aiguë. Il permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de LAM en se basant sur l'étude des blastes circulants.

Il montre le plus souvent l'atteinte des trois lignées : blanche, rouge et plaquettaire (62).

1.1. Hémoglobine :

Chez les enfants de notre série, l'anémie a été le maître symptôme, ainsi en analysant les hémogrammes de nos patients, les chiffres d'hémoglobine ont varié entre 2g/dl et 10 g/dl avec

une moyenne de 6.2 g/dl. Donc tous nos malades étaient anémiques et 97.87 % parmi eux avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, dont 38.3 % avaient une anémie très profonde (Hémoglobine inférieure à 5g/dl).

L'anémie était de type normochrome normocytaire dans 95.47 % des cas, et de type hypochrome microcytaire dans 4.25 % des cas, ce qui impose l'étude des réticulocytes.

Cette anémie pourrait s'expliquer par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par la survenue d'hémorragie thrombopénique d'une part, mais aussi par les conditions socio-économiques et nutritionnelles précaires de nos patients d'autre part.

Les résultats de notre série d'étude sont superposables à ceux de la littérature où le taux moyen d'hémoglobine est de 7 g/dl (il varie entre 2,5 et 14 g/dl) et plus de la moitié ont moins de 9 g/dl, et l'anémie de type normochrome normocytaire arégénérative dans 90 % à 95 %.

Chez les enfants de la série de M.Sintha et al en Inde, 88.5 % ont présenté des chiffres d'Hb inférieurs à 10 g/dl, dont 29.5 % avec Hb < 5g/dl (5).

Au Soudan, selon S.Abdalla et al, des chiffres d'Hb inférieurs à 10 g/dl ont été enregistrés chez 98.3 % (36.7 % : Hb < 5g/dl et 61.6 % : 5 <Hb <10g/dl) (63).

Dans la série de M. Azaouioui à Rabat, 99 % des enfants ont présenté une anémie, dont 38 % ont eu une anémie très profonde (Hb< à 5g/dl) (20).

Tableau XXXIX: Répartition des enfants selon le degré de l'anémie

Séries	HB < 5g/dl	5 < HB< 10 g/dl	HB> 10 g/dl
M. Sintha el al (5)	29.5 %	59 %	11.5 %
S. E. Abdalla et al (63)	36.7 %	61.6 %	1.7 %
A. Rajnikant et al (64)	72.73 %	27.27 %	0 %
C.R. Preethi (31)	94 % (HB<8g/dl)	6 % (8<HB<10 g/dl)	0 %
Nemdili et Djjerri (15)	31 %	69 %	0 %
M. Khattar (8)	43.5 %	47.8 %	4.4 %
M. Azaouioui (20)	38 % (HB<5g/dl)	38 % (6<HB<8g/dl)	23 % (9<HB<12g/dl)
Notre série	38.3 %	59.57 %	2.12 %

1.2. Globules blancs :

La leucocytose constitue un facteur pronostique dans les LAM de l'enfant, où un taux de globules blancs excédant 100 000 éléments/mm³ constitue un facteur de mauvais pronostic (65, 66).

Dans la littérature le chiffre des leucocytes est variable, et peut être normal (15 à 20 % des cas), diminué (25 % des cas), ou augmenté (de 50 à 60 % des cas). Il existe donc des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires. 20 % des patients ayant une LAM ont une hyperleucocytose à plus de 100000 éléments/mm³ au moment du diagnostic, ce taux constitue la forme hyperleucocytaire, grave et urgente vu les risques qu'elle peut présenter (67, 68).

Dans notre série, la forme hyperleucocytaire a été présente chez 78.71 % des cas. Le chiffre de globules blancs a été supérieur à 100 000 éléments/mm³ chez 8 enfants soit 17.02 %. Ce taux s'approche de celui rapporté dans la littérature.

En Pologne, 26.3 % des enfants de la série de Dluzniewska et al ont présenté des chiffres de globules blancs entre 20 000 et 100 000 éléments/mm³, et une hyperleucocytose majeure supérieure à 100 000 éléments/mm³ a été enregistrée chez 16 % des enfants (18).

Dans la série de Z. Fadoo et al au Pakistan, 19 % des cas ont présenté une hyper leucocytose supérieure à 100 000 éléments/mm³ (23).

Tableau XL: Répartition des enfants selon les chiffres de leucocytes

Séries	leucopénie	Taux de GB normal	10000<GB<50000	50000<GB<100000	GB > 100000
A.Dluzniewska et al (18)	----	----	56.6 % (20 000 < GB)	26.3 % (20 000<GB<100 000)	16 %
Z.Fadoo et al (23)	----	----	46 % (20 000 < GB)	35 % (20 000<GB<100 000)	19 %
L.L. Chan et al (25)	----	----	----	----	20 %
S. E. Abdalla et al (63)	28.3 %	0 %	0 %	31.7 %	40 %
A. Rajnikant et al (64)	63.64 %	0 %	18.18 %	0 %	18.18 %
C.R. Preethi (31)	9 %	13 %	50 %	18 %	10 %
Nemdili et Djerri (15)	15 %	23 %	2 %	60 % (GB > 50 000)	
M. Khattar (8)	4.4 %	39 %	47.8 %	4.4 % (GB > 50 000)	
M. Azaouioui (20)	28 % (10 000 < GB)		48 %	10 %	14 %
Notre série	8.5 %	12.76 %	40.42 %	21.27 %	17.02 %

1.3. Plaquettes :

Dans la littérature une thrombopénie est présente dans 90 % des cas, souvent inférieure à 50 Giga/l. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20 Giga/l, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée (69).

Dans la série soudanaise de S.E.Abdalla 93.3 % des enfants ont présenté une thrombopénie à l'hémogramme, dont 30 % une thrombopénie profonde inférieure à 30 000/mm³ (63).

Tous les enfants de la série de Rajnikant et al ont présenté une thrombopénie avec des chiffres de plaquettes inférieurs à 50 000/mm³ (64).

Dans l'étude de M. Khattar au sein du laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, une thrombopénie a été enregistrée chez 82.6 % des enfants, dont 56.5 % ont eu un taux de plaquettes inférieur à 30 000/mm³, et donc ont été exposés à une hémorragie grave (8).

Nos résultats s'approchent de ceux rapportés dans la littérature et dans les autres séries, vu que 97.86 % des malades de notre série ont été exposés aux risques hémorragiques du fait de la thrombopénie enregistrée, dont 40.42 % ont été exposés à une hémorragie grave surtout cérébro-méningée puisqu'ils ont eu un taux de plaquettes inférieur à 30 000/mm³.

Tableau XLI: Le taux de plaquettes dans les différentes séries

Séries	30 000 < PQ	30000< PQ <50 000	50000<PQ<150000	PQ >150 000
C.R. Preethi (31)	38 %		62 %	0 %
A. Rajinikant et al (64)	100 %		0 %	0 %
S. E. Abdalla et al (63)	30 %	33.3 %	30 %	6.7 %
M. Azaouioui (20)	38 % (20 000 < PQ)	29 % (20 000< PQ <50 00)	31 %	2 %
M. Khattar (8)	56.5 %	8.7 %	17.4 %	69.5 %
Notre série	40.42 %	12.76 %	44.68 %	2.12 %

1.4. Taux des blastes dans le sang :

Le signe le plus important pour établir le diagnostic de leucémie aiguë sur l'hémogramme est la présence de cellules blastiques dans le sang périphérique. L'absence des cellules blastiques ne veut pas dire absence de leucémie, mais plutôt absence d'envahissement sanguin par les blastes (70).

Dans notre série les blastes étaient présents dans le sang de 38 enfants (soit 80 %), et le taux de cellules leucémiques a été supérieur à 50 % dans la majorité des cas. Nos résultats sont superposables à ceux retrouvés dans les séries de C.N.Nair en Inde (39), de M.Khattar à Rabat (8), et de S.Benjelloun au CHU de Fès (42).

Tableau XLII: Le taux de blastes circulants dans le sang dans les différentes séries

Séries	Blastes présents	Blastes absents	Taux moyen de blastes (%)
C.N. Nair et al (39)	NP	NP	45 %
M. Vashist et al (39)	NP	NP	44.5 %
M. Doumbia et al (32)	NP	NP	50 %
S. Benjelloun (42)	72 %	28 %	47 %
M. Khattar (8)	76.5 %	23.5 %	56 %
M.Azaouioui (20)	84 %	16 %	54 %
Notre série	80 %	20 %	50.53 %

2. Myélogramme:

Depuis une vingtaine d'années, la classification des LAM fait appel aux recommandations du groupe Franco-Américano-Britannique (FAB). L'intérêt longtemps porté à cette classification est tenu de sa relative simplicité basée sur une description morphologique simplifiée, après coloration des frottis de sang et de moelle par le May-Grünwald-Giemsa complétée par des examens cytochimiques (71).

Le myélogramme est systématiquement demandé, que ce soit pour confirmer un diagnostic évoqué devant l'hémogramme et préciser le type cytologique, ou pour y parvenir devant une pancytopenie sans cellules leucémiques circulantes. Accessible à tous les laboratoires et tenant compte des anomalies cytologiques du sang et de la moelle, cette approche reste toujours la base du diagnostic des LAM en application clinique malgré ses limites (72).

2.1. Étude morphologique des frottis médullaires :

Dans notre série d'étude, la moelle a été riche dans 95 % des cas, et 68 % des cas ont montré une blastose supérieure à 50 %.

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 (73).

Cependant, les systèmes de classification plus récemment proposés ont réduit ce pourcentage à 20 % pour de nombreux types de leucémies (74).

Dans la série de J. Arun et al, 20 % des enfants ont présenté un taux de blastes médullaires supérieur à 50 %, et 80 % des frottis ont présenté une blastose entre 21% et 89% (75).

Dans la série de M. Khattar à Rabat, 91.2 % des enfants avaient une moelle riche avec un taux de blastose médullaire supérieur à 50 % chez 78.30 % des patients (8).

Tableau XLIII: Richesse et représentation des blastes dans la moelle

Séries	Richesse			Taux de Blastos	
	+++	++	Pauvre	< 50 %	> 50 %
J. Arun et al (75)	NP	NP	NP	80.43 % (21 % < blastos < 89%)	19.57 % (blastos > 90%)
M.Khattar (8)	56.5 %	34.70 %	0 %	21.70 %	78.30 %
Notre série	44.6 %	51.06 %	4.25 %	32 %	68 %

2.2. Études cytochimiques :

Les colorations de cytochimie donnent des informations sur la nature de la lignée impliquée et sur le degré de maturation.

Dans les LAM, il s'agit de :

- L'étude de la myéloperoxydase (MPO= enzyme spécifique de la lignée myéloïde) qui confirme le caractère myéloïde des blastes par la mise en évidence de granulations positives :
 - Une coloration MPO a été réalisée sur tous les frottis médullaires de notre série, elle a été positive (MPO+) chez 76.59 %.
 - Dans la série soudanaise de S.E.Abdalla et al, une coloration MPO (+) a été enregistrée chez 70 % contre 30 % de MPO (–) (63).

- L'étude des estérases inhibées par le fluorure de sodium (NaF) qui confirme la présence d'un contingent monoblastique (M4 et M5), que l'on met en évidence à l'aide d'une réaction chimique : une réaction (+) apparaît sous forme de grains sombres (marron vert) dans les blastes ou sous forme d'un précipité rouge (76).

Cette technique n'a pas été réalisée dans notre série, en raison de la non-disponibilité de l'étude des estérases dans notre contexte (Annexe 3).

3. Immunophénotypage :

L'immunophénotypage par cytométrie en flux est une étape majeure de la stratégie diagnostique des LAM, en complément de l'analyse cytologique.

Il permet en effet de :

- déterminer l'appartenance à une lignée cellulaire (Tableau XLIV), et de préciser le niveau de différenciation pour identifier et/ou préciser le diagnostic des diverses formes de leucémies (77) ;
- détecter les leucémies aiguës biphénotypiques ;
- identifier la présence de certains marqueurs au sein des blastes en vue d'une utilisation d'une thérapeutique ciblée par anticorps monoclonaux ;
- détecter le profil antigénique aberrant des blastes pouvant se révéler utile pour suivre la maladie résiduelle (78) ;
- il peut avoir un rôle pronostique par la mise en évidence d'un phénotype corrélé à des anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires (79).

Les cellules leucémiques des LAM expriment généralement des antigènes caractéristiques de la différenciation neutrophile et monocyttaire comme le CD13, CD15, CD33, CD64, CD117 et la MPO (80).

Tableau XLIV: Marqueurs spécifiques de chaque lignée (80).

cytCD79a*, cytCD22*, CD19*, CD10, CD20	Lignée lymphocytaire B
cytCD3*, CD2, CD5, CD7, CD8, CD1, sCD3, CD4, TCR	Lignée lymphocytaire T
CyMPO*, cytCD13* ou CD13*, CD33*, CD117*, CD14, CD15, CD65, CD11b, CD64	Lignée myéloïde
CD41*, CD42*, CD61*	Lignée plaquettaire
Glycophorine A*, CD36	Lignée érythroïde
<i>* Marqueurs les plus spécifiques de chaque lignée</i>	

Ainsi une cellule leucémique appartient à la lignée myéloïde si :

- Elle exprime au moins deux marqueurs myéloïdes : CD13 / CD33 / CD117 / CyMPO.
- Elle n'exprime pas plus de deux marqueurs lymphoïdes B ou T :
 - Marqueurs lymphoïdes B : CD19 / CD22 / CyCD79a
 - Marqueurs lymphoïdes T : CyCD3 / CD2 / CD5 / CD7 / CD8

Dans notre étude, des difficultés de classement se sont posées en cas de frottis pauvres ou mal étalés. D'où la nécessité de caractériser la population blastique par d'autres marqueurs immunologiques et cytogénétiques pour affirmer ou même modifier le diagnostic et aussi mieux cibler les indications thérapeutiques initiées. L'immunophénotypage a été réalisé chez seulement 45% des enfants de notre série du fait de la non disponibilité de cette technique avant 2015 dans le CHU de Marrakech, et le niveau socio-économique de nos patients n'a pas permis de réaliser l'immunophénotypage en privé, ce qui a constitué un obstacle devant la démarche diagnostique.

Tableau XLV: Fréquence des principaux marqueurs exprimés dans les sous-types de LAM

Séries	Type FAB	HLA-DR	CD34	CD13	CD33	CD117	MPO
A. Gupta et al (81)	LAM 0	50 %	0 %	11 %	75 %	50 %	100 %
	LAM 1	33 %	30 %	43 %	57 %	40 %	100 %
	LAM 2	13 %	7 %	10 %	86 %	31 %	100 %
	LAM 3	0 %	0 %	42 %	57 %	28 %	85 %
	LAM 4	44 %	0 %	77 %	100 %	75 %	100 %
	LAM 5	33 %	12 %	37 %	100 %	37 %	75 %
	LAM 6	0 %	0 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Littérature (82)	LAM 0	47.14 %	68.63 %	56.81 %	38.42 %	61.50 %	NP
	LAM 1	48.80 %	57.85 %	51.12 %	45.22 %	55.81 %	NP
	LAM 2	51.99 %	62.79 %	49.85 %	53.84 %	56.68 %	NP
	LAM 3	13.13 %	17.32 %	58.94 %	54.29 %	22.49 %	NP
	LAM 4	41.95 %	41.64 %	54.86 %	65.98 %	35 %	NP
	LAM 5	64.71 %	23.38 %	38.34 %	76.64 %	13.10 %	NP
	LAM 6	24.47 %	17.32 %	47.70 %	67.5 %	53.90 %	NP
	LAM 7	25.34 %	32.35 %	33.72 %	56.12 %	21.04 %	NP
Notre série	LAM 0	50 %	100 %	50 %	50 %	50 %	100 %
	LAM 2	22.2 %	33.3 %	88.9 %	77.8 %	55.6 %	55.6 %
	LAM 4	66.7 %	100 %	66.7 %	66.7 %	66.7 %	66.7 %
	LAM 5	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
	LAM 7	66.7 %	33.3 %	66.7 %	100 %	66.7 %	33.3 %

L'expression des marqueurs les plus spécifiques de la lignée myéloïde dans notre série a été comme suit : 77 % de CyMPO, 72 % de CD13, 72 % de CD33, et 56 % de CD117. Ainsi, nos résultats s'approchent de ceux de la littérature et les résultats de l'immunophénotypage des enfants de la série soudanaise de M.Osman (83), et la série de al M. Doumbia et al à Rabat (32).

Tableau XLVI: Le pourcentage des CD positifs pour chaque marqueur myéloïde selon les séries

Séries	Marqueurs de cellules souches			Marqueurs les plus spécifiques de la lignée myéloïde			
	HLA-DR	CD 34	CD 117	CD 13	CD 33	MPO	CD 45
M. Osman et al (83)	70.2 %	78.7 %	83.8 %	NP	NP	NP	90 %
M. Doumbia et al (32)	27 %	46 %	27 %	87 %	91 %	87 %	18 %
Littérature	42.87 %	50.53 %	49.44 %	51.73 %	50.35%	NP	90.81%
Notre série	39 %	56 %	56 %	72 %	72 %	77 %	6 %

4. Cytogénétique et biologie moléculaire :

Les techniques cytogénétiques conventionnelles et moléculaires sont maintenant intégrées dans le panel des analyses indispensables au diagnostic des leucémies aiguës.

La cytogénétique inclut le caryotype conventionnel qui examine l'ensemble des chromosomes obtenus à partir de cellules leucémiques en métaphase. L'étude de ces caryotypes montre, chez 75 % des enfants avec LAM, des anomalies chromosomiques dont l'intérêt principal est le diagnostic précis ainsi que l'évaluation pronostique (84, 85).

La révision de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2016, souligne que les translocations chromosomiques trouvées par analyse chromosomique conventionnelle, et celles qui sont cryptiques (identifiées seulement par hybridation fluorescente in situ ou techniques moléculaires) se produisent à des taux plus élevés dans les LAM pédiatriques par rapport à celles des adultes (86).

Tableau XLVII : Groupes pronostiques selon les données cytogénétiques et moléculaires dans les LAM pédiatriques

Groupes pronostiques	Anomalie chromosomique	Anomalie moléculaire	Incidence
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	13-14 %
	inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	7-9 %
	t(1;11)(q21;q23)	<i>KMTA/MLLT11</i>	1 %
	****	<i>NPM1</i> mutation	6 - 8 %
	****	<i>CEBPα</i> biallelic mutation	5 - 6 %
Intermédiaire	Toutes les entités non classées comme favorable ou défavorable		
Défavorable	inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2)	<i>GATA2, MECOM</i>	<1 %
	t(4;11)(q21;q23)	<i>KMT2A/MLLT2</i>	1 %
	t(5;11)(q35;p15.5)	<i>NUP98-NSD1</i>	5-7 %
	t(6;11)(q27;p23)	<i>KMT2A/MLLT4</i>	2 %
	t(10;11)(q12;p23)	<i>KMT2A/MLLT10</i>	2-4 %
	-5 ou del(5q)		2-3 %
	t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>	1-2 %
	t(7;12)(q36;p13.2)	<i>MNX1-ETV6</i>	1 %
	-7	----	2-3 %
	t(9;22)(q34;q11.2)	----	<1 %
	12p abnormalities	----	2-4 %
	inv(16)(p13.3q24.3)	<i>CBFA2T3-GLIS2</i>	3 %
	Complex karyotype	----	8 %
	****	<i>FLT3-ITD</i>	12 %
	****	<i>WT1</i> mutation	8-12 %
<i>NB:</i> Les sous-groupes récurrents dans ce tableau ont été adaptés de la classification de l'OMS publié par Arber et al (84), les recommandations d'un panel d'experts internationaux publiées par Creutzig et al (83) et d'autres publications récentes.			

Dans notre série, les caryotypes ont été réalisés chez seulement 38.3 % de notre population. Ce faible taux est expliqué par la non-disponibilité d'un service de cytogénétique au début de l'exercice au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech, et le faible niveau socio-économique de la majorité de nos patients a présenté un obstacle majeur devant la réalisation du caryotype dans des laboratoires privés.

Tableau XLVIII: Les principales anomalies cytogénétiques dans les autres séries comparées à la nôtre

Séries		caryotypes réalisés	Normal	t(8;21)	Inv 16	t(15;17)	t(9;11)	del(7q)	Autres
Y .Perel (56)	LAME 89	95.7 %	23.4 %	19.1 %	6.4 %	8.5 %	6.4 %	6.4 %	25.5 %
	LAME 91	97.7 %	21 %	13 %	7.3 %	2.7 %	7.3 %	1.5 %	37.1 %
	LAME SP	84 %	25 %	22 %	3 %	---	6 %	---	---
SC.Raimondi(87)		NP	23 %	12 %	5.9 %	7.5 %	---	5 %	---
M.Azaouioui(20)		72 %	18 %	3 %	0 %	0 %	---	8 %	42 %
Littérature (88)		100 %	33 %	16 %	8 %	12 %	---	7 %	24 %
Notre série		38 %	22.2 %	38.9 %	5.6 %	0 %	0 %	5.6 %	27.9 %

❖ **Au Total:** L'étude cytogénétique des LAM chez l'enfant a un grand intérêt dans la précocité du diagnostic et le suivi de la maladie résiduelle. Nous remarquons, ainsi que l'approche cytogénétique de notre population est limitée, du fait que la partie analysée est réduite et que l'analyse cytogénétique n'est pas accessible pour tous les patients, contrairement aux pays industrialisés où la majorité des enfants ont bénéficié d'une étude cytogénétique. De plus, les modalités thérapeutiques de notre protocole ne prennent pas en compte et ne s'adaptent pas au profil cytogénétique du malade. Une chose qu'il faut revoir dans les prochains protocoles pour une éventuelle modification.

IV. Classifications des LAM:

1. Classification Franco-Américano-Britannique « FAB » :

Dans les années 1970, un groupe d'experts Français, Américains et Anglais a divisé les LAM en huit sous-types, de M0 à M7, en se basant d'une part sur la nature de la cellule à partir de laquelle s'est développée la leucémie et d'autre part sur le degré de maturation cellulaire.

Cette classification se base donc sur l'observation du frottis médullaire au microscope après coloration au MGG. Elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois de la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastique ou myéloblastique), avec son niveau de maturation.

Cette classification est toujours utilisée à ce jour et elle présente cependant des limites comme l'existence de leucémies non classables et les leucémies difficiles à intégrer dans une classe (Tableau XLIX) (89). (Annexe 4)

Tableau XLIX: Classification FAB des LAM (90)

Type FAB	Nom Commun	% LAM	% de blastes MO	Caractéristiques cytologiques	MPO	Particularités
M0	LAM sans différenciation	2%	>90%	Myéloblastes indifférencié	-	
M1	LAM peu différenciée	20%	>90%	Myéloblastes peu différenciés Quelques granulations azurophiles	+	
M2	LAM avec différenciation	30%	20-90%	Myéloblastes granuleux Corps d'Auer	++	t(8 ;21) :40%
M3	LA promyélocytaire	10%	>20%	Promyélocytes anormaux, hyper-granuleux avec corps d'Auer en fagots	+++	t(15 ;17) :98%
M4	LA myélo-monocytaire	15%	20-80%	Monocytose sanguine>5G/L ou médullaire>20% LAM4éo : excès médullaire d'éosinophiles anormaux	+	inv(16) ou t(16 ;16) :80%
M5	LA monoblastique	15%	>20%	Cellules monocytaires>80% dans la moelle - LAM 5a : monoblastes - LAM 5b : promonocyte	+/-	11q23 :20%
M6	LA érythroblastique	5%	>20%	> 50% d'érythroblastes	+	
M7	LA mégacaryocytaire	2%	>20%	Mégacaryocytes plus ou moins différenciés	-	

Dans notre série, la classification utilisée était la « FAB », vu que l'analyse cytogénétique n'est pas accessible pour tous nos patients. En se comparant avec les autres séries, nous remarquons que le sous-type LAM 2 selon la classification FAB, était le plus fréquent dans notre série, ainsi que dans la majorité des autres séries (Tableau L).

Tableau L: Classification FAB des LAM dans les autres séries comparée à la nôtre

Séries	LAM 0	LAM 1	LAM 2	LAM 3	LAM 4	LAM 5	LAM 6	LAM 7
E.Frascella (22)	4.5 %	14.5 %	21.5 %	20 %	16 %	21 %	1.5 %	1 %
A.Dluzniewska et al (18)	3.6 %	17.6 %	27 %	12.6 %	20.6 %	12.6 %	4.6 %	1.6 %
A.Naghmi et al (24)	0 %	35 %	15 %	31 %	15 %	0 %	4 %	0 %
M. Sintha et al (5)	0 %	0 %	66.5 %	0 %	22.3 %	11.2 %	0 %	0 %
C.R. Preethi (31)	0 %	20 %	44 %	6 %	22 %	8 %	0 %	0 %
C.N. Nair et al (39)	0 %	16 %	42 %	5-6 %	0 %	20 %	1.6 %	0 %
C. Ngamaï (14)	0 %	13.6 %	9.1 %	0 %	9.1 %	0 %	0 %	0 %
Abdalla et al (63)	13.3 %	15 %	33.3 %	10 %	15 %	1.7 %	1.7 %	10 %
H. Nafil et al (7)	8 %	31 %	28 %	6 %	6 %	5 %	5 %	1 %
M. Azaouioui (20)	3 %	30 %	45 %	0 %	11 %	3 %	3 %	5 %
Notre série	8.5 %	15 %	43 %	0 %	17 %	4 %	4 %	8.5 %

2. Classification de l'OMS:

Le développement des méthodes de cytogénétique, de l'immunophénotypage puis de la biologie moléculaire a mis en évidence l'existence d'anomalies récurrentes d'importance pronostique majeure (91).

L'OMS a souhaité intégrer ces anomalies récurrentes dans une nouvelle classification en 2001, révisée en 2008 puis en 2016. Cette classification basée sur le regroupement de maladies comportant les mêmes anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires permet la détermination des traitements de consolidation de la rémission et la détermination du pronostic à long terme (92).

2.1. Classification de l'OMS 2001 :

La classification des LAM proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001, intègre des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications (FAB) et du « European groups for the immunological characterisations of leukemias » (EGIL).

Cependant cette classification de l'OMS ne peut être appliquée que lorsque toutes les investigations sont terminées. En attendant, il faut se baser, comme dans la pratique actuelle, sur les constatations morphologiques et immunophénotypiques rapidement évaluables, qui permettent de prévoir les anomalies génétiques dans un bon nombre de cas (93).

1 – LAM avec anomalies génétiques récurrentes
LAM t(8;21)(q22;q22) ; réarrangement AML1/ETO
LAM inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q11);réarrangement CBF/MYH11X
LAM t(15;17)(q22;q11-12) ; réarrangement PML/RARA (correspond LAM3 dans classification FAB)
LAM avec anomalies 11q23 (gène MLL)
2 – LAM avec dysplasie « multi-lignée »
Avec antécédents de syndrome myélodysplasique
Sans antécédents de syndrome myélodysplasique
3 – LAM et syndromes myélodysplasiques chimio-induits
Secondaires à des traitements par agents alkylants
Secondaires à des inhibiteurs de topoisomérase II
Secondaires à d'autres traitements
4 – Autres LAM (LAM NOS) (reprend la classification FAB)
5 – LAM de lignée ambiguë

Figure 40: Classification des leucémies aiguës myéloïdes selon l'OMS 2001 (93)

2.2. Classification de l'OMS 2008 :

Une révision de la classification de l'OMS 2001 a été proposée en 2008 et tient compte des progrès de la caractérisation moléculaire des LAM.

Les LAM avec mutation de *NPM1* et *CEBPA* sont considérées comme des entités provisoires. De plus cette classification étaye la catégorie de LAM à «caractère myélodysplasique» en reconnaissant des anomalies cytogénétiques évocatrices de syndrome myélodysplasique (SMD) (94).

Tableau LI: Classification OMS 2008 des LAM et des hémopathies apparentées (94)

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	LAM avec t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> LAM avec t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i> LAM avec t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> LAM avec t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> LAM mégacaryoblastique avec t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i> <i>Entité provisoire: LAM avec mutation de NPM1 ou CEBPA</i>		
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	LAM secondaire à un SMD ou un SMD/SMP		
	LAM présentant une dysplasie sur au moins 2 lignées		
	LAM avec anomalies cytogénétiques classiquement observées dans les SMD	Anomalies déséquilibrées	Anomalies équilibrées
		del(7q) ou -7 del(5q) ou -5 i(17q) ou t(17p) del(13q) ou -13 del(11q) del(12p) ou t(12p) del(9q) idic(X)(q13)	t(11;16)(q23;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.1) t(2;11)(p21;q23) t(6;9)(p23;q34) inv(3)(q21q26.2)
caryotype complexe (≥ 3 anomalies) impliquant au moins une des anomalies sus-mentionnées			
LAM induites par un traitement			
LAM sans spécificité particulière	LAM avec différenciation minime (LAM0) LAM sans maturation (LAM1) LAM avec maturation (LAM2) Leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4) Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire (LAM5a et 5b) Leucémie aiguë érythroblastique (LAM6) Leucémie érythroblastique pure (LAM6a) Erythroleucémie, érythroïde/myéloïde (LAM6b) Leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7) Leucémie aiguë à basophiles Panmyélose aiguë avec myélofibrose		
Sarcome granulocytaire			
Myéproliférations des	Myélopoïèse transitoirement anormale		
trisomies 21 constitutionnelles	LAM associée aux trisomies 21 constitutionnelles		
Leucémie aiguë à cellules dendritiques plasmocytoïdes			

2.3. Édition 2016 de la classification OMS (95) (96):

L'édition 2016 de la classification des hémopathies malignes est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, et son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la génétique qui sont apparues depuis 2008, en voici les grandes lignes :

a. LAM avec anomalies génétiques récurrentes :

Une mise à jour du nom des gènes et de leur localisation avec une définition plus précise des points de cassure est proposée. Par exemple « LAM avec t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL » devient « LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ». « LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3); RPN1-EVI1 » devient « LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3); GATA2-MECOM ».

b. Entité provisoire LAM avec mutation RUNX1 :

La mutation RUNX1, qui s'associe à un pronostic défavorable, s'observe généralement en présence d'un caryotype normal, ou d'un caryotype non complexe. Elle s'associe significativement à la présence d'une trisomie 13 ou d'une monosomie 7/del (7q) (LAM secondaires).

c. Entité provisoire LAM avec BCR-ABL1 :

Il est parfois difficile, sans anamnèse ou renseignements cliniques, de séparer crise blastique de LMC et LAM de novo avec BCR-ABL1. La délétion de gènes de récepteurs d'antigènes (IGH, TCR), de IKZF1 et/ou de CDKN2A peut permettre le diagnostic différentiel entre la LAM de novo et la phase blastique de LMC.

d. LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies :

La del (9q) ne fait plus partie des anomalies cytogénétiques liées à une myélodysplasie à cause de son manque de signification pronostique et de son association avec les mutations NPM1 ou CEBPA biallélique, qui sont classées maintenant dans des entités distinctes.

3. Classification de l'EGIL:

L' « European groups for the immunologiques caractérisations of leukemias » (EGIL) a défini un score immunophénotypique en attribuant des points à certains marqueurs jugés utiles pour le diagnostic des hémopathies malignes. Ces valeurs vont de 2 points pour les marqueurs les plus spécifiques d'une lignée à 0.5 points pour les marqueurs les moins spécifiques (97).

Le tableau ci-dessous reprend les points accordés aux différents marqueurs par l'EGIL pour définir l'appartenance d'une cellule leucémique à une lignée.

Tableau LII: Score diagnostic EGIL (97)

	Lignée myéloïde	Lignée B	Lignée T
2 points	MPO, lysozyme	CD79, cμ, cCD22	CD3, TCR
1 point	CD13, CD33, CD65, CD117	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10
0.5 point	CD14, CD15, CD64	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a

V. Bilan de retentissement :

La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire, responsable des complications métaboliques.

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) peut-être une complication potentiellement mortelle pendant la chimiothérapie d'induction, ce syndrome est caractérisé par une hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie et insuffisance rénale aiguë (Tableau LIII).

Ces anomalies peuvent survenir spontanément avant l'initiation de la chimiothérapie en raison de l'augmentation du catabolisme et du renouvellement des cellules leucémiques, mais plus fréquemment, le SLT est induit par une chimiothérapie intensive (98).

Tableau LIII : Définition de Cairo-Bishop d'un syndrome de lyse tumorale de laboratoire (98)

Paramètre de laboratoire	Seuil	Variation par rapport au départ
Acide urique	$\geq 476 \mu\text{mol/l}$	$> 25 \%$ d'augmentation
Potassium	$\geq 6,0 \text{ mmol/l}$	$> 25 \%$ d'augmentation
Phosphates	$\geq 2,1 \text{ mmol/l}$	$> 25 \%$ d'augmentation
Calcium	$\leq 1,75 \text{ mmol/l}$	$< 25 \%$ d'augmentation

NB : Deux ou plusieurs perturbations biologiques dans les 3 jours avant, ou les 7 jours après la thérapie cytotoxique.

Grades Troubles biologiques	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
SLT biologique	-	+	+	+	+	+
Créatininémie	$\leq 1,5 \text{ LNS}$	1,5 LNS	$> 1,5 \text{ à } 3 \text{ LNS}$	$> 3 \text{ à } 6 \text{ LNS}$	$> 6 \text{ LNS}$	Décès
Arythmie cardiaque	-	Pas d'intervention médicale nécessaire	Intervention médicale nécessaire mais non urgente	Symptomatique et non contrôlée médicalement ou techniquement (défibrillateur)	Mise en jeu du pronostic vital (par exemple arythmie associée à syncope, choc, hypotension, insuffisance cardiaque congestive)	Décès
Convulsions	-	-	Brève convulsion généralisée ; convulsion bien contrôlée par les antiépileptiques	Convulsion avec altération de la conscience ; mauvais contrôle des convulsions par les anti-épileptiques ; convulsions généralisée malgré intervention médicale	Convulsion de tout type, prolongée, répétée ou difficile à contrôler (par exemple état de mal)	Décès

- : trouble non présent + : trouble présent LNS : limite normale supérieure

Figure 41: Définition et classification du syndrome de lyse tumorale clinique de Cairo-Bishop (98)

Malignancy	Pediatric (n = 682)		Adult (n = 387)		Total (n = 1,069)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Acute lymphoblastic leukemia	433	63	73	19	506	47
Acute myeloid leukemia	74	11	104	27	178	17
Chronic lymphocytic leukemia	0	0	37	10	37	3.5
Chronic myeloid leukemia	6	0.9	36	9	42	4
non-Hodgkin's lymphoma	122	18	109	28	231	22
Hodgkin's disease	8	1.2	6	1.6	14	1.3
Multiple myeloma	0	0	15	3.9	15	1.4
Other hematologic malignancies	5	0.7	3	0.7	8	0.7
Solid tumors	34	5	4	1	38	3.6

NOTE. Data represent consecutive patients enrolled onto a compassionate-use trial evaluating the efficacy and safety of rasburicase in patients with cancer who presented with, or were at risk of developing, hyperuricemia.

Figure 42: Pathologies à haut risque de développer un syndrome de lyse tumorale (99)

• **Syndrome de lyse tumorale biologique :**

Parmi les enfants de notre série, 10.63 % ont présenté un syndrome de lyse tumorale associé à une insuffisance rénale chez 4.25 % des patients. Notre taux rejoint celui retrouvé dans une série de 194 patients atteints de LAM ou de syndrome myélodysplasique avancé (100), mais reste inférieur au taux de 17 % enregistré dans la série de P.Montesinos et al (101).

Dans l'étude de L. Annemans et al, l'incidence de l'hyperuricémie chez 204 patients atteints de LAM a été de 14 %, mais l'incidence du syndrome de lyse tumorale biologique n'a pas été rapportée (102).

Dans tous les cas, l'incidence globale du SLT biologique dans les LAM semble être beaucoup plus faible que les 42-66 % rapportées dans les LAL et les lymphomes non hodgkinien (LNH) de haut grade (103, 104).

• **Syndrome de lyse tumorale clinique :**

Dans notre série l'incidence du SLT clinique a été de 4.25 %, similaire à l'incidence de 5 % rapportée chez les patients de la série de P. Montesinos et al, ainsi que dans les autres séries de L. Annemans et al (102), et de SH.Nantel et al (105).

L'incidence du SLT clinique dans les LAM semble être inférieure à celle rapportée chez les patients atteints de leucémie lymphoïde aiguë (ALL) ou de lymphome non hodgkinien de haut grade (LNH), chez lesquels elle varie de 11 % à 25 % (106, 107).

VI. Les facteurs pronostiques :

L'identification des facteurs pronostiques est essentielle pour adapter le traitement, qui peut être moins intense chez les patients dont le pronostic est favorable et ainsi réduire le risque potentiel de séquelles, ou l'augmenter lorsque des facteurs péjoratifs sont retrouvés (108).

Le profil cytogénétique des patients et la réponse thérapeutique précoce (un taux de blaste inférieur à 5 % après le traitement d'induction) sont considérés comme les principaux éléments pronostiques, et ils sont les plus utilisés pour la stratification du risque des LAM dans la majorité des essais cliniques récents. Par ailleurs, plusieurs facteurs persistent dans les différents essais thérapeutiques publiés, ces facteurs sont liés au patient, à la maladie ou au traitement (109, 110).

Dans notre contexte le poids de ces facteurs reste limité, vu que dans la plupart des protocoles pédiatriques, les enfants sont traités de manière homogène, sans sous-groupes thérapeutiques.

1. Cytogénétique:

Il s'agit du facteur pronostique le plus discriminant, prédictif non seulement des chances d'obtention d'une rémission complète (RC), mais également sur la survie globale (Overall Survival: OS) (110).

Les anomalies clonales acquises détectées dans les cellules blastiques comportent des pertes ou des gains de chromosomes, des translocations chromosomiques aboutissant à la création de gènes de fusion ou à la dérégulation de l'expression de gènes, des délétions (del) ou une inactivation fonctionnelle de gènes suppresseurs de tumeur.

L'influence majeure de la cytogénétique conventionnelle a été établie dans de nombreuses études de grandes cohortes de patients. Ces études ont permis une stratification en groupes pronostiques : favorable, intermédiaire et défavorable, qui permettent de guider la thérapeutique (Tableau LIV) (111, 112, 113).

Tableau LIV: Classification pronostique des LAM selon la cytogénétique conventionnelle selon les principaux essais (111, 112, 113)

Groupe Pronostique	MRC révisée (111)	SWOG/ECOG (112)	CALGB 8461 (113)
Favorable	• t(8;21) • t(15;17) • inv(16) / t(16;16)	• t(8;21) isolée • t(15;17) isolée • inv(16) / t(16;16)	• t(8;21) • t(15;17) • inv(16) / t(16;16)
Intermédiaire	• Caryotype normal • autre anomalie non classée favorable ou défavorable	• Normal • -Y • + 6 • + 8 • del(12p)	• Normal • -Y • del(5q) • t(6;9) • t(6;11), t(11;19) • del(7q) / -7 • +8 , + 11, +13,+21 • del(9q), del(11q) • del(20q)
Défavorable	• caryotype complexe ≥ 4 anomalies • abn(3q) [exclue t(3;5)], • inv(3)/t(3;3), • add(5q)/del(5q)/-5, • add(7q)/del(7q)/-7 (à l'exclusion des associations avec caryotype favorable), • t(6;11), t(10;11), • t(11q23) [exclues t(9;11) et t(11;19)], • t(9;22), -17/abn(17p),	• Complexe ≥ 3 anomalies • inv(3q) • del (5q) / -5 • del (7q) / -7 • 11q23 • t(9;22), t(6;9) • del(9q), del(17p) • 20q, 21q	• Complexe ≥ 3 anomalies • inv(3) ou t(3;3) • del(12p)
MRC: Medical Research Council ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group SWOG: Southwest Oncology Group CALGB: Cancer and Leukemia Group B			

Chez l'enfant, les classifications pronostiques les plus utilisées sont celles basées sur les résultats du protocole MRC et celles du groupe international BFM (Berlin–Frankfurt–Münster). Ces études représentent également les rapports standardisés actuellement recommandés pour la corrélation des données génétiques cytogénétiques et moléculaires dans les LAM pédiatrique (Tableau LV) (114, 115).

Tableau LV : Valeur pronostique des anomalies cytogénétiques dans les LAM pédiatriques d'après le MRC (114) et le BFM (115).

Groupe pronostique	Anomalies chromosomiques
Favorable*	• t(15;17)(q24;q21); <i>PML-RARA</i> • t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> • inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13q22); • <i>CBFB-MYH11</i> • t(1;11)(q21;q23); • <i>KMT2A-MLLT11(MLL-AF1Q)</i>
Intermédiaire	• Toutes les entités non classées comme favorable ou défavorable
Défavorable**	• inv(3)(q21q26) ou • t(3;3)(q21;q26) ; <i>RPN1-MECOM (EV11)</i> • del(5q), -5 • -7 • t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214 (CAN)</i> • t(4;11)(q21;q23); <i>KMT2A-MLLT2 (MLL-AF4)</i> • t(6;11)(q27;q23); <i>KMT2A-MLLT4 (MLL-AF6)</i> • t(10;11)(p12;q23); <i>KMT2A-MLLT10(MLL-AF10)</i> • t(5;11)(q35;p13); <i>NUP98-NSD1</i> • t(7;12)(q36;p13); <i>ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)</i> • t(9;22)(q34;q11); <i>BCR-ABL1</i> • Caryotype complexe (≥ 3 anomalies indépendantes)
* Indépendamment de la présence d'anomalie cytogénétique additionnelle ;	
** Excluant tous les cas avec translocations ou inversions récurrentes de la classification OMS.	

Dans notre série, nous avons suivi la stratification décrite ci-dessus :

Ainsi, la plus grande proportion des caryotypes réalisés a été représentée par les caryotypes de pronostic favorable (44.5 %), et intermédiaire (44.5 %), et 11 % ont été de mauvais pronostic. La t (8;21) a été l'anomalie la plus fréquemment retrouvée dans 39 % des cas, et dans 87.64 % des caryotypes de bon pronostic. On a noté un seul cas d'inversion du chromosome 16 soit 5.6 %.

Dans la série de M. Azaouioui au « SHOP » de Rabat, les caryotypes ont été réalisés chez 72 % des enfants. La plus grande proportion des caryotypes réalisés a été représentée par les caryotypes de mauvais pronostic (42 %), 32 % ont été de bon pronostic et 26 % de pronostic intermédiaire. La t (8;21) a été l'anomalie la plus fréquemment retrouvée, et aucun cas d'inv16 n'a été noté (20).

À Casablanca, les caryotypes ont été réalisés chez 88 % des patients. Parmi lesquels, les formes de mauvais pronostic ont représenté 26 %, les formes de bon pronostic 38 %, et les formes de pronostic intermédiaire 32 % (21).

À l'hôpital Saint Jude, 31 % des caryotypes ont été de bon pronostic, 38 % de pronostic intermédiaire et 31 % de mauvais pronostic (19).

Tableau LVI: Répartition des patients selon les groupes pronostiques cytogénétiques dans les autres séries comparées à la nôtre

Séries	Groupes pronostiques		
	Favorable	Intermédiaire	Défavorable
États-Unis (19) □ Saint-Jude	31 %	38 %	31 %
Royaume-Uni (116) □ MRC AML 10	31 %	61 %	7 %
	28 %	59 %	13 %
Inde (117)	41 %	32 %	27 %
Maroc □ Rabat (20)	32 %	26 %	42 %
	38 %	31 %	26 %
Notre série	44.5 %	44.5 %	11 %

VII. Traitement :

1. Soins complémentaires de support ou « supportive care » :

Les mesures du « supportive care » sont importantes dans la prise en charge des LAM, justifiant leur transfert rapide en milieu spécialisé.

Le syndrome de lyse tumorale : peut-être au premier plan, il faut donc le prévenir et le traiter systématiquement avant de débiter la chimiothérapie d'induction. Le traitement comporte

une hyperdiurèse (jusqu'à 3L/m²/j) avec une alcalinisation des urines et un hypouricémiant (Xanthine oxydase, Urate oxydase). L'hyperkaliémie est traitée par l'arrêt des apports, un chélateur du potassium, du gluconate de calcium s'il existe des signes à l'ECG, du bicarbonate de sodium (agit sur l'hyperkaliémie via un transfert intracellulaire de K⁺) et du sérum glucosé hypertonique et insuline (permet de faire pénétrer le potassium dans les cellules). Lorsque l'insuffisance rénale est installée, l'hémodialyse peut être nécessaire (118).

La CIVD : s'observe surtout dans les formes hyperleucocytaires. Elle est traitée essentiellement en corrigeant la thrombopénie (transfusion de concentrés plaquettaire), et par l'apport de plasma frais congelé en cas d'hypofibrinogénémie sévère < 1 g/l et/ou d'effondrement du temps de Quick (119).

Les infections : Dans le cadre de l'insuffisance médullaire induite par la leucémie aiguë, le malade présente fréquemment une neutropénie sévère voire une agranulocytose au diagnostic. De plus, la chimiothérapie induit une aplasie profonde : moins de 500 éléments/mm³ de PNN pendant environ 20 jours après le début du traitement d'induction. La prévention est donc nécessaire avec hospitalisation en milieu protégé et antibioprophylaxie instaurée d'emblée (120, 121).

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie, Saint-Jude a évalué son utilité chez 78 patients traités entre octobre 2002 et janvier 2007 (voir figure 43). Ils ont établi que le nombre de jours d'hospitalisation pour les cures de chimiothérapie a été réduit par l'utilisation de vancomycine (5,7 jours) et de cefepime (4,1 jours) par voie intraveineuse. La céphalosporine prise par voie orale ne réduit pas la durée d'hospitalisation. Mais, le taux des mycoses ne différait pas entre les malades ayant reçu une antibioprophylaxie et ceux n'en ayant pas reçu (122).

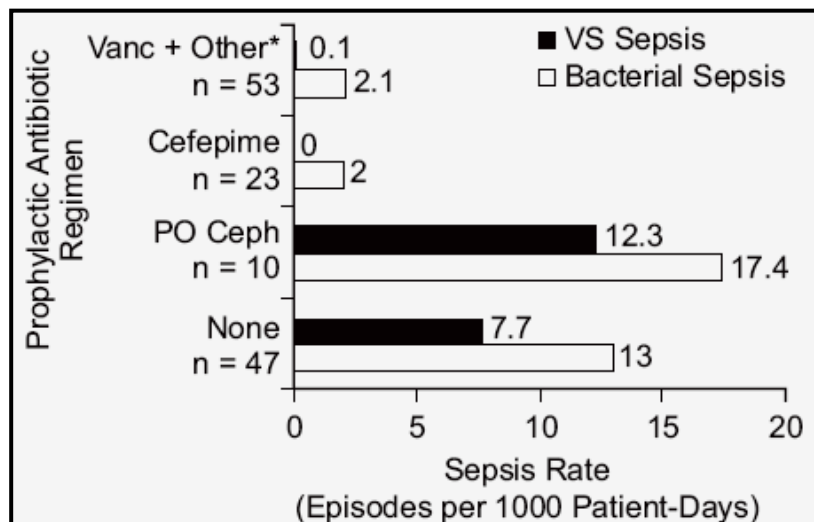


Figure 43: Antibioprophylaxie dans les LAM (St Jude) (122)

Dans notre contexte, les malades reçoivent une antibioprophylaxie inspirée du protocole Saint-Jude depuis 2012, à l'exception de la Vancomycine dont l'utilisation est recommandée, mais non utilisée du fait de la non-disponibilité continue.

Tbleau LVII: Prophylaxie des infections utilisée dans le SHOP de Marrakech

Médicament	Dose	Voie et rythme	Durée
TMP/SMX	5-10 mg/kg/j	Per os en 2 prises, 3 jours de suite / semaine	De la fin de l'induction (jour 11) à la fin de chimiothérapie
Fluconazole	5-10 mg/kg/j Si poids > 40 kg : 400mg/j	Per os en 1 prise unique	Intervalle des cures de chimiothérapie*
Vancomycine	10 mg/kg/dose = 400 mg/m2/dose	IV toutes les 12 heures	Début à J1 de la cure de chimio, à poursuivre au moins 2 semaines et/ou jusqu'à PNN > 500/mm3 et en augmentation.
ciprofloxacine	10 mg/kg/dose ou 250 à 350 mg/m2/dose	IV ou Per os toutes les 12 heures	Début à J1 de la cure de chimio, à poursuivre au moins 2 semaines et/ou jusqu'à PNN > 500/mm3 et en augmentation.

*A partir de la fin de chaque cure de chimiothérapie, et doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux des PNN soit normal après la dernière cure. Le Fluconazole doit être arrêté durant les cures de chimiothérapie à cause de son interaction.

Vu, la capacité litière réduite de notre service, l'isolement des malades se fait dans des chambres individuelles, mais sans flux laminaire ni de traitement de l'air. La sortie des malades après les cures de chimiothérapie n'est pas toujours possible vu l'installation précoce de l'aplasie, ce qui les expose aux risques infectieux par des germes hospitaliers.

En cas de syndrome hémorragique : la prise en charge consiste en une transfusion de culots globulaires phénotypés, déleucocytés si Hb < 8 g/dl et culots plaquettaires déleucocytés standards ou d'aphérèse.

2. Chimiothérapie :

Les protocoles de traitement des LAM pédiatriques ont une stratégie thérapeutique commune, mais différent dans les médicaments, les doses et les calendriers utilisés.

Le schéma général utilisé pour le traitement des LAM comporte :

- des soins de support pour préparer le malade pour la chimiothérapie.
- un traitement d'induction qui a pour but de réduire la masse tumorale à un niveau de maladie résiduelle imperceptible et restaurer une hématopoïèse normale.
- une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction.
- un traitement de consolidation qui a pour but de réduire la maladie résiduelle.
- et un traitement d'entretien (123, 124).

2.1. Traitement d'induction :

Pour le traitement d'induction, la combinaison de Cytarabine et Daunorubicine continue à être le traitement de référence des LAM en phase d'induction (125).

Des agents additionnels potentiels comme l'Étoposide, la 6-Thioguanine et la Gemtuzumab Ozogamicine (GO) sont souvent associés à cette combinaison (126).

La valeur ajoutée de l'Étoposide continue d'être un point de discussion important. Au Royaume-Uni, l'étude AML15 n'a pas montré de résultats supérieurs pour un régime comprenant l'Étoposide par rapport à un régime sans Étoposide (127).

Au Japon un ancien protocole incluait l'Étoposide en monothérapie pendant les premiers jours de l'induction, bien que la réponse au traitement n'ait pas été rapportée spécifiquement, les taux de RC étaient meilleurs (128, 129).

Dans le protocole actuel « NOPHODBH AML 2012 », établi par un groupe d'étude associant NOPHO, BSPHO, DCOG, Estonia et Hong Kong, les enfants reçoivent une monothérapie à l'Étoposide pendant les cinq premiers jours de l'induction. Cet essai est en cours, mais l'Étoposide semble être remarquablement efficace chez la majorité des patients (130).

Des études antérieures sur l'utilisation de la Gemtuzumab Ozogamicine (GO) ont montré des résultats contradictoires. Cependant, de nombreuses études récentes chez les adultes et les enfants atteints de LAM montrent des effets bénéfiques, mais la toxicité reste un problème majeur. D'où la nécessité de recherches plus poussées dans la population pédiatrique pour définir des schémas posologiques optimaux avec une bonne efficacité et des effets secondaires acceptables (131, 132, 133).

Différentes stratégies ont été utilisées pour intensifier l'induction, plus dans le but d'améliorer la survie à long terme, que d'augmenter les taux de rémission complète. Ces stratégies ont généralement :

- remplacé la Daunorubicine avec l'Idarubicine ou Mitoxantrone,
- augmenté la dose de Cytarabine,
- réduit les intervalles entre les cycles de chimiothérapie (intensive timing).

Le taux de rémission complète obtenu par ces méthodes est le même ou dans certains cas plus mauvais (du fait de la toxicité) que celui obtenu avec la Cytarabine et la Daunorubicine plus 6-Thioguanine ou Étoposide (134).

En général, ces études ont montré que la qualité de la rémission améliorait le taux de survie sans événement, même si la toxicité durant l'induction peut réduire le bénéfice de certaines de ces stratégies (135).

Voici ci-dessous, quelques exemples de schémas thérapeutiques utilisés pour le traitement des LAM pédiatriques :

En France, entre 1989 et 1998, 341 enfants ont été inclus dans l'essai multicentrique « LAME » (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant). Au total, 309 enfants ont été enregistrés dans les protocoles « LAME89/91 ». Ce régime intensif comprenait une phase d'induction (Mitoxantrone plus Cytarabine), deux cures de consolidation, une contenant de la Cytarabine séquentielle à haute dose, Asparaginase et Amsacrine (Figure 44) (56).

New element	Schedule		
	LAME 89	LAME 91	LAME SP
Induction Introduced LAME 89 Sequential timing in LAME SP	Cytarabine 200mg/m ² /day by continuous i.v. infusion from days 1 to 7 Mitoxantrone 12 mg/m ² /day i.v. from days 1 to 5	As in study 89	1st cycle: cytarabine 200 mg/m ² /day by continuous i.v. infusion days 1–4 Mitoxantrone 12 mg/m ² /day i.v. days 1–3 2nd cycle, 8–14 days later: cytarabine days 1–3; mitoxantrone days 1–2
Consolidation 1 Introduced in LAME 89	Etoposide 100 mg/m ² /day i.v., 1-h infusion, from days 1 to 4 Cytarabine 100mg/m ² /day as a continuous i.v. infusion from days 1 to 4 Daunorubicin 40 mg/m ² /day i.v., 1-h infusion from days 1 to 4	As in study 89	As in study 89
Consolidation 2: sequentially timed Introduced in LAME 89	Cytarabine infusions, 1 g/m ² , eight doses, 1-h infusion, 12-hourly, days 1 and 2, days 8 and 9 Asparaginase 6000 U/m ² , days 3 and 10 Amsacrine 150mg/m ² /day i.v., 1-h infusion, on days 4–6	As in study 89	As in study 89
Cranial irradiation Introduced in LAME 89	Only in patients with initial CNS involvement 24Gy cranial radiation (after hematological recovery from consolidation 2)	As in study 89	As in study 89
Intrathecal therapy	Only in patients with M4 or the M5 FAB subtypes or with WBC higher than $50 \times 10^9/l$ Five doses of cytarabine, methotrexate and steroid (induction therapy: day 1 and at the time of hematological recovery, and consolidation 1: days 1, 5 and 20; doses adjusted to age)	As in study 89	As in study 89
Maintenance Introduced LAME 89 Randomized LAME 91 Deleted LAME SP	All the patients 6-mercaptopurine 50 mg/m ² /day and monthly pulses of subcutaneous cytarabine 25 mg/m ² twice a day for 4 days Total duration 18 months	Randomization maintenance vs no further treatment Not given from 1996	Not given
Stem cell transplantation	Matched related in all the patients with an HLA-identical sibling	As in study 89	As in study 89

Figure 44: Eléments de traitement dans les trois études LAME 1989–1999 (56)

Au Royaume-Uni, entre 1988 et 2002, 758 enfants atteints LAM ont été traités par les deux protocoles MRC-AML 10 et MRC-AML 12.

Après les taux excellents de rémission complète obtenus par le « MRC-AML 9 » le protocole « MRC-AML 10 », s'est concentré sur la prévention des rechutes. Le régime d'induction DAT 3+1 (Daunorubicin, Ara-C, Thioguanine) a été comparé au régime ADE 3+10+5 (ara-C, Daunorubicin, Étoposide). Ces deux schémas ont administré les mêmes doses de Daunorubicine et d'Ara-C, et ont testé les avantages de la Thioguanine avec l'Étoposide. Le protocole « MRC-AML 10 » a délivré un total de quatre traitements (DAT 3+10 ou ADE 3+10+5, DAT 3+8 ou ADE 3+8+5, MACE, MidAC), et a étudié le rôle de la greffe suite à cette chimiothérapie intensive.

Après le protocole « MRC-AML 10 », les chercheurs britanniques en collaboration avec le DCOG (The Dutch Children's Oncology Group) ont établi le protocole « MRC-AML 12 ». Cet essai a mis en avant le régime d'induction ADE du « MRC AML 10 », et le modèle standard MRC est devenu : ADE, ADE, MACE (Amsacrine, Ara-C, Étoposide), MidAC. Le protocole « MRC AML 12 », a étudié aussi, si la Mitoxantrone pourrait être supérieur à la Daunorubicine et moins cardiotoxique, en comparant l'ADE (Daunorubicine, Ara-C, Étoposide) avec l'EAM (Mitoxantrone, Ara-C, Étoposide) (Tableau LVIII) (116).

Tableau LVIII: Schémas thérapeutiques des 2 protocoles: (a) MRC AML 10 / (b) AML 12 (116)

MRC AML 10
Induction ➤ Course 1: Randomisation: DAT vs ADE • DAT 3+10: Daunorubicin 50 mg/m² i.v. d 1, 3, 5; Ara-C 100 mg/m²/12 h i.v. d 1-10; 6-TG 75 mg/m² 12-h orally d 1-10 • ADE 10+3+5: Ara-C 100mg/m²/12-h i.v. d 1-10; Daunorubicin 50 mg/m² i.v. d 1, 3, 5; Étoposide 100mg/m² i.v. d 1-5 ➤ Course 2: DAT 3+8 vs ADE 3+8+5: Ara-C reduced to 8 days in both regimens and 6-TG to 8 days in DAT Consolidation ➤ Course 3: MACE: Amsacrine 100 mg/m² d 1-5; Ara-C 200 mg/m² continuous infusion d 1-5; Étoposide 100 mg/m²/day i.v. d 1-5 ➤ Course 4: MIDAC: Mitozantrone 10 mg/m²/day i.v. d 1-5; Ara-C 1 g/m² 12-h i.v. d 1-3 • Age-adjusted intrathecal chemotherapy with methotrexate, Ara-C and hydrocortisone (×4) • Patients with a sibling donor were eligible for allo-BMT • Patients with no sibling donor were randomised between A-BMT and no further treatment
MRC AML 12
Induction ➤ Course 1: randomisation: ADE vs MAE ADE 10+3+5: Ara-C 100mg/m² 12-h i.v. d 1-10; Daunorubicin 50 mg/m² i.v. d 1, 3, 5; Étoposide 100mg/m² i.v. d 1-5 MAE 3+10+5: Mitozantrone 12 mg/m² i.v. d 1, 3, 5; Ara-C 100 mg/m² 12-h i.v. d 1-10; Étoposide 100 mg/m² i.v. d 1-5 ➤ Course 2: ADE 8+3+5 vs MAE 3+8+5: Ara-C reduced to 8 days in both regimens Consolidation ➤ Course 3: MACE: Amsacrine 100 mg/m² d 1-5; Ara-C 200 mg/m² continuous infusion d 1-5; Étoposide 100 mg/m² d 1-5 • Good risk patients randomised: MidAC vs CLASP-MidAC • Standard and poor risk patients with no sibling donor randomised for MidAC vs CLASP-MidAC • Standard and poor risk patients with sibling donor were eligible for allo-BMT and randomised for allo-BMT vs CLASP-allo-BMT <i>MidAC: Mitozantrone 10 mg/m² i.v. d 1-5; Ara-C 1 g/m² 12 h i.v. d 1-3</i> <i>CLASP: Ara-C 3 g/m² 12-h i.v. d 1, 2, 8, 9; Asparaginase 6000 U/m² s.c. d 2, 9</i> • Age-adjusted intrathecal therapy with methotrexate, Ara-C and hydrocortisone (×3)

Dans les différents essais cliniques dans le monde, le traitement des LAM pédiatriques fait appel à des protocoles qui ont une stratégie thérapeutique commune, mais différent dans les médicaments, les doses et les calendriers utilisés (Tableau LIX) (136).

Tableau LIX: L'intensité de la dose de Cytarabine, daunorubicine et Étoposide dans des essais cliniques des LAM pédiatriques (136)

Études	Nombre de patients	Nombre de cures	Temps jusqu'à RC (semaines)	Dose cumulée (mg/m ²)		
				Cytarabine	Daunorubicin	Étoposide
POG 8821	649	2	6-8	18700	135	--
CCG-2891	295	4	16-17	3200	320	1600
AML-91	73	3-4	8-12	1250-3750	90-270	400-1200
MRC-10	341	2	8-10	1800	300	0-1000
MRC-12	564	2	8-10	1800	288-300	1000
BFM-93	471	4	16-22	21200-39200	264-380	950
LAME-89/91	268	2	6-8	1400-2000	225-315	--
NOPHO-93	219	2-3	8-6	1600-13300	150-195	800-900
ANZCCSG	167	2	8-0	12700-18700	150	--

En Inde, selon une étude publiée en 2016 par V. Radhakrishnan et al, les enfants avec LAM ont été traités entre 2008 et 2012 par un protocole utilisant l'association DA (Daunorubicin+ Cytarabine) en première induction. À partir de juin 2012 cette association a été remplacée par une induction par ADE (Daunorubicin + Cytarabine + Étoposide) (Tableau LX) (117).

Tbleau LX: Protocole utilisé en Inde pour les LAM de l'enfant (117)

Protocole de chimiothérapie au centre de Adyar, Chennai en Inde	
Janvier 2008 – Juin 2012	Juin 2012 – Mai 2013
<u>Induction :</u> Daunorubicin + Cytarabine (DA) : – Daunorubicine 60 mg/m ² /jour pendant 3 jours administré plus de 2 h en perfusion. – Cytarabine 100 mg/m ² /jour administré en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours	<u>Induction :</u> Daunorubicin + Cytarabine + Étoposide (ADE) : – Cytarabine 200 mg/m ² /jour administré en bolus intraveineux en deux doses pendant 10 jours durant « induction 1 », et pendant 8 jours durant « induction 2 ». – Daunorubicin 50 mg / m ² / jour a été donné pendant 2 h en perfusion pendant 3 jours. – Étoposide : 100 mg / m ² / jour en perfusion pendant 5 jours pendant 2 h.
<u>Consolidation :</u> Patients qui ont reçu une chimiothérapie d'induction DA ont reçu un cycle d'induction suivi de trois cycles de consolidation avec une dose élevée de Cytarabine administrée à une dose totale de 18 g/m ² (3g/m ² deux fois par jour alternativement pendant 3 jours).	<u>Consolidation :</u> Les patients ayant reçu une chimiothérapie d'induction ADE ont reçu deux cycles d'induction suivis de deux cycles de consolidation avec de la Cytarabine à haute dose (HIDAC) administrée à une dose totale de 18 g/m ² .
La possibilité de greffe de cellule souche hématopoiétique a été étudiée après la fin de la première cure d'induction	
les patients sous traitement par AD recevaient des soins de soutien si leur moelle osseuse n'était pas en rémission complète (RC),	les patients du régime ADE ont reçu une deuxième induction quel que soit leur statut de rémission et ont reçu des soins de support si la rémission n'a pas été achevée après la deuxième induction.

En Tunisie , les trois centres hospitaliers de Tunis, de Sfax et de Sousse utilisent pour le traitement des LAM pédiatriques des associations médicamenteuses, des doses, et des cycles différents, malgré ces différences, les résultats thérapeutiques finissent par être semblables entre les trois centres (Tableau LXI) (137).

**Tableau LXI: Protocoles de chimiothérapie utilisés dans les CHU de Tunisie
entre 1994 et 2002 (137)**

	Tunis 1 (1994 – 1998)	Tunis 2 (1998 – 2002)	Sousse (1993 – 2002)	Sfax (1995 – 2002)
Induction	Arac + DNR (7 + 3)	Arac + Nov (7 + 5)	Arac + DNR (7+3)	Arac + DNR (ou Ida) (7+3)
Consolidation 1	Arac 8g/m ² + DNR ou Ida ×3 j	Arac 100mg (1h)×4j + DNR× 4j + VP16×4j	Bloc Arac Sc+ VCR+ 6MP	Arac 4–8g/m ² + VP16×3j
Consolidation 2	VP16×5j + NOV ×3j	Arac 8g/m ² + Ida × 3 j	Arac 12g/m ² + VP16×3j	Arac 4–8g/m ² + DNR(Nov)×3j
Consolidation 3	Non	Non	Aracy 12g/m ² + VP16×3j	Non
Entretien	12 réinductions mensuelles	GMP + ARAC SC 18 mois	Arac Sc+ 6MP +/- DNR	Non

Au Maroc, le traitement des LAM est passé par plusieurs phases. Aucun traitement n'a été instauré avant 1980, vu que la pratique d'hématologie–oncologie pédiatrique commençait à peine d'être initiée. Après 1983, des tentatives de traitement ont été lancées, en s'inspirant des protocoles européens (Tableau LXII) (138).

**Tableau LXII: Historique et résultats des protocoles utilisés pour la prise en charge des LAM de
l'enfant au SHOP de Casablanca (138)**

Période	Protocole	Nombre	RC	Décès	Rechute	RCM
1980–1983	Pas de traitement	13	0			0
1984–1987	CHA réduit	17	11 (64 %)	3 (18 %)	10 (90 %)	1
1988–1993	CHA	59	27 (45 %)	12 (20 %)	11 (40 %)	4
1994–1995	AML/BFM	24	8 (33 %)	12 (50 %)	3 (37 %)	2
<i>RC: Rémission complete</i>						
<i>RCM: Rémission cytogénétique minimale</i>						

En 2003, il était nécessaire d'instaurer une conduite nationale uniformisée, afin d'adapter le traitement aux besoins locaux, la disponibilité des médicaments, et surtout avoir plus de malades, pour pouvoir évaluer correctement l'état des lieux.

Ainsi, le protocole national AML-2003 a été établi après une collaboration entre le service d'hématologie et d'oncologie du CHU de Casablanca, et le service d'hématologie et d'oncologie du CHU de Rabat, sous la supervision d'une équipe de l'hôpital Saint-Jude (St. Jude Children's Research Hospital- Memphis, USA).

Dans le SHOP du CHU de Marrakech, on a commencé à traiter les enfants présentant une LAM en 2009, en utilisant ce protocole national.

L'évaluation du protocole AML-2003 a montré un taux élevé de décès par toxicité, ce qui a induit aux changements des doses, de la durée d'Aracytine et du Daunorubicine, l'ajout de l'Étoposide dans la 2ème cure d'induction, et l'ajout d'une 3ème cure de consolidation (Tableau LXIII).

Tableau LXIII: Protocole AML-MA 2003 versus Protocole AML-MA 2011

AML-03	AML-11
Cytoréduction: GB>50.000 10 ⁹ /L : hydroxyrée 50mg/kg/j sans dépasser 6 gel/j pendant 4 jours	
Induction 1: – Daunorubicine 50mg/m ² /j J1, J2, J3 – Aracytine 200 mg/m ² /j J1-J7	Induction 1: avec PL pour tous les patients – Daunorubicine 50mg/m ² /j J2,J4,J6 – Aracytine 100 mg/m ² /12h J1-J10
Évaluation J15 – Si blastes>20 % → intensification – Si blastes<20 %	
Réévaluation J28-J30: – Si pas RC après intensif → Exclusion – Sinon intensif	Évaluation J29: >15 % de blastes: intensification rapide <15 % de blastes: 2ème induction après récupération hématologique
Induction II: Aracytine 200 mg/m ² /j J1-J7 Daunorubicine 50mg/m ² /j J1, J2, J3	Induction II: PL(<30ans ou caryotype favorable) – Aracytine 100mg/m ² /12h J1-J10 – Daunorubicine 50mg/m ² /j J1,J3,J5 – Etopocide 100mg/m ² J1-J5
Evaluation J28-J30: Si pas RC → Exclusion	Évaluation J29: Si blastose>15 % → Exclusion
Consolidation I : – Aracytine 2g/m ² /12h J1-J4 – Daunorubicine 50mg/m ² /j J1, J2, J3	Consolidation I : PL – Aracytine 3g/m ² /12h J1-J3 – Mitoxantron 10mg/m ² J3, J4 ou Daunorubicine 30mg/m ² J3,J4
Consolidation II : –Aracytine 2g/m ² /12h J1-J4 – Daunorubicine 50mg/m ² /j J1, J2, J3	Consolidation II : PL – Aracytine 3g/m ² /12h J1-J3 – L-asparaginase 6000 U/m ² après la 6ème dose d'aracytine
	Consolidation III: PL<30ans ou caryotype favorable – Aracytine 1g/m ² /12h J1-J3 – Mitoxantron 10mg/m ² J1-J3 ou Daunorubicine 30mg/m ² J1-J3
Entretien : 18 mois – 6-Méercaptopurine – Aracytine	Pas de traitement d'entretien
	Évaluation de la fin du traitement

À l'heure actuelle, il n'existe pas un régime standard de chimiothérapie d'induction pour le traitement des LAM pédiatriques, et la littérature manque de preuves qui affirment la supériorité d'un régime de chimiothérapie d'induction de trois médicaments par rapport à deux médicaments. Il y a aussi une pénurie de données sur les résultats du traitement des LAM pédiatriques dans les pays en voie de développement comme le Maroc.

Mais, malgré ces différences, les résultats globaux finissent par être proches : les patients sont mis en rémission complète dans environ 85 %, et la probabilité de survie sans rechute à cinq ans est proche de 50 %.

Dans notre série, le taux de rémission complète après la première induction a été de 76.46 % chez les enfants traités par le protocole AML-03 et de 78.26 % chez ceux traités par AML-11. Le taux de décès a été de 11.76 % dans AML-03 et de 17.40 % dans AML-11. Après la deuxième induction, le taux de rémission complète a été de 100 % chez les enfants traités par le protocole AML-03 et de 89.47 % chez ceux traités par AML-11.

Dans la série indienne de N.Gupta et al, 77 % des enfants ont présenté une RC après la première induction et 94.3 % après la 2ème cure d'induction (81).

Chez les enfants de la série de M.Azaouioui traités par le protocole national AML-MA 2003, le taux de rémission complète après la première induction a été de 82 % et le taux de décès de 12 %. Après la 2ème induction 92 % des enfants ont présenté une RC alors que 8 % sont décédés après cette cure (20).

Au total : Après la première phase de traitement, dans le protocole AML-2003 le taux de rémission complète a été de 82.35 %, et le taux de décès a été de 17.64 %. Dans le protocole AML-2011 le taux de rémission complète a été de 74 %, et le taux de décès a été de 26.08 %.

Nos résultats sont proches de ceux enregistrés dans la série de Rabat où le taux de rémission complète a été de 71 % et le taux de décès a été de 27 % après la première phase de traitement. Ces taux s'approchent de ceux des autres protocoles.

Le tableau LXIV résume les résultats de la première phase du traitement dans les différents essais dans le monde.

Tableau LXIV: Résultats de la cure d'induction dans les différents essais cliniques

Séries		Échec	Rémission complète(RC)
États-unis	□ St Jude AML-02	---	94 %
Amérique du nord	□ COG AAML03P1	---	87 %
Allemagne	□ AML-BFM 98	---	88 %
Grande-Bretagne	□ MRC AML 10	4 %	93 %
	□ MRC AML 12	4 %	92 %
Scandinavie	□ NOPHO-AML	---	92 %
France	□ LAME 89	6 %	85.1 %
	□ LAME 91	---	91.1 %
	□ LAME SP	---	89 %
Japon	□ AML-99	---	95 %
Brésil	□ ----	9 %	62 %
Inde	□ Jain et al.	---	79 %
	□ Sharavat et al.	---	81.8 %
	□ Banavali et al.	---	62 %
	□ Trehan et al.	---	65.6 %
	□ Borker et al.	---	66.6 %
	□ Radhakrishnan et al.	---	72 %
	□ Gupta et al.	---	77 %
Malaisie	□ L. L. Chan et al.	34 %	64 %
Tunisie	□ Tunis	16 %	76 %
	□ Sfax	14 %	61 %
	□ Sousse	15 %	71 %
Maroc	□ Rabat AML-MA 2003	26 %	71 %
	□ Casablanca	11 %	66 %
Notre série	□ AML-MA 2003	11.76 %	82.35 %
	□ AML-MA 2011	4.35 %	75 %

2.2. Traitement de consolidation :

Pour la chimiothérapie de consolidation, l'utilisation des agents administrés toutes les 4 à 6 semaines, vise à améliorer le taux de survie sans événement.

Des doses hautes et intermédiaires de Cytarabine ont été utilisées dans différents protocoles, avec ou sans association avec L-Asparaginase, Mitoxantrone, Amsacrine, ou Étoposide. Les meilleurs résultats ont été obtenus quand des doses intensives de Cytarabine ont été utilisées.

La plupart des groupes d'étude prescrivent deux cures d'induction et deux (chez les patients à risque favorable) ou trois cures de consolidation.

Un essai clinique randomisé (ECR) parmi les enfants atteints de LAM n'a pas montré de bénéfice en matière de survie pour un total de cinq cycles de chimiothérapie par rapport à quatre cycles, et le traitement post-consolidation avec GO n'est pas associé à de meilleurs résultats (116).

Dans notre formation, on utilise la Cytarabine à hautes doses en association avec la L-Asparaginase, la Mitoxantone étant non disponible au Maroc est remplacée par la Daunorubicine. Le taux de rémission complète a été de 91.6 % dans AML-2003 et de 93.95 % dans AML- 2011, le taux de décès a été de 8.33 % dans AML-2003 et de 6.25 % dans AML- 2011 après la première consolidation. Après la deuxième consolidation, le taux de rémission complète a été de 77.8 % dans AML-2003 et de 93.33 % dans AML- 2011, le taux de décès a été de 22.2 % dans AML-2003 et de 6.6 % dans AML- 2011.

Dans la série de M.Azaouioui au SHOP de Rabat, le taux de rémission complète a été de 86 % et le taux de décès de 14 % après la première consolidation. Après la deuxième consolidation, le taux de rémission complète a été de 92 % et le taux de décès a été de 8 % (20).

Tableau LXV: Résultats des cures de consolidation selon les séries (137) (20)

Rémission complète (RC) après consolidation		Tunis (Nbr: 19)	Sousse (Nbr: 25)	Sfax (Nbr: 17)	Rabat (Nbr : 35)	Notre série	
						AML-03 (Nbr : 12)	AML-11 (Nbr : 16)
RC après « conso1 »	Nbr	19	25	17	30	11	15
	%	100 %	100 %	100 %	86 %	92 %	94 %
RC après « conso2 »	Nbr	16	23	16	23/25	7/9	14
	%	84.21%	92 %	94.11 %	92 %	78 %	93 %
RC après « conso3 »	Nbr	Pas de	20	Pas de	Pas de	Pas de	14
	%	«Conso 3»	80 %	«Conso 3»	«Conso 3»	«Conso 3»	100 %
RC après fin de consolidation	%	84.21 %	80 %	94.11 %	76.66 %	58.33 %	87.5 %

2.3. Traitement d'entretien :

En ce qui concerne la chimiothérapie d'entretien, même si aucune étude rétrospective sur l'impact de la chimiothérapie d'entretien (administrée après 2 ou 3 cures de chimiothérapie de consolidation intensive) n'a été conduite, il n'apparaît pas que celle-ci peut améliorer le taux de rémission. En effet, une étude française a montré qu'elle avait un effet délétère sur le taux de survie globale du fait peut-être d'une immunosuppression plus prolongée (139).

Ainsi, un traitement d'entretien avec une chimiothérapie à faible dose n'est pas efficace pour réduire les rechutes. Cependant, des approches plus ciblées pour le traitement d'entretien, avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase par exemple, sont actuellement étudiées par plusieurs groupes (140).

Dans notre protocole, il n'y a pas de traitement d'entretien.

2.4. Traitement des localisations méningées :

Avec le traitement systémique, la prophylaxie du SNC est adoptée par la plupart des groupes d'étude. Ainsi, tous les essais pédiatriques contemporains incluent la chimiothérapie intrathécale (Cytarabine, Méthotrexate, ou les deux avec Hydrocortisone) pour prévenir la rechute du SNC, qui survient chez moins de 5 % des patients.

Bien que la plupart des chercheurs recommandent la Cytarabine par voie intrathécale seule, les composantes optimales du traitement intrathécal chez les enfants atteints de LAM demeurent incertaines. Il est à noter que le traitement intrathécal peut induire une pléiocytose réactive dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui ne devrait pas être confondu avec une rechute du SNC (140, 141).

3. Nouvelles thérapeutiques :

1.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) :

Au Maroc, la première greffe n'a été réalisée que depuis quelques années, elle est maintenant réalisable au CHU Mohammed VI de Marrakech depuis 2012. Certes, notre pays avait accusé un certain retard en la matière, du fait que la greffe exige que l'on dispose d'une équipe multidisciplinaire et différentes structures et expertises parfaitement coordonnées. Donc, il fallait disposer d'une unité spécialisée (142).

Le rôle de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) après la première rémission, a été un sujet de débat depuis des décennies. Bien que l'effet anti-leucémique de la greffe ait été établi dans de nombreuses études, l'efficacité doit être comparée à la mortalité et à la morbidité liée à la GCSH, surtout si l'on considère les résultats relativement bons obtenus avec la chimiothérapie uniquement (143, 144).

Une étude par Niewerth et al a tenté de déterminer si l'allogreffe représente une meilleure alternative thérapeutique à la chimiothérapie seule chez les enfants atteints de LAM nouvellement diagnostiqué. Bien que les études incluses aient montré un avantage de l'allogreffe avec des taux de rechute plus faibles, mais ces taux de rechute faibles ont été contrebalancés par des taux élevés de mortalité (jusqu'à 17 %) et une toxicité sévère. De plus, les enfants qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques précocement après la première rémission, étaient moins souvent récupérables après une rechute, entraînant des taux de survie globale similaires à ceux des patients traités uniquement par chimiothérapie. Les auteurs ont calculé que 6 à 14 enfants devraient être transplantés afin d'éviter 1 rechute (145).

À ce jour, la plupart des groupes d'étude se sont mis d'accord qu'il ne convient pas de transplanter des patients ayant un risque favorable (par exemple, t (8; 21), inv (16), t (15; 17)), et ils conseillent la greffe après la première rémission chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque. Cependant, à l'exception d'une mauvaise réponse au traitement, il existe de nombreuses différences dans la définition des caractéristiques à haut risque (146).

Même si la greffe de la moelle osseuse présente plusieurs avantages, elle est associée à plusieurs complications, liées à l'aplasie due à la chimiothérapie réalisée juste avant la greffe (que l'on appelle le conditionnement myélo-ablatif). En effet, entre la greffe et la restauration sanguine, il se passe un certain temps (2 à 6 semaines suivant le type de greffe). Durant cette période, le malade reste très fragile et vulnérable à toutes les infections. Il doit donc être mis en milieu protégé : chambre et environnement stérile sous flux laminaire, isolement, alimentation stérile, souvent par voie veineuse. Il reçoit aussi une antibiothérapie massive et multiple (147).

Un autre type de complications guette les patients qui ont reçu une greffe allogénique : c'est la réaction des cellules immunitaires greffées qui réagissent contre les cellules du receveur à cause de la disparité des groupes tissulaires entre le donneur et le receveur. Il s'agit principalement de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD : graft versus host disease) et du rejet de greffe (réaction de l'hôte contre le greffon (HVG : host versus graft)) (148, 149).

1.4. La thérapie ciblée (150, 151) :

La thérapie ciblée peut offrir de nouvelles perspectives au Maroc. Son développement s'est fait grâce à la compréhension des mécanismes d'oncogenèse mais également de résistance aux traitements.

Dans le modèle de leucémogénèse myéloïde à deux évènements « two-hit », les anomalies moléculaires responsables, d'une part, de l'arrêt de différenciation des progéniteurs hématopoïétiques et d'autre part, d'un excès de prolifération, pourraient coopérer pour aboutir à la leucémie.

Les thérapeutiques ciblant ces mécanismes d'oncogenèse ont principalement pour objectif de rétablir cette différenciation ou d'inhiber le signal de prolifération.

La recherche fondamentale, explorant les mécanismes de leucémogénèse, représente un espoir majeur pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, permettant d'agir au niveau des mutations, des voies de transduction du signal et des antigènes spécifiques de surface afin d'améliorer la survie des patients atteints de leucémies aiguës. Ces agents comprennent le Gemtuzumab (anticorps anti-CD33), des inhibiteurs de protéosome, des agents anti-angiogéniques, des inhibiteurs du FLT3, des inhibiteurs de l'apoptose, et des analogues nucléosidiques.

Tous ces agents peuvent potentiellement répondre aux anomalies hétérogènes dans la LAM et améliorer considérablement les résultats pour les patients.

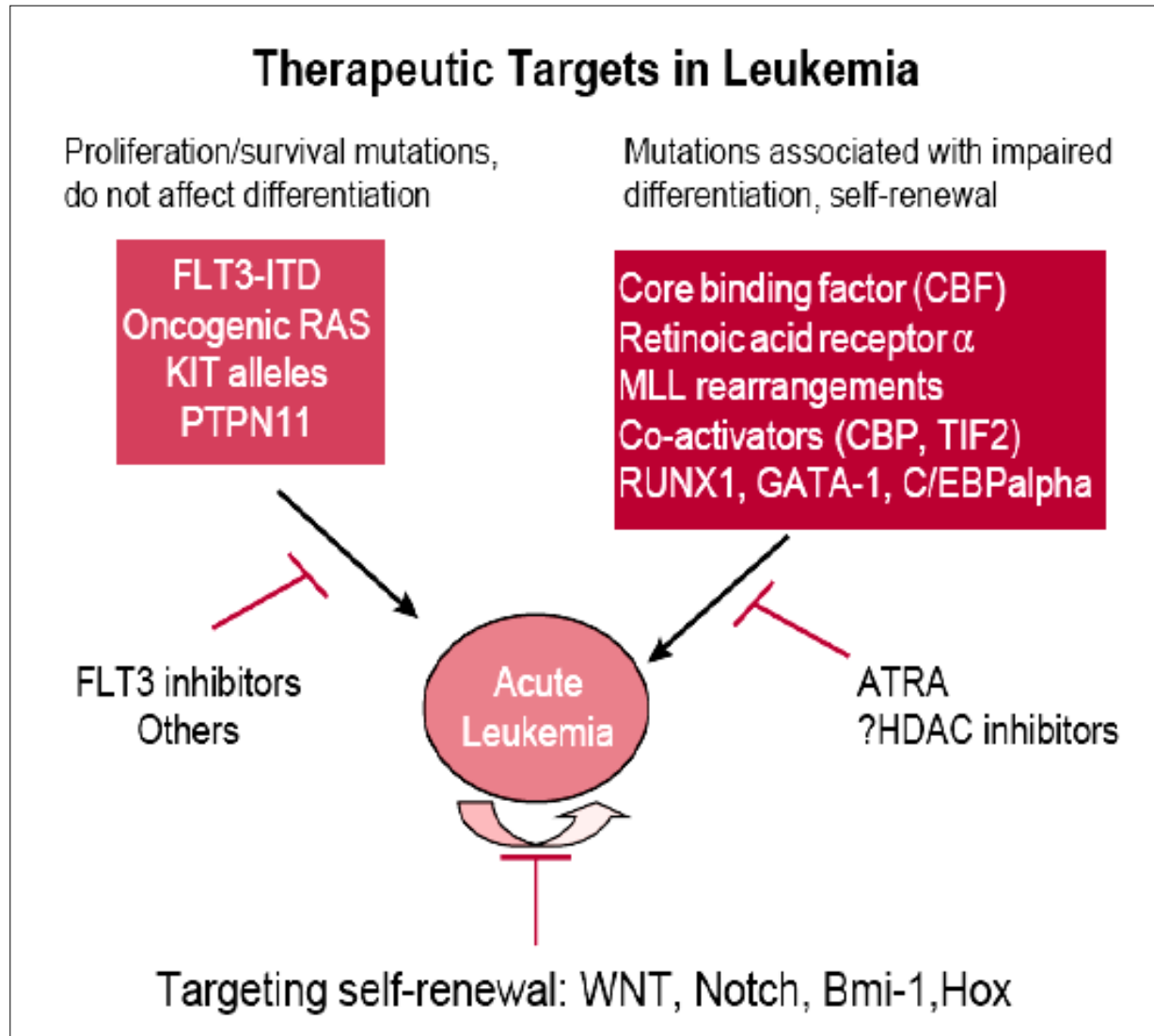


Figure 45 : la thérapie ciblée dans les leucémies (152)

Tableau LXVI: Principales thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës (153)

Thérapeutique (DCI)	Indication	Évaluation
Agents différentiants		
Acide tout-trans-rétinoïque	LAP	LAM sujet âgé
Trioxys de d'arsenic	LAP	
Inhibiteurs de méthyltransférase		
Decitabine	SMD ^a	LAM sujet âgé
Azacitidine	SMD ^a	LAM sujet âgé
Inhibiteur d'histone Déacétylase	acide valproïque	LAM sujet âgé, SMD
Inhibiteurs de kinases et de la transduction		
Inhibiteurs de BCR-ABL	LMC	LAL Ph1
Imatinib mesylate		LMC, LAL Ph1, autres LAM
Dasatinib		LMC, LAL Ph1, autres LAM
AMN107		
Inhibiteurs de FLT3		LAM
PKC-412, CEP-710, MLN518, SU11248		
Inhibiteur de VEGF-R		LAM
SU5416		
Inhibiteurs de mTOR		LAM, LAL
Rapamycine		
Anticorps monoclonaux		
Rituximab (anti-CD20)	LNH	LAL
Gemtuzumab ozogamycine (anti-CD33)	LAM, sujet âgé en rechute ^a	LAM
Bevacuzimab (anti-VEGF)		LAM
Autres cibles		
Inhibiteurs de la Pgp		
Quinine, ciclosporine		LAM
PSC-833, zosuquidar		LAM
Inhibiteur de BCL-2		
Oblimersen		LAM

LAP : leucémie aiguë promyélocytaire ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LNH: lymphome non hodgkinien ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; FLT3 : fms-like tyrosine kinase 3 ; mTOR : mammalian target of rapamycin ; BCL-2 : B-cell leukemia 2.

^a Autorisation de la Food and Drug Administration.

VIII. Évolution:

1. Rechute :

La rechute est survenue après un an en moyenne chez la plupart de nos malades. Notre taux de rechute a été de 52,17 % au cours du protocole AML-11 versus 30 % pour l'AML-03, ce qui peut être expliqué, non pas par la supériorité de l'AML-03, mais par le nombre plus élevé de malades inclus dans le protocole AML-11. Nos taux demeurent élevés par rapport aux séries européennes, américaines et japonaises, mais restent proches des résultats rapportés dans des pays comme la Tunisie, et l'Inde (Tableau LXVII).

Tableau LXVII: Pourcentage et délais des rechutes après obtention De RC.

Groupes d'études		Protocoles	% Rechute	Délai / RC
Italie	AIEOP	AML 2002/01	24 %	----
Allemagne	BFM	AML-BFM 2004	29 %	----
Amérique du nord	COG	AAML0531	33 - 41 %	----
Belgique	DCOG/BSPHO	DB-01	42 %	----
Japon	JPLSG	AML-05	30 %	----
Grande-Bretagne	MRC/NCRI	MRC AML 12	35 %	----
Scandinavie	NOPHO	AML-2004	30 %	----
Pologne	PPLSG	AML-98	24 %	----
États-unis	SJCRH	AML 02	21 %	----
France	LAME	LAME 89	28 %	10 mois
		LAME 91	36 %	10 mois
		LAME SP	34 %	----
	ELAM	ELAM02	24 %	----
Inde	Gupta et al.		48.5 %	----
	Yadav et al.		26 %	----
Malaisie	L.L.Chan et al.	AML-BFM 89	29.5 %	
Tunisie	CHU Tunis 1		52 %	12 mois
	CHU Tunis 2		53 %	12 mois
	CHU Sousse		76 %	16 mois
	CHU Sfax		70 %	10 mois
Maroc	M.Azaouioui	AML-03	58.53 %	----
Notre série		AML-03	30 %	11 mois
		AML-11	52.17 %	12 mois
NB : les études et les résultats de ce tableau sont partiellement basés sur la dernière revue publiée par le I-BFM-SG (Zwaan et al.) (154) Et complétée par des études récentes. Abréviations: <u>AIEOP</u>: Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica, <u>AML</u>: Acute myeloid leukemia, <u>BFM</u>: Berlin-Frankfurt-Münster, <u>BSPHO</u>: Belgian Society of Paediatric Haematology Oncology, <u>COG</u>: Children's oncology group, <u>DCOG</u>: Dutch Childhood Oncology Group, <u>ELAM</u>: Enfant leucémie aiguë myélobaltique, <u>JPLSG</u>: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, <u>MRC/NCRI</u>: Medical Research Council/ National cancer research Institute, <u>NOPHO</u>: Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology, <u>PPLSG</u>: Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, <u>SJCRH</u>: St. Jude Children's Research Hospital.				

2. Décès précoces:

Le traitement des LAM pédiatrique s'est amélioré ces dernières années, au point que les taux de survie à 5 ans ont atteint plus de 50 % dans les pays développés.

Cependant, un groupe n'a pas bénéficié de ces améliorations, à savoir les enfants qui meurent si tôt après le diagnostic, soit parce qu'ils ne sont pas en mesure de recevoir un traitement, soit parce qu'ils reçoivent un traitement si tard au cours de leur maladie, qu'il est voué à l'échec (155).

Dans notre série le pourcentage des enfants décédés après la fin des deux cures d'induction a été de 17.64 % pour les enfants traités par AML-2003, contre 26.08 % pour ceux traités par AML-2011. En comparant nos résultats avec ceux des autres études dans le monde, on remarque que nos taux de décès précoce demeurent plus élevés, par rapport à ceux enregistrés dans les essais cliniques américains, et européens.

Les pays en voie de développement comme la Malaisie, l'Inde, et la Tunisie ont rapporté des résultats semblables aux nôtres (Tableau LXVIII).

Tableau LXVIII: Taux de décès précoces (a l'issu des cures d'induction)

Pays	Séries/ Protocoles	Décès en Induction
États-Unis	□ POG AML8101	3.2 %
	□ POG AML8498	7 %
	□ POG AML8821	3.9 %
	□ CCG	9 %
Grande-Bretagne	□ MRC 10/12	4 %
Allemagne	□ BFM 93	7 %
France	□ LAME 89	9 %
	□ LAME 91	4 %
	□ LAME SP	4 %
Inde	□ Gupta et al.	2.8 %
	□ Yadav et al.	22 %
	□ Philip et al.	24.7 %
	□ Radhakrishnan et al.	6.5 %
Malaisie	□ L.L. Chan et al.	26.43 %
Brésil	□	29 %
Tunisie	□ Tunis	8 %
	□ Sfax	25 %
	□ Sousse	10 %
Maroc	□ Rabat	27 %
	□ Casablanca	11 %
Notre série	□ AML-2003	17.64 %
	□ AML-2011	26.08 %

3. Survie :

En analysant les résultats de nos deux protocoles, on remarque que les taux de survie des enfants de notre série, restent inférieurs à ceux rapportés dans les études réalisées dans des pays comme le Canada, les États-unis, le Japon, et une partie des pays de l'Europe. Par ailleurs, les taux de survie enregistrés dans les pays voisins comme l'Algérie et la Tunisie, ont été approximativement proches des nôtres (Tableau LXIX).

Tableau LXIX: Taux de survie sans événements et de survie globale dans les différents essais cliniques internationaux comparés à notre série

Pays	Séries/ Protocole	Follow-up time	pEFS (%)	pOS (%)
Italie	AIEOP	8 ans	55 %	68 %
Allemagne	BFM	5 ans	55 %	74 %
Union européenne + Suisse	EORTC-CCG	7 ans	49 %	62 %
Grande-Bretagne	MRC/NCRI	10 ans	54 %	63 %
	MRC AML 10	5 ans	49 %	58 %
		10 ans	48 %	56 %
	MRC AML 12	5 ans	56 %	66 %
Scandinavie	NOPHO	3 ans	57 %	69 %
Pologne	PPLSG	5 ans	47 %	50 %
France	LAME 89	5 ans	53.5 %	55.4 %
	LAME 91	5 ans	48.3 %	62.3 %
	LAME SP	5 ans	52.2 %	71.4 %
États-unis	SJCRH	3 ans	63 %	71 %
Canada		5 ans	----	71.8 %
Brésil		5 ans	----	31 %
Equateur		5 ans	----	59.3 %
Japon	JPLSG	3 ans	54 %	73 %
Malaisie	L.L. Chan et al.	5 ans	30.7 %	48 %
Inde	Philip et al.	1 an	----	70.4 %
	Swaminathan et al.	5 ans	----	30.3 %
Algérie		5 ans	----	23.9 %
Tunisie		5 ans	13 %	18 %
Notre étude	AML-MA 03	3 ans	6 %	12 %
	AML-MA 11	5 ans	9 %	35 %

pEFS : Probabilité de survie sans événement, pOS : probabilité de survie globale

En comparant nos résultats avec les différents groupes d'étude cités dans les tableaux ci-dessus, on remarque que de meilleurs résultats sont enregistrés dans les pays développés, contrairement au pays en voie de développement comme le Maroc.

Ces disparités peuvent être expliquées par :

- Le délai moyen entre le diagnostic et l'instauration du traitement est long. Ce qui témoigne d'un retard de diagnostic dont les principales causes se résument comme suit : ignorance par

les parents des principaux symptômes de la maladie, erreur de diagnostic et la difficulté pour la majorité des patients de se déplacer à Marrakech (le SHOP de Marrakech est le seul centre le plus proche pour le traitement des LAM chez l'enfant pour tout le sud du pays).

- La LAM et une hémopathie maligne très hétérogène, il est possible qu'un agent thérapeutique qui est bénéfique pour un sous-groupe, ne présente pas de bénéfice pour la population globale. Dans notre contexte les LAM sont traitées de façon homogène sans sous-groupes thérapeutiques (le traitement n'est pas adapté aux facteurs pronostiques comme le profil cytogénétique qui n'est réalisé que dans 38.3 % des cas), du fait que l'analyse cytogénétique et moléculaire n'est pas toujours accessible pour nos enfants. Ceci a aussi comme conséquence la limitation de l'analyse de la corrélation entre les données cytogénétiques et le taux de rémission complète pour une partie de notre population.
- Il convient de souligner l'importance d'un approvisionnement stable en médicaments. Dans notre contexte, les médicaments de la chimiothérapie ne sont pas toujours disponibles. En particulier, l'Aracytine à haute dose n'est pas toujours délivrée dans le moment convenu, et les patients reçoivent alors une chimiothérapie de débrouillage. De plus, les mesures de soins de soutien nécessaires pour surmonter les toxicités graves liées au traitement sont insuffisantes ou inadéquates. En particulier, l'accès aux produits de transfusion sanguine et aux antibiotiques est généralement insuffisant.
- Le traitement du cancer infantile nécessite des capacités diagnostiques et thérapeutiques spécialisées, ainsi que la capacité de gérer les complications potentielles. Dans les pays en voie de développement comme le nôtre, le manque de structure pour le traitement des cancers de l'enfant, représente un obstacle devant une prise en charge adéquate des LAM pédiatriques ce qui retentit négativement sur les résultats thérapeutiques.
- Le phénomène de l'abandon, pratiquement inconnu dans les pays développés, est un problème important dans notre contexte, et constitue une des causes les plus fréquentes d'échec thérapeutique. De nombreuses raisons d'abandon sont retrouvées, notamment un manque de ressources financières, une mauvaise compréhension de la maladie, des facteurs culturels, des croyances dans des traitements alternatifs, la peur de la toxicité du traitement, et la diminution de la sensibilisation aux programmes d'aide.

IX. Perspectives d'avenir :

Durant la dernière décennie, plusieurs projets de recherche concernant les leucémies aiguës ont été lancés, et l'intérêt des nouvelles techniques cytogénétiques, immunophénotypiques et de biologie moléculaire a été bien établi et entrent actuellement dans les critères de classement diagnostique et pronostique des leucémies aiguës. Ainsi, la définition actuelle du risque repose principalement sur l'apport de ces techniques et la réponse au traitement d'induction (156).

Cette définition des groupes à risque a conduit à un traitement plus adapté aux risques, évitant des traitements intenses chez les patients à faible risque. Malheureusement dans nos protocoles, les enfants sont traités de manière homogène, sans sous-groupes thérapeutiques. Toutefois, il faut noter que même dans les pays plus avancés, ces nouvelles techniques sont réservées à des laboratoires spécialisés (157).

Le traitement des LAM pédiatriques s'est considérablement amélioré, avec des taux de survie globale atteignant actuellement 60 % sur cinq ans. Ceci est le fruit des études coopératives des groupes internationaux, conduisant à une amélioration progressive du traitement, y compris les soins de support. De ce fait, une coopération internationale est extrêmement importante, car non seulement la LAM est rare, mais aussi une maladie très hétérogène, et seule la collaboration internationale peut fournir un nombre suffisant de patients pour alimenter les essais cliniques (158).

Nous pensons que de nouvelles connaissances sur la génétique et la biologie des cellules souches, ainsi que le développement d'une thérapie ciblée et d'une immunothérapie, transformeront l'avenir du traitement des LAM chez les enfants.

Les années à venir nous apporteront des voies thérapeutiques permettant d'optimiser la rapidité d'obtention d'une bonne réponse thérapeutique. De nouvelles molécules (qui ont permis une disparition des cellules souches leucémiques dans le sang et la moelle des patients) sont en développement à cet effet, il s'agit cependant de données précliniques chez un petit nombre de patients qui nécessite encore confirmation.

CONCLUSION

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est un ensemble hétérogène de maladies dont les caractéristiques initiales et l'évolution, sont très différentes d'un groupe à l'autre.

C'est une maladie grave et difficile à traiter.

❖ Au « SHOP » de Marrakech, l'étude rétrospective de 47 cas de LAM enregistrés entre juin 2009 et juin 2017 a montré :

- Que les LAL sont plus fréquentes que les LAM (78 % pour 22 %).
- Que le délai de consultation est de 1 mois +/- 15 jours en moyenne.
- Que les enfants les plus touchés ont un âge supérieur à 10 ans (51 % des enfants) avec un pic de fréquence à l'âge de 10 ans.
- Que la prédominance masculine est nette : 57 % des patients.
- Que le syndrome d'insuffisance médullaire était présent chez tous nos patients à des degrés variables avec l'association de ses trois signes chez 44.68 % des patients.
- Que plus de deux malades sur 3 ont un syndrome tumoral (adénopathie 57.44 %, Splénomégalie 34 %, Hépatomégalie 23.4 %).
- Que l'anémie et la thrombopénie ont été présentes respectivement dans 100 % et 97.88 % des cas.
- Que les formes hyperleucocytaires sont fréquentes (soit 78.69 % des cas).
- la fréquence des LAM2 et l'inexistence de la LAM3, la fréquence des autres classes de LAM étant dans la fourche des données de la littérature.
- Pour les patients traités par le protocole AML03, on a obtenu un taux de RC à 41.2 %.Après l'utilisation du protocole AML11, le taux de RC s'est amélioré à 60.9 %. Ces taux sont proches de ceux obtenus par les nouveaux protocoles utilisés à Rabat et aux pays de voisinage, mais sont en deçà par rapport à ceux de la littérature et de nos objectifs.

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

- La nécessité de développer l'unité de cytométrie en flux récemment disponible dans le laboratoire d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- La nécessité de développer les moyens d'études de cytogénétique et de biologie moléculaire au laboratoire de génétique récemment installé au CHU de Marrakech.
- La nécessité de mettre au point un registre national des cancers qui est en cours de conception. Cet outil permettrait de connaître avec précision la part qui revient à chaque pathologie, son évolution et ses variations au cours du temps.
- La nécessité d'implication de la société civile à travers les associations de bienfaiteurs.
- La sensibilisation des professionnels de santé (médecins généralistes et spécialistes) ainsi qu'une sensibilisation à plus large échelle de la population générale (publicité, émission de sensibilisation, création d'association de patients...) peut réduire les délais de prise en charge et améliorer indirectement le pronostic de ces pathologies et le quotidien des patients.

❖ **En plus des progrès des moyens diagnostiques et thérapeutiques, obtenir des résultats meilleurs dans notre contexte n'est pas un but facile à atteindre car plusieurs problèmes se posent :**

- le retard de diagnostic souvent lié à :
 - o L'absence de mutuelle ou d'assurance maladie capable de prendre en charge les malades.
 - o Le bas niveau socio-économique de la population marocaine en général.
 - o L'éloignement des malades des centres de traitement. Ils sont dans l'obligation de se déplacer à Marrakech de toutes les régions du sud marocain pour la prise en charge thérapeutique.
 - o L'absence des centres régionaux de traitement d'hémopathies malignes aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte.

- La carence en moyens des soins de support « supportive care ».
- Le retard de traitement du au manque de places et l'intensité de la chimiothérapie.
- Le traitement n'est pas adapté aux facteurs pronostiques, comme le profil cytogénétique qui n'est pas disponible au CHU Mohammed VI de Marrakech et qui n'a été réalisé que dans 38 % de cas. Aussi, la biologie moléculaire est un outil à développer dans notre CHU.

RESUMES

Résumé

INTRODUCTION :

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui sont dues à la prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures. La principale conséquence de cette prolifération est l'installation d'un tableau d'insuffisance médullaire associant une neutropénie fébrile, un syndrome anémique et un syndrome hémorragique.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive de 47 enfants atteints de LAM colligés au SHOP du CHU Mohamed VI durant une période de 8 ans, allant de juin 2009 à juin 2017.

OBJECTIFS :

La détermination des aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutifs et leur comparaison avec ceux de la littérature.

RESULTATS : Au terme de notre étude, on déduit que :

- les L.A ont représenté 32 % de l'ensemble des pathologies malignes colligés au service, dont 78 % des LAL et 23 des LAM
- L'âge moyen des patients est de 10.26 ans avec une prédominance masculine (57 %).
- 62 % des cas sont d'origine urbaine avec une représentation significative de la ville de Marrakech.
- Cliniquement 95.74 % des patients présentaient un syndrome anémique, 68.02 % avaient un syndrome infectieux et 70.21 % manifestaient un syndrome hémorragique, ces signes d'insuffisance médullaire sont notés d'une façon comparable à celle de la littérature.

- Biologiquement 98 % des malades avaient des taux d'Hb<10 g/dl, 98 % représentaient une thrombopénie et quant à la hyperleucocytose, 38.29 % des cas avaient des taux supérieurs à >50 Giga/l, accompagné d'une richesse médullaire avec un taux de blaste >50 %.
- Seulement 45 % de nos patients avaient bénéficié d'un immunophénotypage et 38 % d'une étude cytogénétique, le manque de résultats nous a empêchés de nous baser sur la nouvelle classification OMS 2016 et nous étions contraints d'utiliser la classification Franco-Américano-britannique qui est purement cytologique, où le sous-types FAB « LAM2 » était le plus fréquent.
- Quarante patients ont reçu une chimiothérapie : 17 ont reçu le protocole AML-2003, et 23 le protocole AML-2011.
- Parmi les enfants traités par le protocole AML-03 : 82.35 % ont présenté une rémission complète après la fin de l'induction, 30 % on rechuté après la fin de la chimiothérapie, et 17.64 % sont décédé après les deux cures d'induction.
- Chez les enfants traités par le protocole AML-11 : 75 % ont présenté une rémission complète après la fin de l'induction, 52 % on rechuté après la fin de la chimiothérapie, et 26 % sont décédé après les deux cures d'induction

DISCUSSION:

- La leucémie est la plus fréquent des cancers pédiatriques et il existe deux principaux types de LA; LAL et LAM. Dans notre étude, LAL était plus fréquent (78 %) suivi par LAM (22 %). Nos résultats confirment ceux d'autres auteurs qui ont montré que la LAM représente près de 25 % de la leucémie chez les enfants.
- L'âge médian de la survenue de LAM était de 10.26 ans, ce qui rejoint les résultats des pays comme l'Inde, l'Algérie, et le Congo, mais reste plus élevé aux âges médians rapportés dans les pays développés.
- Comme dans la littérature, Notre série a montré une légère prédominance des LAM chez le sexe masculin (57 %).

- Dans notre étude, la présentation clinique de la LAM était la même que dans les autres séries, sauf la fièvre qui était significativement plus fréquente dans quelques séries comme celle de Naghmi et al au Pakistan et de Vashist el al en Inde.
- Les anomalies de l'hémogramme dans notre étude étaient principalement représentées par la thrombopénie (98 %), l'anémie (100 %) et l'hyperleucocytose supérieure à 50 000/mm³ (38.19 %). Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature.
- L'examen biologique utile, se base toujours en premier lieu sur la cytologie qui est la clef du diagnostic dans le but de rechercher une infiltration de la moelle par des blastes. Des techniques spécifiques telles que la cytométrie en flux, la cytogénétique, la biologie moléculaire occupent une place cruciale dans la confirmation du diagnostic, mais aussi dans l'instauration du traitement et le suivi de la maladie résiduelle après traitement ,mais sans pour autant pouvoir remplacer la cytologie dans la prise en charge de ces pathologies non seulement dans le processus du diagnostic mais aussi à cause de la non accessibilité de ces techniques spécifiques dans plusieurs zones particulièrement dans les pays en voie de développement .
- L'immunophénotypage est indispensable pour confirmer le diagnostic des LAM, il permet la mise en évidence de divers antigènes de différenciation membranaire ou intracytoplasmique en confirmant l'appartenance à une lignée. Une MPO positive avec expression de CD13 et/ou CD33 reste des critères d'appartenance vers la lignée myéloïde, la positivité de la MPO et celui du CD13 de nos patients était de 77 % et 72 % respectivement, et de 72 % pour le CD33.Ces résultats sont concordants à ceux de la littérature.
- En se basant sur la classification FAB, le sous-type le plus fréquent dans notre série était « LAM2 », ce qui concorde avec les résultats de la majorité des autres études.
- Sur le plan thérapeutique, nos résultats sont difficiles à évaluer et à comparer aux autres études qui utilisent les mêmes schémas thérapeutiques puisqu'on a beaucoup

d'écart dans le protocole lié à la disponibilité des drogues et au nombre d'abandon du traitement et surtout à la non disponibilité des places d'hospitalisation.

- Globalement les échecs thérapeutiques dans notre contexte sont liés au problème de rechute et d'abandon du traitement.

CONCLUSION :

Les leucémies aiguës (L.A) sont des maladies génétiquement et phénotypiquement hétérogènes. Le sous-types myéloïde n'est pas fréquent chez l'enfant (15 à 20 % des LA). Les spécificités épidémiologiques et cliniques de cette hémopathie au Maroc ressemblent généralement à celles décrites dans la littérature. Chez nous, l'échec thérapeutique est lié à trois principaux problèmes : les rechutes, la non disponibilité des places et le problème d'abandon du traitement. Pour remédier à ces causes d'échec, il faut avoir des médicaments disponibles constamment à l'hôpital, la généralisation de l'assurance maladie, la création des centres régionaux de traitement des cancers pour être plus proche des patients, éviter le cout de l'éloignement et les causes d'abandon du traitement.

Abstract

INTRODUCTION:

Acute myeloid leukemias (AML) are a heterogeneous group of diseases that are caused by clonal proliferation of immature hematopoietic precursors. The main consequence of this proliferation is the development of bone marrow failure involving a febrile neutropenia, anemia syndrome and

MATERIALS AND METHODS:

Our study is a retrospective, descriptive study of 47 children affected by acute myeloid leukemia, whose objective is to determine the epidemiological, clinical, biological and therapeutic aspects and their comparison with those of the literature.

RESULTS: In the term of our study, we deduct that:

- Acute leukemias accounted for the 32 % of all malignancies collected at the service, including 78 % of LAL and 22 % of LAM.
- The average age of the patients affected by AML is 10.26 years with a male
- Predominance (57 %).
- 62 % of the cases are of urban origin with a significant representation of the city of Marrakesh.
- Clinically 95.74 % of the patients represented an anemic syndrome, 68.02 % had an infectious syndrome and 70.21 % showed a hemorrhagic syndrome, these signs of medullary insufficiency are noted in a comparable way in that of the literature.
- Biologically 98 % of the patients had rates of $< \text{Hb} 10 \text{ g/dl}$, 98 % represented a thrombocytopenia and as for the leukocytosis, 38.29 % of the cases had superior rates $> 50 \text{ Giga/l}$, accompanied with a medullary wealth with a rate of blaste $> 50 \%$.

- Only 45 % of our patients have received immunophenotyping and 38 % cytogenetic study, the lack of results prevented us from using the new WHO classification 2016 and we were forced to use the FAB which is purely cytological, where the sub-type “AML2” was most frequent.
- 40 patients received chemotherapy: 17 received the AML-2003 protocol, and 23 the AML-2011 protocol.
- Among children treated with the AML-03 protocol: 82.35 % had complete remission after the end of induction, 30 % relapsed after the end of chemotherapy, and 17.64 % died after both courses of induction.
- In children treated with AML-11: 75 % had complete remission after induction, 52 % relapsed after the end of chemotherapy treatment, and 26 % died after both courses of induction.

DISCUSSION:

- Leukemia is the most common pediatric cancer and there are two main types of LA; LAL and LAM. In our study, LAL was more frequent (78 %) followed by LAM (22 %) and our results confirm those of other authors who have shown that AML accounts for nearly 25 % of childhood leukemia.
- The median age of onset of AML was 10.26, which is consistent with outcomes in countries such as India, Algeria, and Congo-Brazzaville, but remains higher at median ages reported in developed countries.
- As in the literature, our study showed a slight predominance of AML in boys (57 %) In our study, the clinical presentation of AML was the same as in other series, except for fever, which was significantly more common in some series such as Naghmi et al in Pakistan and Vashist el al in India The abnormalities of the blood count in our study were mainly represented by thrombocytopenia (98 %), anemia (100 %) and leukocytosis greater than 50,000 / mm³ (38.19 %). These results are similar to those in the literature.

- The biological examination is always based primarily on the cytology which is the key to diagnosis in order to search for marrow infiltration by blasts. Specific techniques such as flow cytometry, cytogenetics and molecular biology play a crucial role in the confirmation of the diagnosis, but also in the initiation of treatment and the monitoring of the residual disease after treatment, but without being able to replace cytology in the management of these pathologies not only in the process of diagnosis but also because of the inaccessibility of these specific techniques in several areas particularly in developing countries.
- Immunophenotyping is essential to confirm the diagnosis of AML, it allows the demonstration of various antigens of membrane or intracytoplasmic differentiation by confirming the belonging to a lineage. A positive MPO with expression of CD13 and / or CD33 remain criteria of membership to the myeloid lineage, the positivity of the MPO and that of the CD13 of our patients was 77 % and 72 % respectively, and of 72 % for the CD33. These results are consistent with those of the literature.
- Based on the FAB classification, the most common subtype in our study was "AML2", which is consistent with the results of most other studies.
- It is difficult to evaluate and compare our therapeutic results to other studies using the same protocol, since there is a lot of disparities in the protocol due to the lack of availability in drugs and the number of treatment abandonments and, above all, to the absence of availability in beds.
- Overall therapeutic failures in our context are related to the problem of relapse and discontinuation of treatment.

CONCLUSION:

Acute leukaemias (L.A) are genetically and phenotypically heterogeneous diseases. The myeloid subtype is not common in children (15 to 20 % of LA). The epidemiological and clinical specificities of this haemopathy in Morocco generally resemble those described in the literature.

For us, therapeutic failure is linked to three main problems: relapses, the unavailability of places and the problem of discontinuation of treatment.

To address the causes of failure, we need to have drugs available at the hospital constantly, the spread of health insurance, the creation of regional centers for treatment of cancer to be closer to patients, avoiding the cost of the remoteness and the causes of abandonment of treatment.

ملخص

المقدمة :

ابيضاض الدم النقوي الحاد هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تنتج عن تكاثر تنسيلي لسلائف الخلايا الدموية. و هو ما يسبب فشل النخاع العظمي الذي ينطوي على نقص الكريات البيضاء الحموي، فقر الدم والنزيف.

هدف الدراسة وطرق الإجراء :

هذه دراسة وصفية استعادية ل 47 طفلا يعانون من اللوكيميا الحادة تم جمع الحالات بمصلحة أمراض الدم وأنكولوجيا الأطفال بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، و تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الخصائص الوبائية، السريرية، البيولوجية، والعلاجية و مقارنتها مع نظيراتها في الأدبيات.

نتائج الدراسة : في نهاية دراستنا، استنتجنا ما يلي

- يبلغ متوسط عمر المرضى 10،26 سنوات مع غلبة للذكور (57%)
- 62% من الأطفال يعيشون في المجال الحضري مع نسبة كبيرة من جهة مراكش
- سريريا 96% من المرضى أظهروا أعراض فقر الدم 70% أعراض نزيفية و 68% أعراض تعفننية، هذا التصنيف يتوافق مع الدراسات الأخرى.
- بيولوجيا 98% من الأطفال كانت لديهم مستويات منخفضة من الهيموغلوبين أقل من 10 g/dl و 98% كان لديهم نقص في الصفيحات الدموية و 38% من الأطفال أظهروا زيادة في الكريات البيضاء.
- 45% فقط من مرضانا حصلوا على دراسة التدفق الخلوي و38% فقط حصلوا على تحليل سيتوجيني. قلة هذه المعلومات منعنا من استعمال تصنيف منظمة الصحة العالمية الجديدة لعام 2016 واضطررنا لاستخدام التصنيف الفرنسي الأميركي البريطاني الذي يقتصر على الدراسة السيتولوجية.
- تلقى 40 مريضا العلاج الكيميائي: 17 طفلا تلقوا بروتوكول AML-03، و 23 بروتوكول AML

- بين الأطفال الذين تم علاجهم باستخدام بروتوكول AML-03 : 82.35% أظهروا هدأة شاملة بعد نهاية العلاج الهجومي ، 30% انتكسوا بعد انتهاء العلاج الكيميائي ، و 17.64% ماتوا بعد دورات العلاج الهجومي.
- بين الأطفال الذين تم علاجهم باستخدام بروتوكول AML-11 : 75% أظهروا هدأة شاملة بعد نهاية العلاج الهجومي ، 52% انتكسوا بعد انتهاء العلاج الكيميائي ، و 26% ماتوا بعد دورات العلاج الهجومي

المناقشة :

- اللوكيميا هو سرطان الأطفال الأكثر شيوعاً وهناك نوعان رئيسيان ؛ LAL, LAM. في دراستنا ، كانت LAL أكثر شيوعاً (78%) تليها LAM (22%) وتؤكد نتائجنا تلك التي توصلت لها الدراسات الأخرى التي أظهرت أن LAM تمثل ما يقارب 25% من سرطان الدم في مرحلة الطفولة.
- كان متوسط عمر أطفالنا 10.26 سنة ، وهو ما يتفق مع نتائج دول مثل الهند والجزائر والكونغو ، لكنه لا يزال أعلى من متوسط العمر في البلدان المتقدمة.
- كما هو الحال في الأدبيات ، أظهرت دراستنا غلبة طفيفة من AML عند الذكور (57%).
- في دراستنا ، كانت الأعراض السريرية مطابقة للدراسات الأخرى ، باستثناء الحمى التي كانت أكثر شيوعاً في بعض الدراسات مثل Naghmi et al في باكستان و Vashist et al في الهند.
- كانت الإضطرابات البيولوجية ممثلة بشكل رئيسي بنقص الصفيحات (98%) ، وفقر الدم (100%) وزيادة عدد الكريات البيضاء بأكثر من 50000 / ملم مكعب (38.19%). هذه النتائج مشابهة لتلك في الأدبيات.
- بناءً على تصنيف FAB ، كان النوع الفرعي الأكثر شيوعاً في سلسلتنا هو "AML2" ، والذي يتوافق مع نتائج معظم الدراسات الأخرى.
- فيما يخص العلاج الكيميائي فإن النتائج المتوصل إليها صعبة المقارنة مع باقي الدراسات الأخرى التي تستعمل العلاج نفسه، - وذلك راجع لعدم وجود أسرة كافية للعلاج، وقلة الأدوية، والعدد الكبير للمتلخين عن العلاج.

. يرجع الفشل العلاجي عموماً إلى عدد الانتكاسات، والمتخلين عن العلاج.

خاتمة :

اللوكيميا الحادة هي أمراض غير متجانسة وراثياً. النوع الفرعي النخاعي الحاد ليس شائعاً عند الأطفال (15 إلى 20% من مجموع اللوكيميا). إن الخصائص الوبائية والسريية لهذا المرض في المغرب تشبه بشكل عام تلك الموصوفة في الأدبيات. يوجد ثلاث مشاكل للفشل العلاجي بالنسبة لهذه الدراسة، وهي عدد الانتكاسات، وعدم وجود عينة كافية للعلاج، والعدد الكبير للمتخلين عن العلاج. إن تعريف و تحليل الأسباب المسؤولة عن النسب المنخفضة أو المتوسطة للهدأة الشاملة و البقاء على قيد الحياة و كذا معرفة سبب عدم تشبث المرضى و أولياء أمورهم بالعلاج كالنقص في العقاقير و العدد الكافي من الأطباء و المعالجين، و كذلك تحسين المستوى الإقتصادي و الإجتماعي لأولياء الأمور قد يمكن من التحسين السريع للنتائج العلاجية لبعض حالات اللوكيميا ، نظراً لتركز الوحدات الإستشفائية و الكفاءات الطبية بمراكش و العمل على تقسيم منطقي لهذه الوحدات في جميع مناطق المملكة لتقريب المسافة على المريض.

ANNEXES

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation

LAM de l'enfant			
Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) du CHU Mohamed VI de Marrakech			
I. Identité du patient:			
• Nom:.....		• Sexe :.....	
• Age :.....		• Origine :.....	
II. Renseignement cliniques:			
• <u>Antécédents</u> :			
o Médicaux:.....			
o Chirurgicaux :			
o Familiaux :			
• <u>Motif d'hospitalisation</u> :			
• <u>Délai de consultation</u> :			
• <u>Symptômes</u> :			
III. Signes physiques:			
1. <u>Syndrome d'insuffisance médullaire:</u>			
• syndrome anémique :	OUI	NON	
• syndrome infectieux :	OUI	NON	
• syndrome hémorragique :	OUI	NON	
2. <u>Syndrome tumoral</u> :			
• ADP :	OUI	NON	
• SMG :	OUI	NON	
• HMG :	OUI	NON	
• Hypertrophie gingivale :	OUI	NON	
• Atteinte osseuse :	OUI	NON	
• Atteinte OGE :	OUI	NON	
• Leucémide :	OUI	NON	
• Atteinte SNC :	OUI	NON	
• Autres :			

IV. Données biologiques:

1. Hémogramme:	
• Hb :	• GB :
• VGM :	• Lympho :
• CCMH :	• PLQ :
• Retic :	• Blastes % :
2. Myélogramme :	
• Cytologie des blastes :	
• Cytochimie :	
o MPO : + -	o EST : + -
3. Immunophénotypage :	
4. Caryotype :	
5. Bilan de retentissement :	
A. Bilan métabolique :	
• Kaliémie :	• Uricémie :
• Calcémie :	• LDH :
• Phosphorémie :	• Albumine :
• Fonction rénale :	• Bilan hépatique :
o Urée :	o ASAT :
o Créatinine :	o ALAT :
	o BT :
B. Bilan d'hémostase :	
• TP :	• Fibrinogène :
• TCA :	• D-Dimères :
• PDF :	
V. Bilan d'extension :	
• PL :	
• BOM :	
• Rx thorax :	
• Echo abdominale :	
VI. Bilan pré-thérapeutique :	
• Bilan infectieux :	
• Sérologies virales :	

VII.Traitement:	
• PEC initiale :	
• Protocole :	
• Induction :	
• Bilan de rémission :	
• Rémission :	
• Échec :	
• Rattrapage si échec :	
• Consolidation si RC 1 :	
• Greffe de moelle osseuse :	
• Évolution:	

ANNEXE 2

AML-03	AML-I I
Cytoréduction: GB>50.000 IO9/L→hydroxyrée 50mg/kg/j sans dépasser 6 gel/j pendant 4 jours	
Induction I: Daunorubicine 50mg/m2/j J1,J2,J3 Aracytine 200 mg/m2/j J1-J7	Induction I: avec <u>PL</u> pour tous les patients Daunorubicine 50mg/m2/j J2,J4,J6 <u>Aracytine 100 mg/m2/12h J1-J10</u>
Évaluation J15 Si blastes>20%→intensification Si blastes<20%	
Réévaluation J28-J30: Si pas RC après intensif: <u>Exclusion</u> Sinon intensif	Évaluation J29: >15% de blastes: <u>intensification rapide</u> <15% de blastes: <u>2ème induction</u> après récupération hématologique
Induction II: Aracytine 200 mg/m2/j J1-J7 Daunorubicine 50mg/m2/j J1,J2,J3	Induction II: <u>PL(<30ans ou caryotype favorable)</u> Aracytine 100mg/m2/12h J1-J10 Daunorubicine 50mg/m2/j J1,J3,J5 Etopocide 100mg/m2 J1-J5
Evaluation J28-J30: Si pas RC: <u>Exclusion</u>	Évaluation J29: Si blastose>15%: Exclusion
Consolidation I Aracytine 2g/m2/12h J1-J4 Daunorubicine 50mg/m2/j J1,J2,J3	Consolidation I PL Aracytine 3g/m2/12h J1-J3 Mitoxantron 10mg/m2 J3, J4 ou Daunorubicine 30mg/m2 J3,J4
Consolidation II Aracytine 2g/m2/12h J1-J4 Daunorubicine 50mg/m2/j J1,J2,J3	Consolidation II PL Aracytine 3g/m2/12h J1-J3 <u>L-asparaginase 6000 U/m2 après la 6ème dose d'aracytine</u>
	Consolidation III: PL <30ans ou caryotype favorable Aracytine 1g/m2/12h J1-J3 Mitoxantron 10mg/m2 J1-J3 ou Daunorubicine 30mg/m2 J1-J3
Entretien :18 mois 6-Mécaptapurine Aracytine	Pas de traitement d'entretien
	Évaluation de la fin du traitement

ANNEXE 3

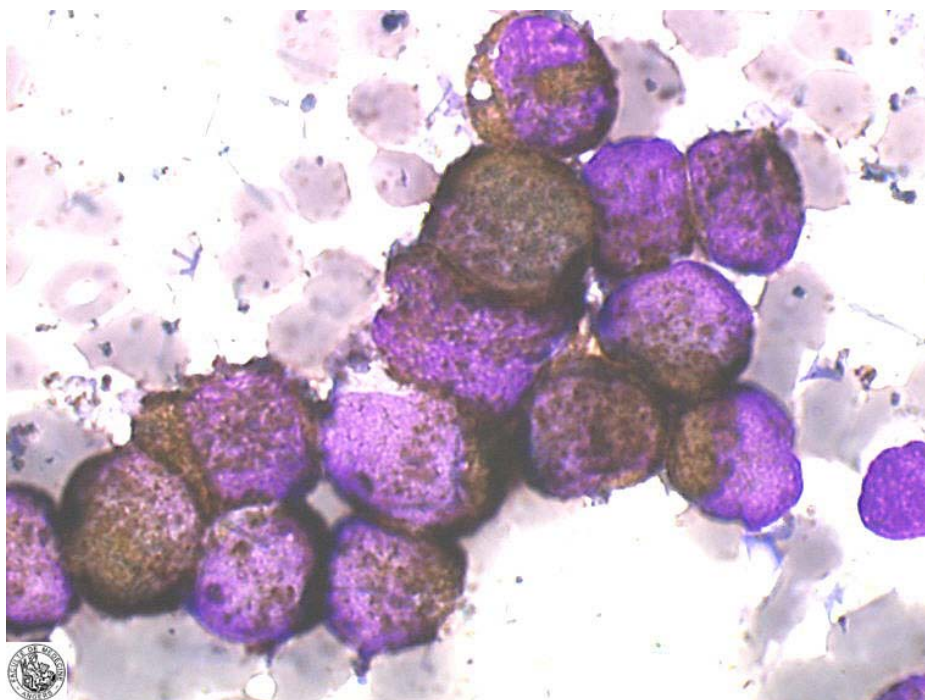


Figure 46 : Cytochimie de la peroxydase (positive dans presque 100% des blastes)

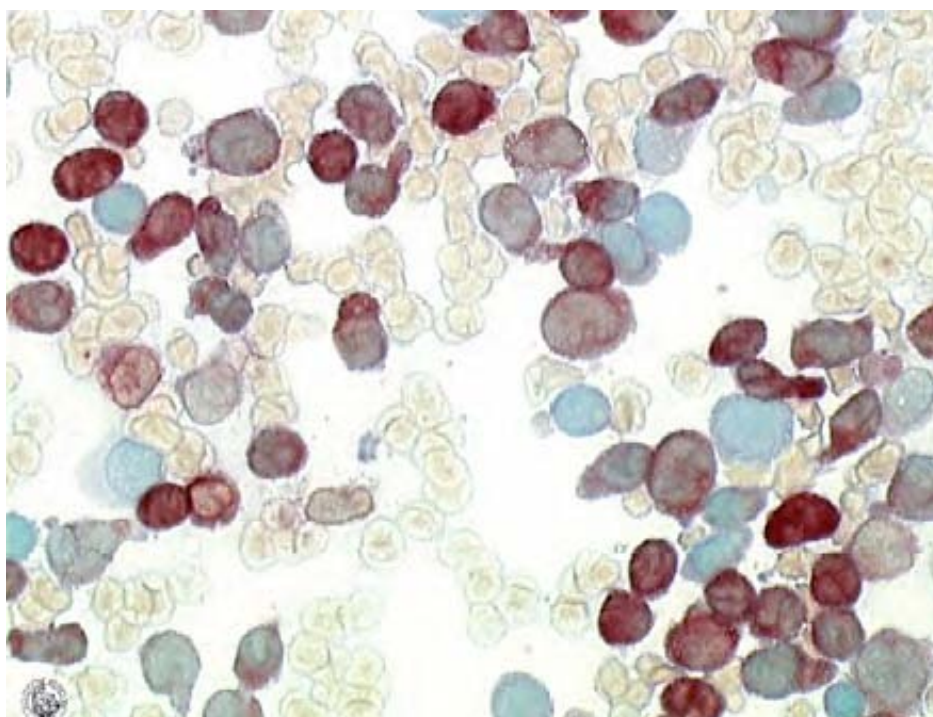


Figure 47 : Cytochimie de la butyrate estérase

ANNEXE 4

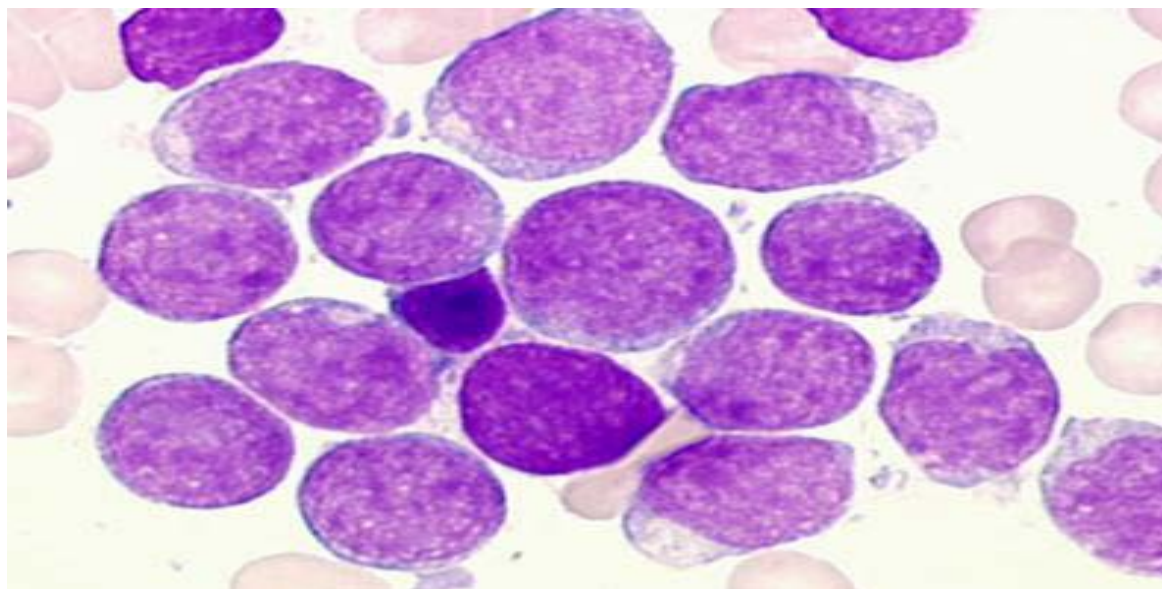


Photo 1 : LAM0 selon la classification FAB.

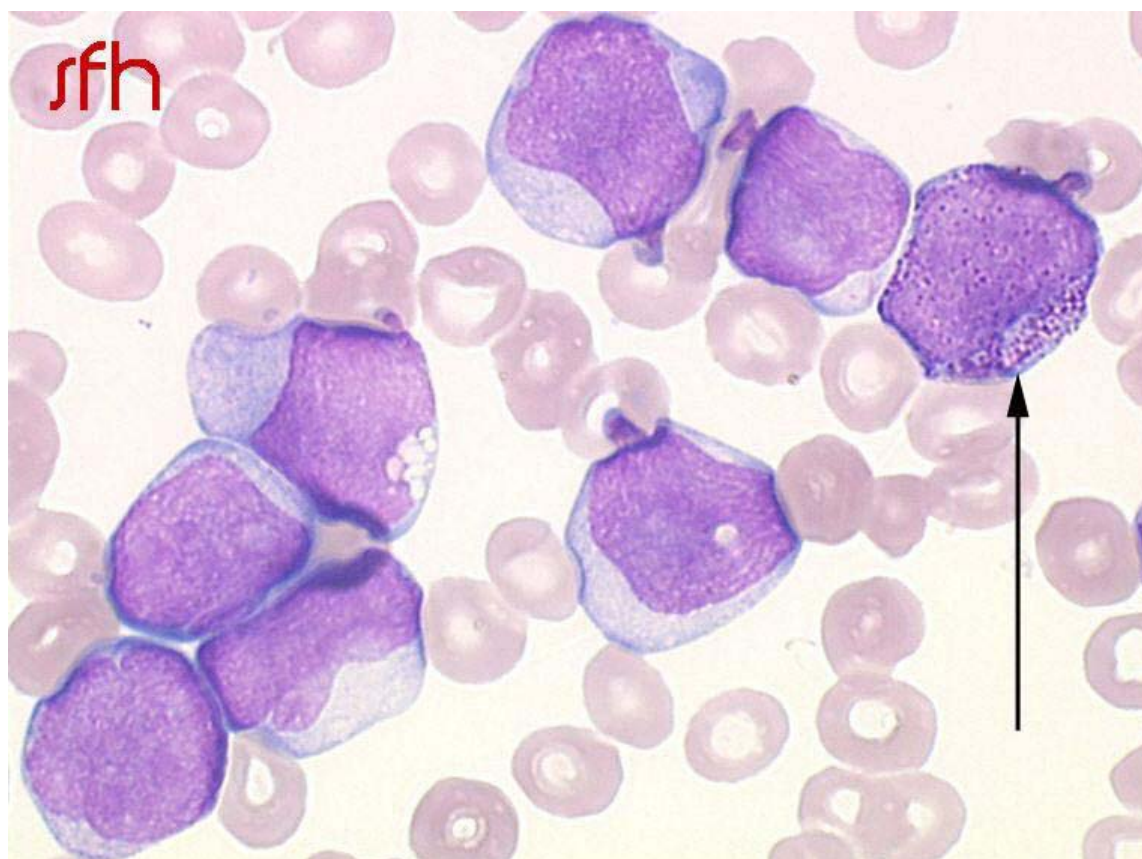


Photo 2 : LAM1 selon la classification FAB, flèche : granulations

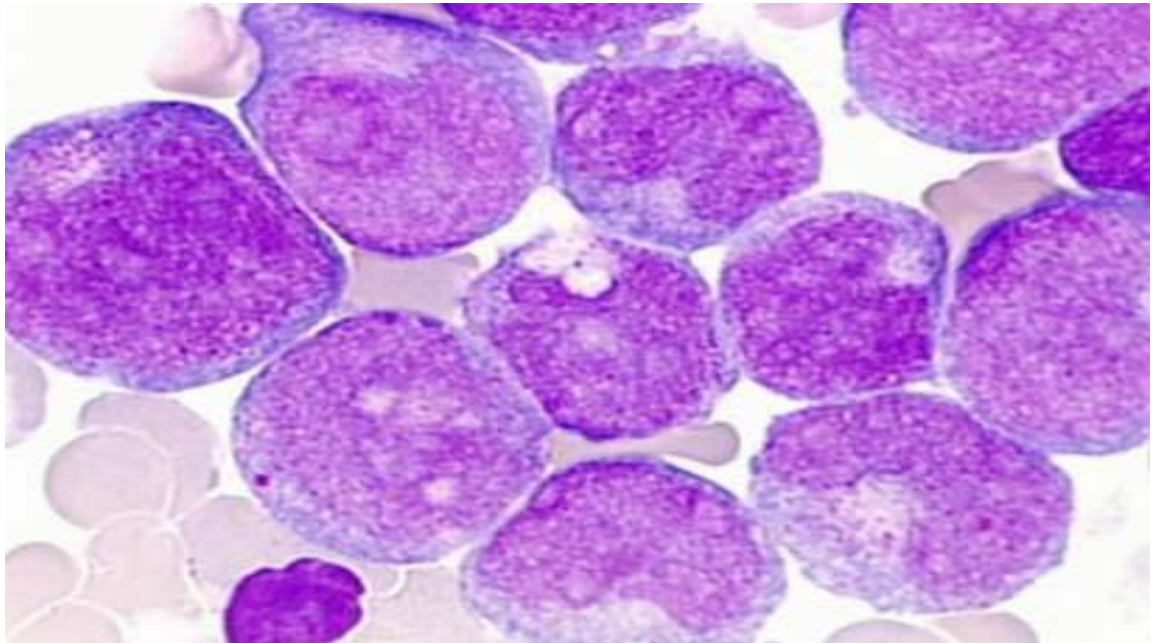


Photo 3 : LAM2 selon la classification FAB.

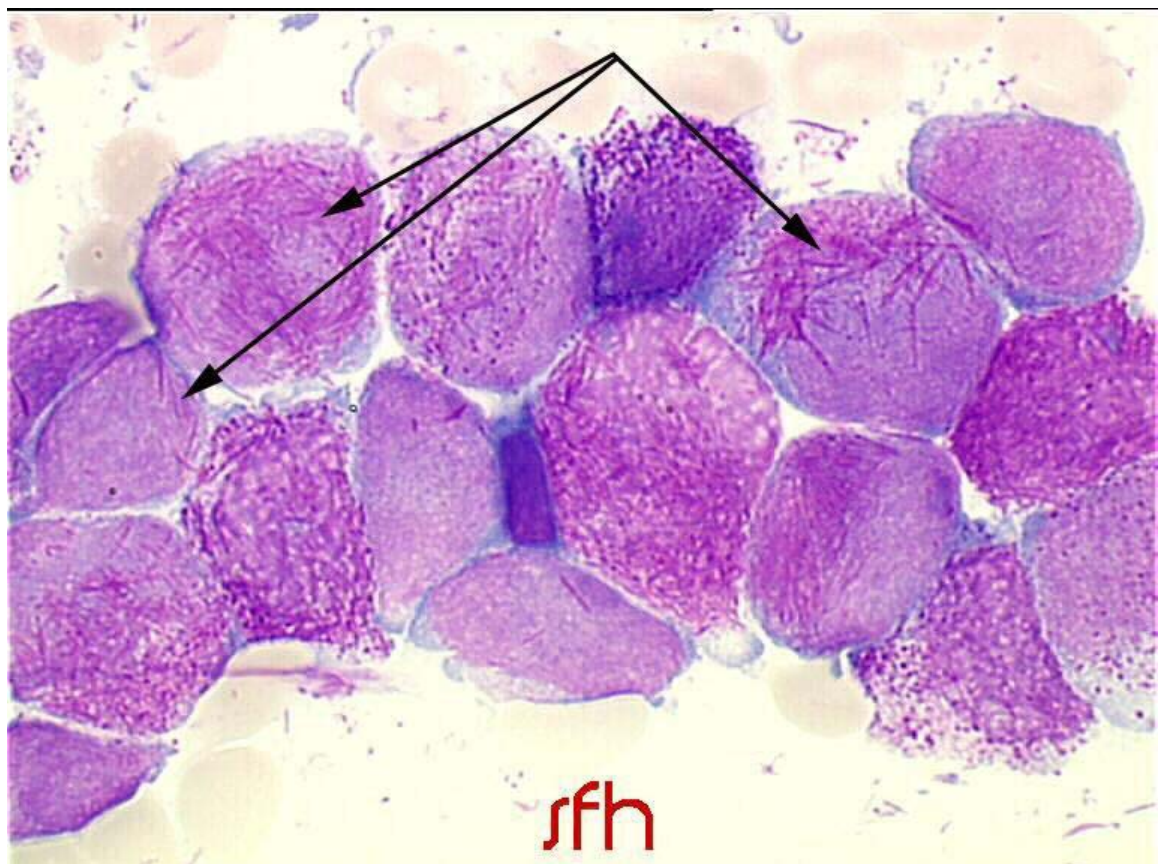


Photo 4 : LAM3 classique selon la classification FAB 5 : flèches : « fagots de corps d'Auer »

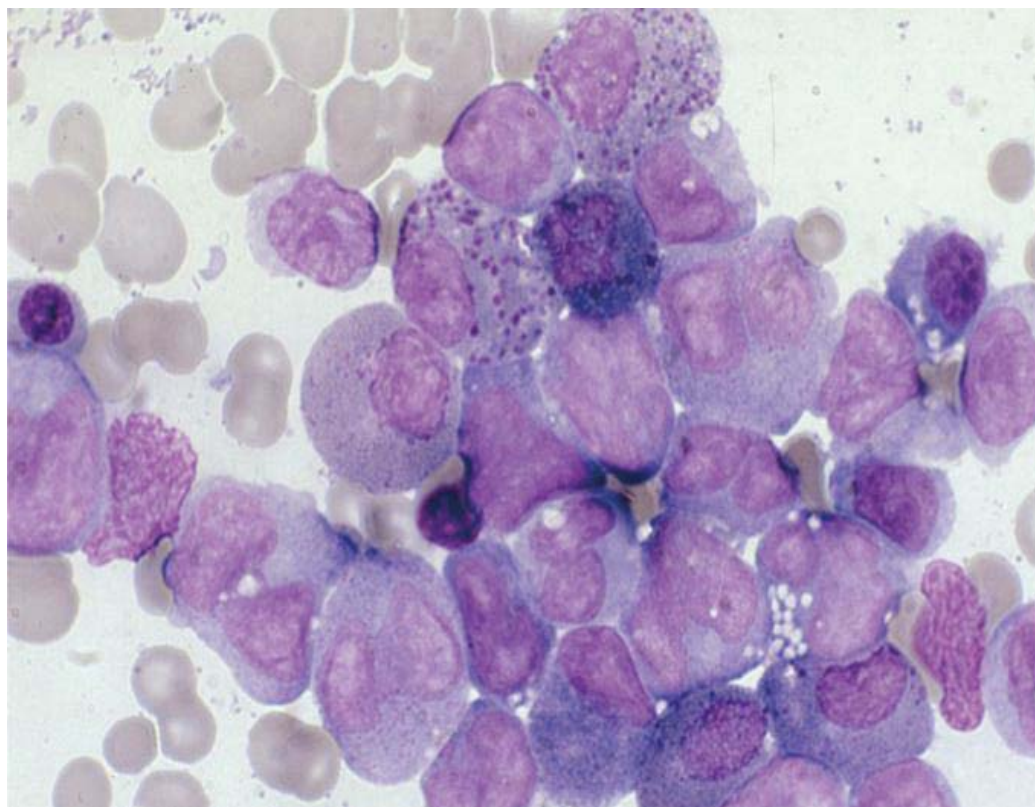


Photo 5 : LAM4eo selon la classification FAB

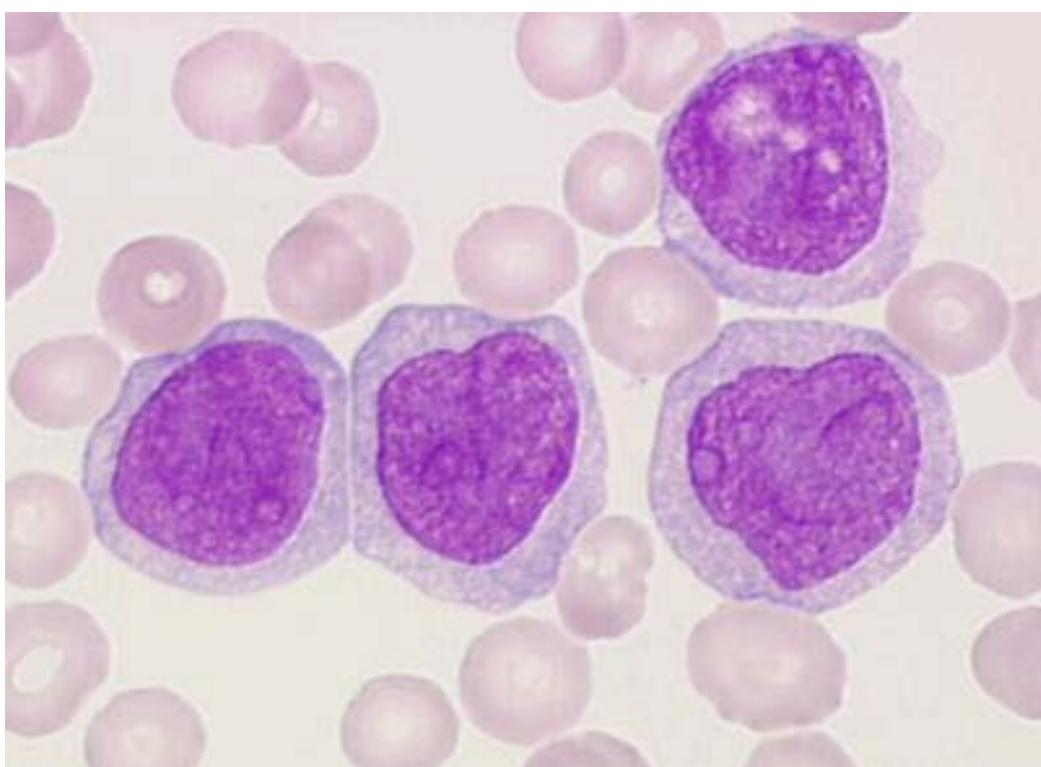


Photo 6 : LAM5 selon la classification FAB

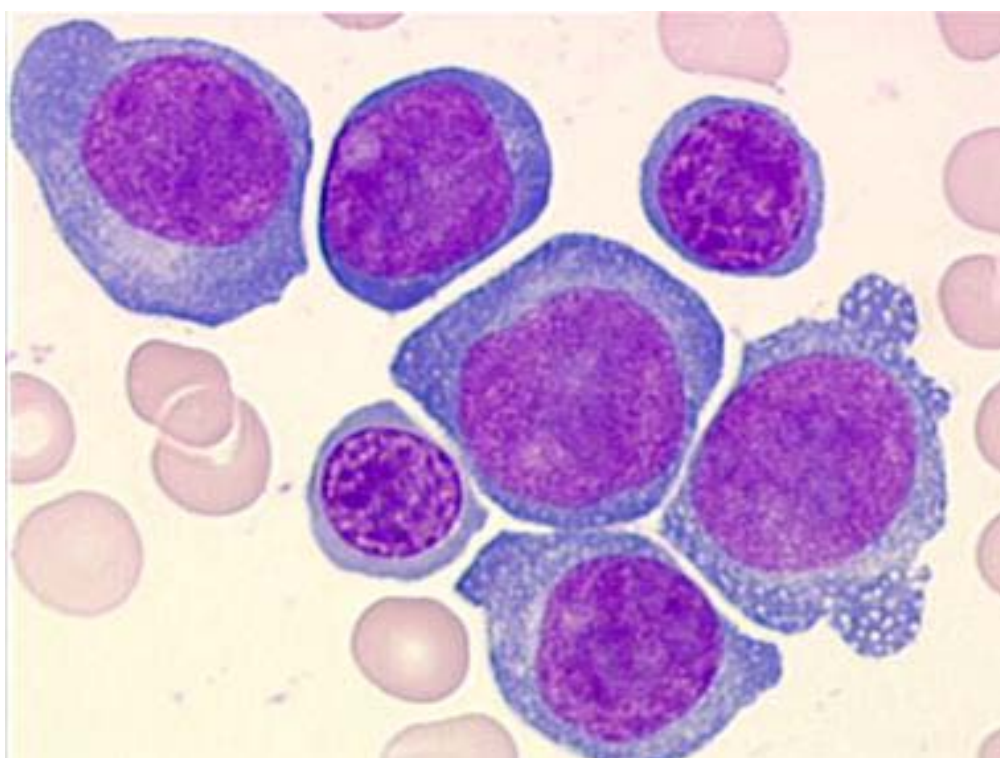


Photo 7 : LAM6 selon la classification FAB.

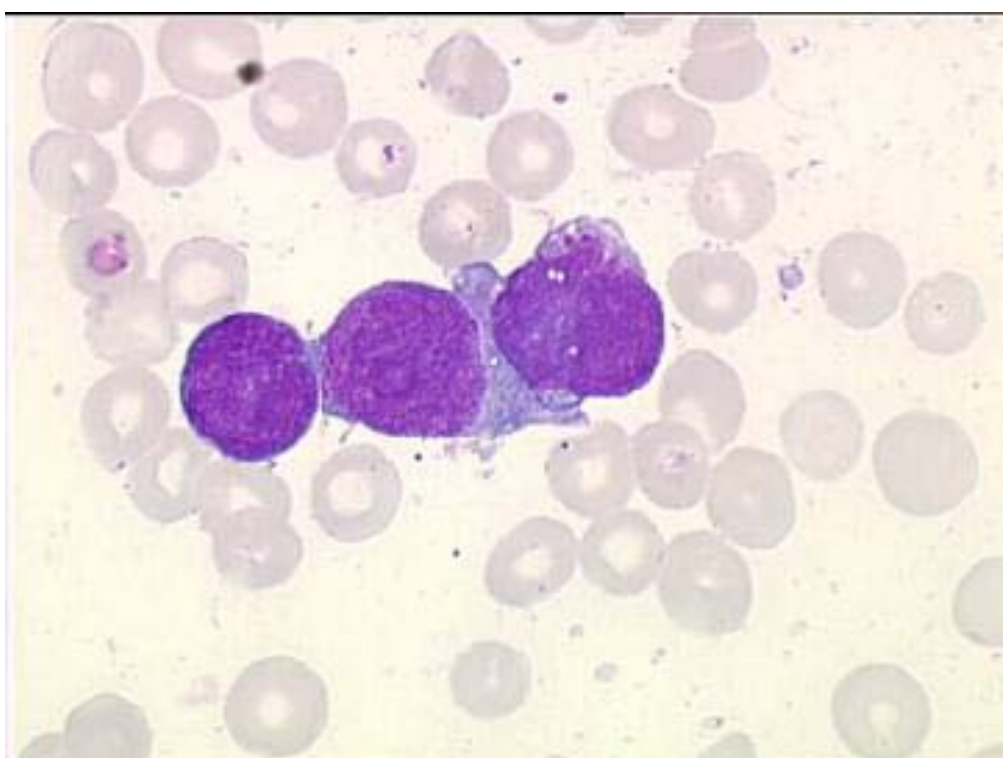


Photo 8 : LAM7 selon la classification FAB

BIBLIOGRAPHIE

1. **Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robison LL, Ribeiro RC.**
Childhood Cancer Epidemiology in Low Income Countries.
Cancer. 2008 Feb 1; 112(3):461–72.
2. **Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO.**
Acute Myeloid Leukemia.
Pediatr Clin N Am 55. 2008; 21–51.
3. **Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlader N, Hayat M, Hankey BF, Edwards BK.**
SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD,
Disponible sur: (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003), posted to the SEER web site,
2006 (consulté le 19.01.2018).
4. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.**
Cancer Statistics: 2018.
CANCER J CLIN. 2018; 68:7–30.
5. **Sintha M, Muthuraman M.**
A retrospective study of clinical and laboratory parameter of acute leukaemia's. MedPulse
– International Medical Journal. May 2016; 3(5):542–546
6. **Ngolet LO, Kocko I, Galiba Atipo–Tsiba FO, Okouango Nguelongo Ova Jd, Elira Dokekias A .**
Incidence Hospitalière des Hémopathies Malignes de l'Enfant À Brazzaville.
Health Sci. Dis:Vol 18 (1). January – February – March 2017.
7. **Nafil H, Tazi I, Faez S, Benchemsi N.**
Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca.
J. Afr. Cancer 2012; 4:79–83.
8. **Khattar M.**
Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës chez l'enfant.
Thèse pour obtention de doctorat en médecine sous la direction de S. BENKIRANE. Faculté
de médecine et de pharmacie de Rabat. 2014
9. **Guini M.**
Prise en charge des leucémies aiguës de l'enfant dans un service de pédiatrie générale.
Thèse pour obtention de doctorat en médecine.
Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. 2008

10. **Gosselin P, Simons K, Verschaeve L, Van Nieuwenhuyse A.**
Childhood Cancer & Environment.
Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles. Décembre 2011.
11. **GREENLEE RT, HILL-HARMON MB, MURRAY T, THUN M.**
Cancer statistics, 2001.
Cancer J. Clin. 2001; 51:15-36.
12. **Erjaee A, Niknam M, Sadeghi A, Karimi M, et al.**
A significant breakthrough in the incidence of childhood cancers and evaluation of its risk factors in Southern Iran.
Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2017 APR-JUN; 38(2):158-164.
13. **Lepe-Zúniga JL, Jerónimo-López FJ, Hernández-Orantes JG.**
Características citopatológicas de la leucemia aguda en un hospital de tercer nivel.
Bol Med Hosp Infant Mex. 2017; 74:122-133.
14. **Ngamaï Bele oli Carine.**
Aspects épidémiologiques, diagnostiques, et thérapeutiques des leucémies aiguës chez l'enfant dans les trois centres hospitaliers universitaires (CHU) du Burkina-Faso.
Thèse pour obtention de doctorat en médecine sous la direction de K. Ludovic KAM. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'université de Bamako, 2010.
15. **Nemdili I, Djerri M.**
LA LEUCEMIE AIGUE CHEZ L'ENFANT.
Mémoire de Master en Biologie Cellulaire Physiologie et Physiopathologie, sous la direction de Tebbani Fethi.
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de Constantine, 2015.
16. **Huguet F, Récher C.**
Leucémies aiguës de l'adulte.
Hématologie ´ 2011 ; 17 (3):203-24.
17. **Kaatsch P.**
Epidemiology of childhood cancer.
Cancer Treatment Reviews 36. 2010; 277-285.
18. **Dluzniewska A, Balwierz w, Armata J.**
Twenty years of Polish experience with three consecutive protocols for treatment of childhood acute myelogenous leukemia.
Leukemia (2005) 19, 2117-2124.

19. **Ribeiro RC, Razzouk BI , Pounds S, Hijiya N, Pui CH and Rubnitz JE.**
Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's. Research Hospital, from 1980 to 2000.
Leukemia (2005) 19, 2125–2129.

20. **Azaouioui M.**
Résultats du traitement des leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant par le protocole national AML–MA 03.
Thèse pour obtention de doctorat en médecine sous la direction de M. BENKIRANE.
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE–RABAT, 2009.

21. **Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Casablanca.**
Les Leucémies Aigues Myéloblastiques de l'enfant Evaluation du protocole AML03.
Congrès SMH Rabat, 24 Novembre 2007.

22. **Frascella E.**
Clinical features of childhood acute myeloid leukaemia with specific gene rearrangements.
Leukemia (2004) 18, 1427–1429.

23. **Fadoo Z, Mushtaq N, Alvi S, Ali M.**
Acute myeloid leukaemia in children: experience at a tertiary care facility of Pakistan.
JPMA: Journal of the Pakistan Medical Association. 2012; 62(2):125–128.

24. **Naghmi A, Khalid H, Nuzhat Y.**
Acute myeloblastic leukemia in children.
International Journal of Pathology; 2011; 9(2):67–70.

25. **Chan LL, Abdellatif ME, Ariffin WA, Ariffin H and Lin HP.**
Treating childhood acute myeloid leukaemia with the AML–BFM–83 protocol: experience in a developing country.
British Journal of Haematology, 126. 2004; 799–805.

26. **Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, and Spector LG.**
Epidemiology of Childhood Acute Myeloid Leukemia.
Pediatr Blood Cancer. 2013 May; 60(5):728–733

27. **Rivera–Luna R, Cárdenas–Cardos R, Olaya–Vargas A, Shalkow–Klincovstein J, Pérez–García P, Pérez–González OA, et al.**
El niño de población abierta con cáncer en México, Consideraciones epidemiológicas.
An Med (Mex). 2015;60:91---7.

28. **Braham-Jmili N.**
Caractéristiques hématologiques et classification FAB et OMS de 153 cas de leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie.
Ann Biol Clin. 2006; 64 (5):457-65.
29. **Pérez-Saldivar ML et al.**
Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology.
BMC Cancer 2011, 11:355.
30. **Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, Reyes G, Pérez-Saldivar ML, González-Miranda G, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Ortega-Alvarez M, Carmen M Martínez-García and Fajardo-Gutiérrez A.**
Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data.
BMC Cancer. 2005, 5:33
31. **Preethi CR.**
Clinico-Hematological Study of Acute myeloid Leukemias.
Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Apr ; Vol-8(4):FC14-FC17
32. **Doumbia M, Uwingabiye J , Bissan A, Razine R, Benkirane S, Masrar A.**
Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants: expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina.
Pan African Medical Journal. 2016; 23:258
33. **Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, Hartmann O, Pacquement H, Vérité C, Robert A, Michel G, Margueritte G, Gandemer V, Hémon D, Clavel J.**
Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma: The ESCALE study (SFCE).
International Journal of Cancer, Volume 121, Issue 11 July 2007 Pages 119-126.
34. **Huguet F, Récher C.**
Acute leukemia in adults.
Hématologie. 2015; 6(3):203-24.
35. **Liesner RJ, Goldstone AH.**
ABC of clinical haematology: The acute leukaemias.
Br Med J. 1997; 314: 733-743.
36. **Zaki S, Burney IA, Khurshid M.**
Acute myeloid leukemia in children in Pakistan: an audit.
J Pak Med Assoc. 2002; 52: 247-9.

37. **Salem DA, Abd El-Aziz SM.**
Flowcytometric Immunophenotypic Profile of Acute Leukemia: Mansoura Experience.
Indian J Hematol Blood Transfus. Apr-June 2012; 28(2):89-96.
38. **Rathee R, Vashist M, Kumar A, Singh S.**
INCIDENCE OF ACUTE AND CHRONIC FORMS OF LEUKEMIA IN HARYANA.
Int J Pharm Pharm Sci, Vol 6, Issue 2. 2014; 323-325.
39. **Ghosh S, Shinde SC, Kumaran GS, Sapre RS, Dhond SR, Badrinath Y, Ansari R, Kumar A, Mahadik S, Chougoule AB, Nair CN.**
Haematologic and immunophenotypic profile of acute mueloid leukemia: an experience of Tata Memorial Hospital.
Indian J Cancer. 2003; 40:71.
40. **Poplack DG, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shat Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ til.**
Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia.
Hematology basic principles and practice. New York : Churchill Livingstone1999; 776-784.
41. **Berthou C.**
Leucémies aiguës lymphoblastiques, Item 162, C35 ECN, 2006.
42. **Benjelloun S.**
Le diagnostic clinique et biologique des leucémies aiguës (A propos de 53 cas).
Thèse pour obtention de doctorat en médecine sous la direction de M. AMRANI HASSANI.
Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2011.
43. **Bordessoule D.**
Diagnostiquer une LEUCEMIE AIGUE Lymphoblastique.
Cancéro-onco hématologie UE N° 9 Université de Limoges, 2013.
44. **Shome DK, et al.**
The leukemias at presentation: Clinical, Demographic and cytologic variables.
Ind J Cancer. 1985; 194-209.
45. **Mathur SK, et al.**
Clinical profile of acute leukemias: A study of 50 cases.
Indian Practitioner. 1993; 46:171-74.
46. **Bories D.**
Mécanismes de la leucémogenèse.
univ ParisIV 2007.

47. **Tenenbaum H.**
Pathologie générale et parodontologie.
EMC Odontologie 29S (2008) S337-S411 23-447-A-2010.
48. **Mansouri S, Aractingi S.**
Manifestations cutanées des leucémies.
EMC –Dermatologie–Cosmétologie, Volume 1, Issue 2, May 2004, Pages 87–96.
49. **Chebbi W, Bouattour F, Laatiri A, Hamzaoui A, Harzallh O, Mahjoub S, Sfar H.**
Érythème noueux révélant une leucémie aiguë myéloblastique.
La Revue de médecine interne, Volume 29, n° S3, page 341 ; décembre 2008.
50. **Boissel N.**
Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës.
Réanimation 15. 2006; 278–284.
51. **Astati S.**
Les leucémies aiguës myéloblastiques : expérience de l'hôpital militaire de Rabat.
Thèse pour obtention de doctorat en médecine sous la direction de K.DOGHMI, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. 2012
52. **Riccardo S, Cosi Cosimo G, mo Gianluca BB, Stefania V, Luigi Z, Sisto.**
Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia.
J Pediatr Orthop. 2008; 28:20Y28.
53. **Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB, et al.**
High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia.
J Clin Oncol. 1988; 6: 495–498.
54. **Baer MR.**
Management of unusual presentations of acute leukemia.
Hematol Oncol Clin North Am. 1993; 7: 275–292.
55. **Miller KB.**
Clinical manifestations of acute nonlymphocytic leukemia.
In: R Hoffman, EJ Jr Benz, SJ Shattil, B Furie, HJ eds Cohen (Ed.)
Hematology basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone 1991; 715–731.

56. **Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T.**
Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit – multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aigue Myéloblastique Enfant).
Cooperative Group Leukemia (2005) 19, 2082–2089.
57. **Nafil H, Tazi I, Mahmal L.**
Leucémie aiguë myéloblastique révélée par une exophtalmie bilatérale.
Journal de pédiatrie et de puériculture, Volume 24, n° 5, pages 241–243 (octobre 2011).
58. **Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, FRC Path Stefano A. Pileri.**
Myeloid Sarcoma: Extramedullary Manifestation of Myeloid Disorders.
American Journal of Clinical Pathology, Volume 132, Issue 3, 1 September 2009, Pages 426–437.
59. **Çavdar OA, Arcasoy A, Babacan E, Gozdasoglu S, Topuz U, Fraumeni JF.**
Ocular granulocytic sarcoma (chloroma) with acute myelomonocytic leukemia in turkish children.
Cancer. 1978 ; 41:1606.
60. **Charif Chefchaouni M, Belmekki M, Hajji Z, Tahiri H, Amrani H, El Bakkali M, Msefer Alaoui F, Berraho A.**
Manifestations ophtalmologiques des leucémies aiguës.
Journal Français d'Ophtalmologie, Vol 25, N° 1 – janvier 2002, pp. 62–66.
61. **Jourde-Chiche N, Dussol B, Daniel L.**
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes : Stratégie diagnostique. La Revue de Médecine Interne, Volume 31, Issue 10, October 2010, Pages 685–696.
62. **Haralad T, Heinz D, Torsten H.**
Atlas de poche d'hématologie, 2006, P:9–10.
63. **Eldirdiri M. Abdel Rahman, Nazik E. M. Ahmed, Enaam A. Abdelgadir, Ihsan M. Osman, Sana E. Abdalla, Amira A. K. Humeida, Manal M. Eltahir and Alya A. Salman.**
HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN ACUTE MYELOID LEUKAEMIA IN SUDANESE PATIENTS.
European Journal of Biomedical AND Pharmaceutical sciences. 2017, Volume 4, Issue 9, 93–96.
64. **Rajnikant Ahirwar, Rajendra Kumar Nigam, Reeni Malik, Suhas Kothari, Rubal Jain.**
“Cytochemical Analysis in Leukemia”.
Journal of Évolutionof Medical and Dental Sciences; Vol. 4, Issue 64, 2015 August 10; Page: 11146–11156.

65. **S. Meshinchi, J. Robert.**
Prognostic Factors and Risk-Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia.
The Oncologist, Vol. 12, No. 3, 341–355, March 2007.
66. **U. Creutzig, T. Büchner, MC Sauerland.**
Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. Cancer. 2008 Feb
67. **U. Creutzig, J. Ritter, M. Budde et al.**
Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia.
Cancer. 1987; 60: 3071–3079.
68. **NJ. Bunin, K. Kunkel, TR. Callihan.**
Cytoreductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children.
Med Pediatr Oncol. 1987; 15: 232–235.
69. **SI. Choi, JV. Simone.**
Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children.
Med Pediatr Oncol. 1976; 2:119–146.
70. **A. Baruchel.**
Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.
Archives de pédiatrie 10 Suppl. 1 (2003) 102–113s.
71. **French– American –British (FAB) cooperative group.**
Proposals for the classification of acute leukaemias.
Brit J Haemat. 1976; 33: 451–458.
72. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al.**
Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel.
Blood. 2017;129(4):424–447.
73. **Gamal AH.**
Classification of Acute Leukemia.
Acute Leukemia – The Scientist's Perspective and Challenge. 2011; ISBN 978–953–307–553–2.

74. **Anonyme.**
Hématologie.
Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, 2006.
75. **Arun Jain, Amit Niranjana, Bharat Jain.**
Clinicopathological study of acute myeloid leukemia – A multiparameter study.
International J. of Healthcare and Biomedical Research, Volume: 03, Issue: 04, July 2015,
Pages 59–67.
76. **Cordonnier C, Fenaux P, Isnard F, Leverger G, Marie J.P, Thomas X, Witz F.**
Recommandations pour le diagnostic et le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques.
Hématologie 2004;10:80–96.
77. **Jennings CD, Foon KA.**
Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy.
Blood. 1997 Oct 15; 90(8):2863–92.
78. **Campana D, Coustan-Smith E.**
Minimal residual disease studies by flow cytometry in acute leukemia.
Acta Haematol. 2004; 112(1–2):8–15.
79. **Casasnovas RO, Campos L, Mugneret F, Charrin C, Béné MC, Garand R, et al.**
Immunophenotypic patterns and cytogenetic anomalies in acute non lymphoblastic
leukemia subtypes: a prospective study of 432 patients.
Leukemia. 1998 Apr 1; 12(1):34–43.
80. **Al-Mawali A, To LB, Gillis D, Hissaria P, Mundy J, Lewis I.**
The presence of leukaemia-associated phenotypes is an independent predictor of
induction failure in acute myeloid leukaemia: LEUKAEMIA-ASSOCIATED PHENOTYPES IN
AML.
Int J Lab Hematol. 2009 Jan 11; 31(1):61–8.
81. **Ashish Gupta, Abhijit Pal, Silas Supragya Nelson.**
Immunophenotyping in Acute Leukemia: A Clinical Study.
International Journal of Scientific Study | August 2015 | Vol 3 | Issue 5
82. **Zhou Y, Jorgensen JL, Wang SA, et al.**
Usefulness of CD11a and CD18 in flow cytometric immunophenotypic analysis for
diagnosis of acute promyelocytic leukemia.
Am J Clin Pathol 138 (5): 744–50, 2012.

83. **Ihsan M. Osman, Amira A. K. Humeida, Osama Eltayeb, Inaam Abdelrhman, Taghreed A. Elhadi.**
Flowcytometric Immunophenotypic Characterization of Acute Myeloid Leukemia (AML) in Sudan.
International Journal of Hematological Disorders, 2015, Vol. 2, No. 1, 10–17.

84. **Creutzig U, van den Heuvel–Eibrink MM, Gibson B, et al.**
Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel.
Blood. 2012; 120(16):3187–205.

85. **Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al.**
The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties.
Blood. 1998; 92(7):2322–33.

86. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.**
The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.
Blood. 2016; 127(20):2391–405.

87. **Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y et al.**
Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study–POG 8821.
Blood 1999; 94: 3707±3716.

88. **F. Mugneret, P. Callier, B. Favre–Audry.**
Anomalies chromosomiques dans les leucémies aiguës myéloïdes.
Pathologie Biologie 51. 2003; 314–328.

89. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al.**
Proposals for the classification of the acute leukaemias. French–American–British (FAB) co-operative group.
Br. J. Haematol. 1976 Aug; 33(4):451–8.

90. **Daniel MT, Flandrin G, Bennett JM, Catovsky D, Galton DA, Gralnick HR, et al.**
Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French–American–British Cooperative Group.
Ann. Intern. Med. 1985 Oct; 103(4):620–5.

91. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al.**
World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting–Airlie House, Virginia, November 1997.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1999 Dec; 17(12):3835–49.
92. **V. Leymarie A.–C. Galois A. Falkenrodt M. Lessard.**
Diagnostic des hémopathies malignes myéloïdes : apports de la classification OMS 2001.
Ann Biol Clin 2004, 62:513–20
93. **A. Françoise Valensi.**
Classification des leucémies aiguës nouvelles propositions de l'OMS.
Revue Française des Laboratoires. Juin 2002, N° 344, p:19–24.
94. **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al.**
The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.
Blood. 2009 Jul 30; 114(5):937–51.
95. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.**
The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Vol. 127,
Blood. 2016; p:2391–405.
96. **Parlier V, Schoumans J.**
Révision cytogénétique des néoplasies myéloïdes et leucémie aiguë dans la classification OMS 2016.
PIPETTE – SWISS Lab Med. 2017;N1(1):9–10.
97. **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al.**
Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).
Leukemia. 1995 Oct; 9(10):1783–6.
98. **Cairo MS, Bishop M.**
Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification.
Br J Haematol 2004; 127:3–11.
99. **Coiffier B, Altman A, Pui C, Younes A et Cairo S.**
Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence–Based Review.
J Clin Oncol. 2008; 27:2767–2778.

100. **Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, et al.**
A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy.
Leuk Lymphoma 2006; 47:877–83
101. **Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, Ortí G, Algarra L, Martínez J, Moscardó F, de la Rubia J, Jarque I, Sanz G, Sanz MA.**
Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model.
Haematologica. 2008 Jan; 93:(1)67–74.
102. **Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Van Den Berg H, Myint H.**
Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma 2003; 44:77–83.
103. **Hande KR, Garrow GC.**
Acute tumor lysis syndrome in patients with highgrade non-Hodgkin's lymphoma.
Am J Med 1993; 94:133–9.
104. **Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Ashley S, Pinkerton CR.**
Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (BALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the UKCCSG 9003 protocol.
Br J Cancer 1998; 77:2281–5.
105. **Seftel MD, Bruyere H, Copland M, Hogge DE, Horsman DE, Nantel SH, et al.**
Fulminant tumour lysis syndrome in acute myelogenous leukaemia with inv(16)(p13;q22).
Eur J Haematol 2002; 69:193–9.
106. **Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL.**
Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma.
Am J Med 1980; 68:486–91.
107. **Stapleton FB, Strother DR, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB.**
Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma.
Pediatrics 1988; 82:863–9.
108. **Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, et al.**
Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AMLBFM study group report.
Leukemia. 2012; 26(4):654–661.

109. **Masetti R , Rondelli R , Fagioli F , Mastronuzzi A , Pierani P , Togni M , et al.**
Infants with acute myeloid leukemia treated according to the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica 2002/01 protocol have an outcome comparable to that of older children.
Haematologica 2014; 99:e127-9.
110. **Botton S, Fenaux P, Quesnel B .**
Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes.
Réanimation 2002; 11:306-16.
111. **Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al.**
Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials.
Blood. 2010 Jul 22;116(3):354-65.
112. **Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al.**
Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study.
Blood. 2000 Dec 15;96(13):4075-83.
113. **Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al.**
Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood. 2002 Dec 15;100(13):4325-36.
114. **Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al.**
Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12.
J Clin Oncol. 2010; 28(16):2674-2681.
115. **Von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al.**
Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98.
J Clin Oncol. 2010; 28(16):2682-2689..
116. **BES Gibson, K Wheatley, IM Hann, RF Stevens, D Webb, RK Hills, SSN De Graaf and CJ Harrison, for the United Kingdom Childhood Leukaemia Working Party, and the Dutch Childhood Oncology Group.**
Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials.
Leukemia. 2005; 19, 2130-213.

117. **Venkatraman Radhakrishnan, Cherian Thampy, Prasanth Ganesan, Rejiv Rajendranath-Trivadi S. Ganesan, K. R. Rajalekshmy, Tenali Gnana Sagar.**
Acute Myeloid Leukemia in Children: Experience from Tertiary Cancer Centre in India.
Indian J Hematol Blood Transfus. July–Sept 2016; 32(3):257–261.

118. **Burns RA, Topoz I, Reynolds SL.**
Tumor lysis syndrome: risk factors, diagnosis, and management.
Pediatr Emerg Care. 2014 Aug;30(8):571–6.

119. **Molgaard–Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jónmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H, Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO).**
Early and treatment–related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984–2003.
Br J Haematol. 2010 Dec; 151(5):447–59.

120. **Inaba H, Gaur AH, Cao X, et al.**
Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia.
Cancer 120 (13): 1985–92, 2014.

121. **Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, et al.**
Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group.
Blood 121 (18): 3573–7, 2013.

122. **Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC, Pui CH, Razzouk BI, Rubnitz JE**
Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia.
Cancer. 2008 Jul 15; 113(2):376–82

123. **A Pession, R Rondelli, G Basso.**
Treatment and long–term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocols.
Leukemia (2005) 19, 2043–2053.

124. **U. Creutzig, M. Zimmermann, J. Ritter.**
Treatment strategies and long–term results in paediatric patients treated in four consecutive AML–BFM trials.
Leukemia (2005) 19, 2030–2042.

125. **Lee JH, Joo YD, Kim H, et al.**
A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia.
Blood. 2011 Oct 06;118(14):3832–41.
126. **Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, Alonzo TA, Hurwitz C, Raimondi SC, Hirsch B, Smith FO, Mathew P, Arceci RJ, Feusner J, Iannone R, Lavey RS, Meshinchi S, Gamis A.**
AAML03P1, a pilot study of the safety of Gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group.
Cancer. 2012 Feb 1; 118(3):761–9.
127. **Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al.**
Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial.
J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3360–8.
128. **Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al.**
Risk-stratified therapy and the intensive use of Cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.
J Clin Oncol. 2009 Aug 20;27(24):4007–13.
129. **Tomizawa D, Watanabe T, Hanada R, et al.**
Outcome of adolescent patients with acute myeloid leukemia treated with pediatric protocols.
Int J Hematol. 2015 Sep;102(3):318–26.
130. **Jonas Abrahamsson.**
NOPHO–DBH AML 2012 Protocol Research study for treatment of children and adolescents with acute myeloid leukaemia 0–18 years, 2013. Disponible sur : (https://www.skion.nl/workspace/uploads/NOPHO-DBH-AML-2012-Protocol_v2-1_17012013.pdf) (consulté le 01/02/2018).
131. **Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al.**
Addition of Gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials.
The lancet oncology. 2014 Aug;15(9):986–96.

132. **Parigger J, Zwaan CM, Reinhardt D, et al.**
Dose-related efficacy and toxicity of Gemtuzumab ozogamicin in pediatric acute myeloid leukemia.
Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(2):137–46.
133. **Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al.**
Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531.
J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3021–32.
134. **Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, Reiter A, Ritter J, Dworzak M, Sary J, Reinhardt D.**
Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98.
J Clin Oncol. 2006 Sep 20; 24(27):4499–506.
135. **WG. Woods, N. Koblinsky, JD. Buckley, et al.**
Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group.
Blood. 1996; 87:4979–4989.
136. **P. Ching-Hon, M. Schrappe, R. C. Ribeiro.**
Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia.
American society of hematology 2004.
137. **Moez Elloumi, Lamia Aissaoui, Mohamed Adnène Laatiri.**
Evaluation nationale des traitements des leucémies aiguës myéloïdes de l'enfant (M3 exclues).
La société Tunisienne d'Hématologie (*STH*), 2004
138. **Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique Casablanca.**
Les Leucémies Aigues Myéloblastiques de l'enfant : Evaluation du protocole AML6–96
139. **Rosemarie F, Christiane S, 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

140. **Kim Klein, Valérie de Haas & Gertjan J.L. Kaspers.**
Clinical challenges in de novo pediatric acute myeloid leukemia.
Expert Review of Anticancer Therapy. 2018;1428091.
141. **Pui CH, Howard SC.**
Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia.
The lancet oncology. 2008 Mar;9(3):257–68.
142. **Mouna CHAFAI.**
Bilan d'activité de l'unité de greffe de moelle osseuse du CHU Mohammed VI de Marrakech :2012–2015. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine sous la direction de L.Mahmal.
Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. 2017
143. **Chen AR, Alonzo TA, Woods WG, et al.**
Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation?– an American view.
British journal of haematology. 2002 Aug;118(2):378–84.
144. **Bleakley M, Lau L, Shaw PJ, et al.**
Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis.
Bone Marrow Transplant. 2002 May;29(10):843–52.
145. **Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ.**
A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia.
Blood. 2010;116:2205–2214.
146. **Creutzig U, Reinhardt D.**
Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation?–a European view.
British journal of haematology. 2002 Aug;118(2):365–77.
147. **Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, Kamble R, Copelan E, de LM, Gupta V, Keating A, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, Rizzieri DA, Schiller G, Schultz KR, Tallman MS, Weisdorf D.**
Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure.
Journal of Clinical Oncology. 2010;28:3730–3738.

148. **Koreth J., Schlenk R., Kopecky K.J., Honda S., Sierra J., Djulbegovic B.J. , et al.**
Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials JAMA 2009 ; 301 : 2349-2361 [cross-ref]
149. **Shenoy S, Smith FO.**
Hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies of myeloid origin. Bone Marrow Transplantation. 2008;41:141-148.
150. **James R Downing.**
Targeted therapy in leukemia.
Modern Pathology (2008) 21, S2-S7
151. **Stavropoulou V¹, Brault L, Schwaller J.**
Insights into molecular pathways for targeted therapeutics in acute leukemia.
Swiss Med Wkly. 2010;140:w13068
152. **S. Tallman MD.**
New agents for the treatment of acute myeloid leukemia. Best Practice & Research Clinical Haematology Volume 19, Issue 2, June 2006, P: 311-320
153. **N. Boissel.**
Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës.
Réanimation 15 (2006) 278-284
154. **Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al.**
Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia.
J Clin Oncol. 2015 Sep 20; 33(27):2949-62.
155. **University of Colorado Cancer Center.**
"Early deaths from childhood cancer up to 4 times more common than previously reported."
ScienceDaily, 2017.
Disponible sur : (www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170308084809.htm)
156. **Vardiman JW.**
The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms.
Chem Biol Interact . 2010 Mar 19;184(1-2):16-20.

157. Ben Salah N, El Borgi W, Chelbi A, Ben Lakhal F, Gouider E, Aounallah Skhiri H, et al.
Diagnostic de lignée dans les leucémies aiguës: Confrontation entre cytologie et immunophénotypage.
Pathol Biol. 2014;62(6):345-7.
158. Kadia TM, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, and Kantarjian HM.
Progress in acute myeloid leukemia.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 March ; 15(3):139-151.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

تقييم الإبيضاض الحاد بالأورمة النقوية عند الطفل بمصلحة أمراض الدم وأنكولوجيا الأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/02

من طرف

السيد مهدي رواح

المزداد في 03 أبريل 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الإبيضاض الحاد بالأورمة النقوية - الطفل - علم الأوبئة - علم الخلايا - الكيمياء الخلوية -
العلاج الكيميائي - شفاء كامل

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. صبيحي

أستاذ في طب الأطفال

ج. الحودزي

أستاذة في طب الأطفال

م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

ع. بورهوات

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيد

السيدة

السيد

السيدة