

UNIVERSITE MOHAMMED V – RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

ANNEE : 2017

THESE N°: 38

LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE  
CHEZ L'ENFANT

**(Expérience du service d'Hématologie et oncologie  
pédiatrique de Rabat)**

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 23 / 02 / 2017

PAR

M. HAMAMI AMINE

*Né le 22 septembre 1990 à Rabat*

Pour l'Obtention du doctorat en médecine

**MOTS CLES** : Leucémie myéloïde chronique – Enfant – Chromosome de Philadelphie –  
inhibiteurs de la tyrosine kinase.

**JURY :**

**Mr. M. KHATTAB**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. M. EL KABABRI**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme. L. HESSISSEN**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. A. KILI**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. M. EL KHORASSANI**

Professeur de Pédiatrie

**MEMBRES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَا نُرِيدُ بِالنَّاسِ  
عَذَابًا



صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

# Liste des enseignants





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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

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



Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - Directeur HMI Med V  
Urologie

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale



Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.  
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale



Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale



### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

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

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique



## Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

## Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia  
**Décembre 2007**  
 Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*  
**Mars 2009**  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir

Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie  
  
 Ophtalmologie



Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
  
 Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**  
**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam

Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie



### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie



### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

### **\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

### **\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie – chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie – chimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*

# Dédicaces



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

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

*Aussi, c'est tout simplement que*



*Je dédie cette thèse...*

À mes chers parents :

**Mme Fatiha Brarou et M. Mohamed Hamami**

*J'ai toujours attendu avec une grande impatience  
ce jour où de manière solennelle et devant  
l'ensemble de mes maîtres, confrères et amis  
Je vous témoignerai toute ma gratitude  
Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer  
la profondeur de mon amour et de mon estime  
et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices  
consentis avec dévouement pour mon éducation  
et mes longues années d'études.*

*Je serai votre dévoué pour tout le restant de  
mon existence et nulle déclaration  
ne m'allégerais de la lourde responsabilité  
dont je me sens investi à votre égard.*

*Ce travail et ce que je suis aujourd'hui  
sont le fruit de toutes les peines et tous les  
sacrifices que vous n'avez cessé de déployer.  
Qu'ALLAH le tout puissant, vous comble de santé,  
vous accorde une longue vie afin que je puisse  
vous combler à mon tour...*



**A mes chères sœurs :**  
**Ghizlane, Meryem, Zineb, Ikram**

*En témoignage des profonds liens fraternels  
qui nous unissent, je vous dédie ce travail.  
Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt  
que vous portez à ma vie, pour votre soutien,  
votre compréhension et vos encouragements.  
Je souhaite que vous trouviez dans ce texte,  
le témoignage de l'attachement, de l'amour  
et des sentiments les plus sincères et  
les plus affectueux que je porte pour vous.*

*Que dieu vous protège  
et vous réserve un bon avenir.*



**A mon cher frère : Hicham**

*Mon unique frère,  
Tu sais que l'amour fraternel  
que je porte pour toi est sans conditions.  
Merci pour ta précieuse attention  
et ton incontournable affabilité.  
Je te dédie ce travail en témoignage de  
ma profonde affection et mon attachement,  
en vous souhaitant beaucoup de bonheur,  
de santé et de réussite*



**A mes chères nièces :  
Julia, Rania et Inass**

*Je vous souhaite beaucoup d'amour,  
de bonheur, une belle vie.  
Je vous aime déjà très fort  
Et je serai toujours là pour vous...*

**A la mémoire de mes grands parents  
maternels et paternels :  
Ahmed, Aicha, Hassan, Yzza**

*Qu'Allah ait vos âmes et vous accueille dans son  
paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde.*

**A toute ma grande famille  
Beaux frères: Sayf Islam, Samir  
Belle sœur: Fatima zahra**

**Oncles: Mohamed, Mustapha, Belaid, Abdenabi...  
Tantes: Fatouma, Khadija, Fatna, Fatiha, Mbarka...  
Cousins et cousines**

*Il me serait difficile de tous vous citer.  
Puisse ce travail être la preuve de mon estime.*

**A mes chers ami(e)s :**

**Faiçal T. , Oum kaltoum H. , Tariq H. , Hamza B.,  
Zineb K. , Samia S. , Zahir D. , Hind H.  
Rehab H. , Sarah O. , Karim L. , Oussama K. ,  
Mohamed D. , Abdelilah Q. , Iliasse B. , Ilyass A. ,  
Sara T. , Najoua A., soumaya B., walid C. ....**

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour  
vous exprimer mon affection et mes pensées,  
vous êtes pour moi des frères, sœurs et  
amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit  
les souvenirs et tous les moments  
que nous avons passé ensemble,  
je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de bonheur et de réussite*

**A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer :**

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage de  
mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

# Remerciements

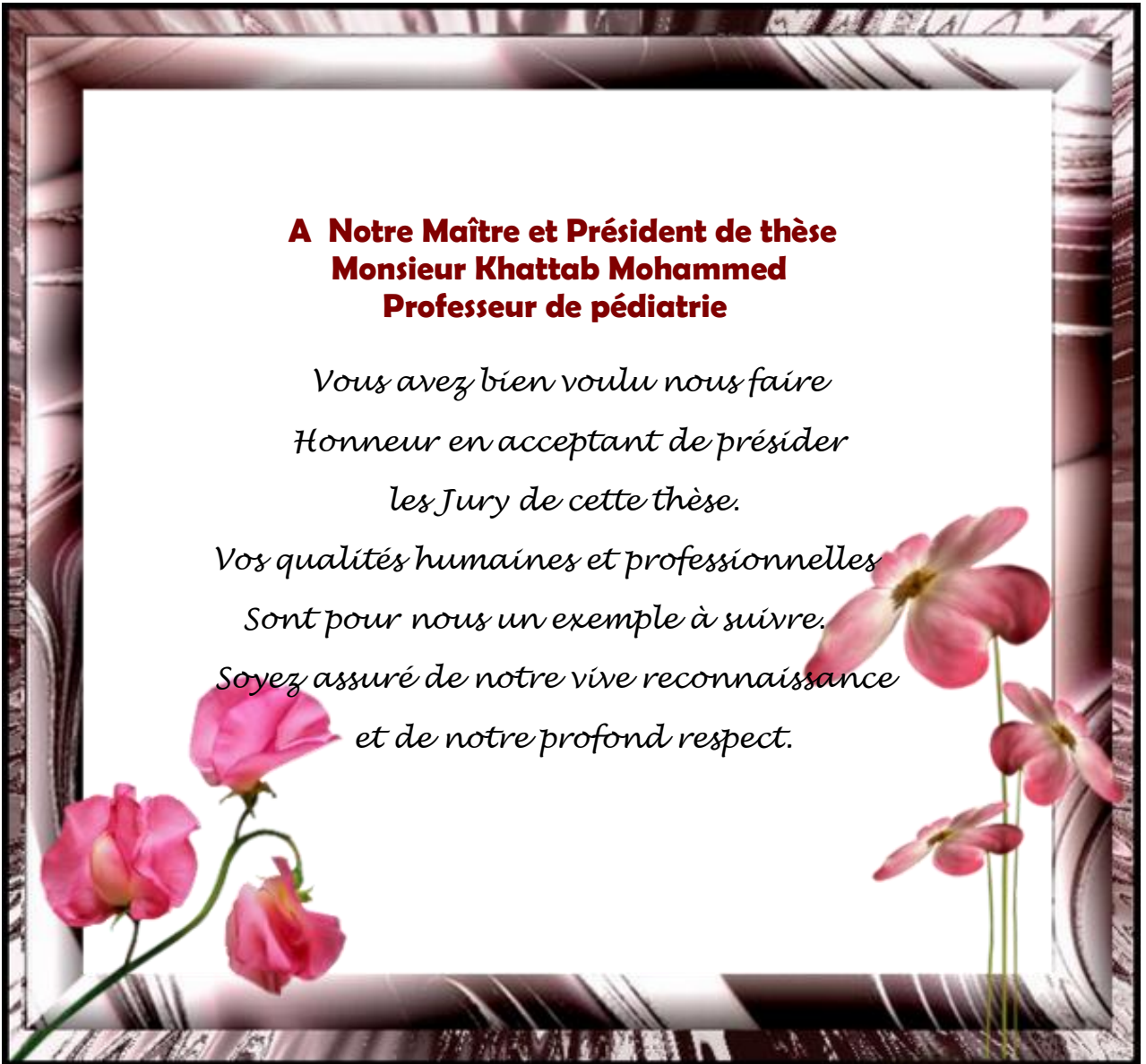


**A Notre Maître et Président de thèse  
Monsieur Khattab Mohammed  
Professeur de pédiatrie**

*Vous avez bien voulu nous faire  
Honneur en acceptant de présider  
les Jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles  
Sont pour nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance  
et de notre profond respect.*



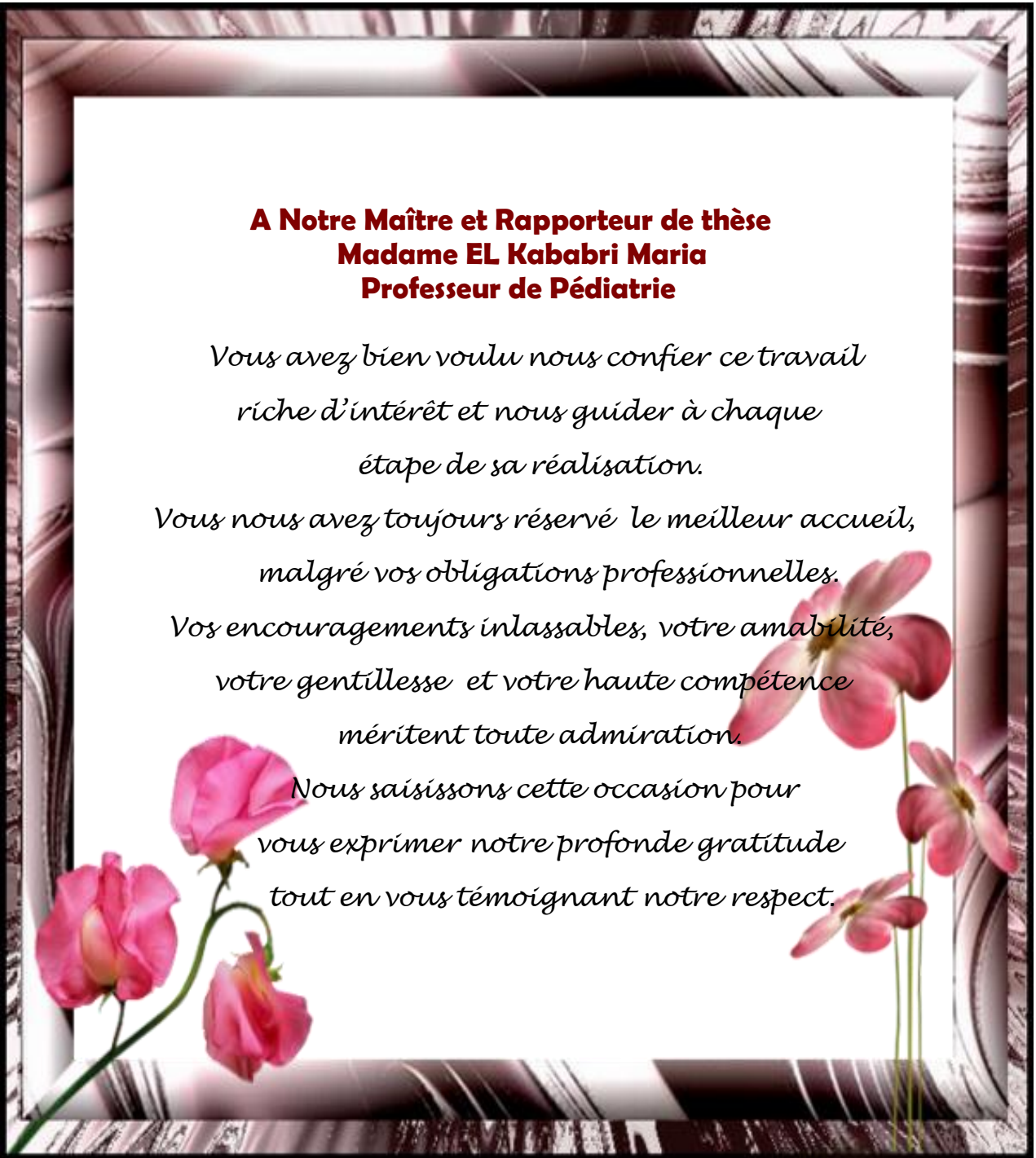
**A Notre Maître et Rapporteur de thèse  
Madame EL Kababri Maria  
Professeur de Pédiatrie**

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail  
riche d'intérêt et nous guider à chaque  
étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,  
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,  
votre gentillesse et votre haute compétence  
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour  
vous exprimer notre profonde gratitude  
tout en vous témoignant notre respect.*



**A Notre Maître et Juge de thèse  
Madame Kili Amina  
Professeur de pédiatrie**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que  
vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

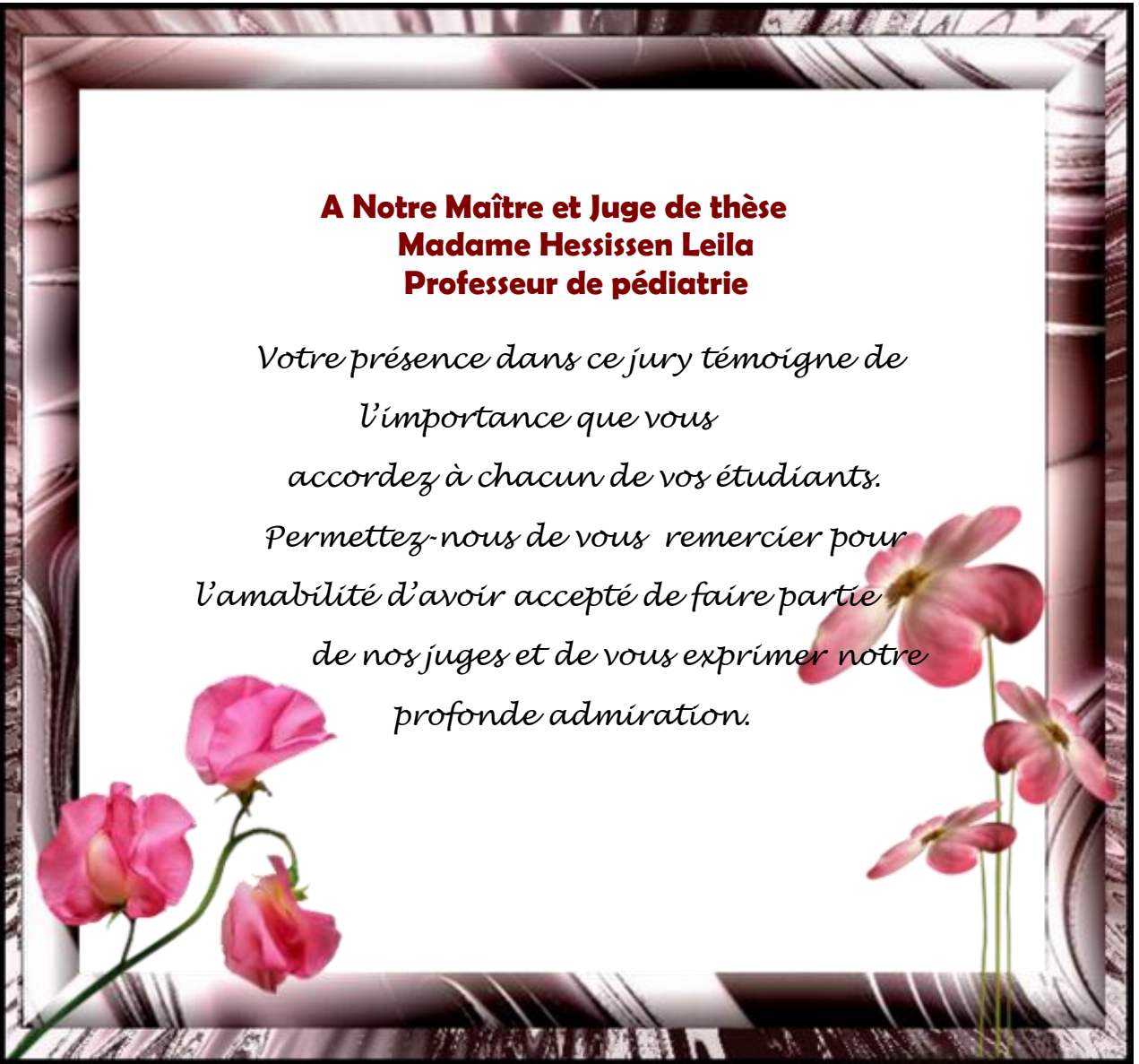
*Nous portons une grande considération  
pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître,  
l'expression de notre profond respect  
et de notre sincère reconnaissance.*



**A Notre Maître et Juge de thèse  
Madame Hessissen Leila  
Professeur de pédiatrie**

*Votre présence dans ce jury témoigne de  
l'importance que vous  
accordez à chacun de vos étudiants.  
Permettez-nous de vous remercier pour  
l'amabilité d'avoir accepté de faire partie  
de nos juges et de vous exprimer notre  
profonde admiration.*



**A Notre Maître et Juge de thèse  
Monsieur El Khorassani Mohamed  
Professeur de pédiatrie**

*C'est pour nous un grand honneur que vous  
acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre  
compétence professionnelle seront pour nous  
un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail,  
le témoignage de notre grand respect.*



# **sommaire**



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Matériel et méthodes</b> .....	4
I.    Cadre et période d'étude.....	5
II.   Critères d'inclusion et d'exclusion.....	5
III.  Variables étudiées.....	5
IV.  Recueil et analyse des données.....	6
<b>Résultats</b> .....	7
I.    Patients inclus.....	8
II.   Difficultés et limites de l'étude.....	8
III.  Données épidémiologiques.....	9
1.  Fréquence.....	9
2.  Age.....	10
3.  Sexe.....	11
4.  Niveau socioéconomique.....	11
5.  Répartition géographique.....	12
IV.  Présentation clinique.....	13
1.  Délai de consultation.....	13
2.  Syndrome tumoral.....	13
3.  Syndrome anémique.....	13
4.  Syndrome infectieux.....	14
5.  Syndrome hémorragique.....	14
6.  Altération de l'état général.....	14
7.  Autres signes cliniques.....	14

V.	Présentation biologique.....	17
1.	Numération formule sanguine.....	17
2.	Myélogramme.....	19
3.	Caryotype.....	19
4.	Biologie moléculaire.....	20
5.	Syndrome de lyse tumorale.....	20
VI.	Statut de la maladie au diagnostic.....	22
1.	Phase de la maladie.....	22
2.	Evaluation pronostique.....	22
VII.	Prise en charge thérapeutique.....	23
1.	Moyens thérapeutiques.....	23
2.	Parcours thérapeutiques.....	24
VIII.	Evolution.....	28
1.	Evolution globale.....	28
2.	Complications.....	31
	<b>Discussion :</b> .....	34
I.	Historique.....	35
II.	Physiopathologie.....	36
III.	Epidémiologie.....	39
1.	Fréquence.....	39
2.	Age.....	40
3.	Sexe.....	41
4.	Répartition géographique.....	42
5.	Facteurs étiologiques.....	42
IV.	Clinique.....	43

V.	Biologie.....	45
1.	Numération formule sanguine.....	45
2.	Myélogramme.....	48
3.	Examens cytogénétiques.....	49
4.	Biologie moléculaire.....	51
5.	Autres :.....	52
VI.	Diagnostic différentiel.....	53
VII.	Evolution- pronostic.....	55
1.	Evolution.....	55
2.	Complications.....	56
3.	Facteurs de pronostic.....	57
VIII.	Prise en charge thérapeutique.....	59
1.	Objectifs thérapeutiques.....	59
2.	Moyens thérapeutiques.....	62
2-1)	Chimiothérapie conventionnelle.....	62
2-2)	Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques.....	66
2-3)	Inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	67
2-4)	Traitements adjuvants.....	73
3.	Indications .....	73
	<b>Conclusion</b> .....	79
	<b>Résumé</b> .....	81
	<b>Annexes</b> .....	85
	<b>Bibliographie</b> .....	89

# Liste des illustrations



# Liste des abréviations

- **6-MP** : 6-Mercaptopurine
- **ABL** : Abelson
- **ACC** : anomalies cytogénétiques clonales
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **ADP** : Adénopathie
- **ARN** : acide ribonucléique
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **BCR** : Breakpoint Cluster Region
- **CNOPS** : Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
- **CSH** : cellules souches hématopoïétiques
- **ELN** : European Leukemia Net
- **FAR** : Forces armées royales
- **FISH** : hybridation in situ en immunofluorescence
- **GB** : globules blancs
- **Hb** : hémoglobine
- **HER** : hôpital d'enfants de Rabat
- **HMG** : hépatomégalie
- **IFN** : interféron
- **ITK** : inhibiteur de la tyrosine kinase
- **LAL** : leucémie aigue lymphoblastique
- **LAM** : leucémie aigue myéloblastique
- **LDH** : lactate déshydrogénase
- **LMC** : leucémie myéloïde chronique

- **LMMCJ** : leucémie myélo-monocytaire chronique juvénile
- **NFS** : numération formule sanguine
- **OMS (WHO)** : organisation mondiale de la santé
- **PCR** : polymerase chain reaction
- **PEC** : prise en charge
- **Phi** : chromosome Philadelphie
- **PNB** : polynucléaires basophiles.
- **PNE** : polynucléaires éosinophiles.
- **PNN** : polynucléaires neutrophiles.
- **PQT** : plaquettes
- **RAMED** : Régime d'assistance médicale
- **RCyC** : réponse cytogénétique complète
- **RCyP** : réponse cytogénétique partielle
- **RCym** : réponse cytogénétique mineure
- **RHC** : réponse hématologique complète
- **RMoC** : réponse moléculaire complète
- **RMoM** : réponse moléculaire majeure
- **RT-PCR** : reverse transcriptase chaine polymerase réaction
- **SHOP** : service d'hématologie et oncologie pédiatrique
- **SMG** : splénomégalie
- **SMP** : syndrome myéloprolifératif
- **VIC** : VP16 - Idarubicine - Cytarabine.

# Liste des figures

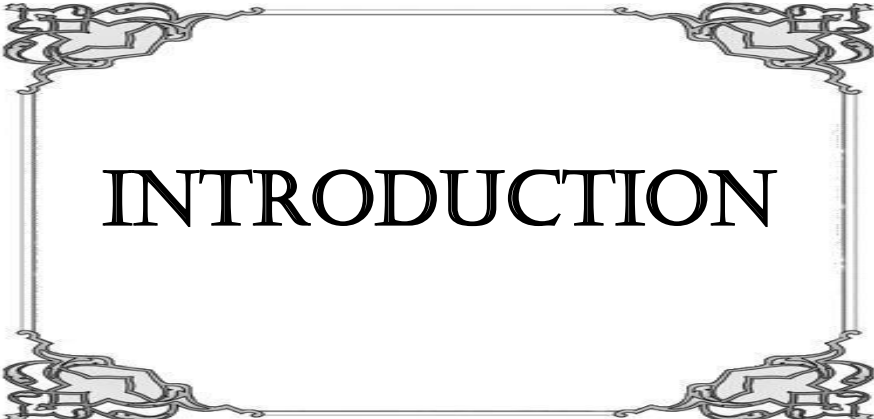
---

<b>Figure 1</b> : Fréquence annuelle des LMC de l'enfant au SHOP.....	9
<b>Figure 2</b> : Répartition des patients en fonction du sexe.....	11
<b>Figure 3</b> : Répartition des patients en fonction de la région d'origine.....	12
<b>Figure 4</b> : Principaux signes révélateurs de la LMC chez l'enfant.....	15
<b>Figure 5</b> : Taux de GB dans notre série de patients.....	17
<b>Figure 6</b> : Taux d'hémoglobine dans notre série de patients.....	18
<b>Figure 7</b> : Taux de plaquettes dans notre série de patients.....	18
<b>Figure 8</b> : Caryotype d'un enfant de notre série.....	19
<b>Figure 9</b> : Pourcentage des caryotypes avec chromosome Phi+.....	20
<b>Figure 10</b> : Répartition des patients selon la phase évolutive initiale.....	22
<b>Figure 11</b> : Répartition des patients selon le score de Sokal.....	23
<b>Figure 12</b> : Répartition des causes de décès.....	29
<b>Figure 13</b> : Evolution globale de nos patients.....	30
<b>Figure 14</b> : Résumé de l'évolution globale des enfants de notre série.....	33
<b>Figure 15</b> : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la LMC.....	35
<b>Figure 16</b> : t(9,22) responsable de la formation du chromosome Phi.....	37
<b>Figure 17</b> : Gène BCR/ABL et différentes fusions BCR-ABL.....	37
<b>Figure 18</b> : Voies de signalisation conduisant à la leucémogénèse.....	39
<b>Figure 19</b> : Frottis sanguin : LMC en phase chronique.....	46
<b>Figure 20</b> : Myélogramme : LMC en phase chronique.....	48
<b>Figure 21</b> : Caryotype médullaire montrant le chromosome Philadelphie...	50
<b>Figure 22</b> : Corrélation entre nombre de cellules leucémiques et BCR-ABL..	60
<b>Figure 23</b> : Examens biologiques de surveillance des patients traités par ITK	61
<b>Figure 24</b> : Mécanisme d'action de l'Imatinib.....	67

<b><u>Figure 25</u></b> : Principaux mécanismes de résistance à l’Imatinib.....	70
<b><u>Figure 26</u></b> : Algorithme pour la PEC de la LMC en phase chronique.....	74
<b><u>Figure 27</u></b> : Algorithme pour la PEC de la LMC en phase accélérée.....	75
<b><u>Figure 28</u></b> : Algorithme pour la PEC de la LMC en phase blastique.....	76

## Liste des tableaux

<b><u>Tableau I</u></b> : Fréquence des LMC par rapport au total des leucémies du service	10
<b><u>Tableau II</u></b> : Fréquence des LMC en fonction des tranches d'âge.....	10
<b><u>Tableau III</u></b> : Répartition des malades en fonction du type de PEC.....	11
<b><u>Tableau IV</u></b> : Répartition des patients en fonction du délai de consultation..	13
<b><u>Tableau V</u></b> : Fréquence des signes retrouvés dans la LMC de notre série....	15
<b><u>Tableau VI</u></b> : Récapitulatif des motifs de consultation.....	16
<b><u>Tableau VII</u></b> : Tableau récapitulatif du bilan biologique.....	21
<b><u>Tableau VIII</u></b> : Moyens thérapeutiques utilisés au SHOP.....	24
<b><u>Tableau IX</u></b> : Traitement initial des patients.....	25
<b><u>Tableau X</u></b> : Durée et réponse au traitement initial.....	26
<b><u>Tableau XI</u></b> : Durée et réponse du 2 <sup>ème</sup> traitement.....	27
<b><u>Tableau XII</u></b> : Durée et réponse du 3 <sup>ème</sup> traitement.....	27
<b><u>Tableau XIII</u></b> : Durée et réponse du 4 <sup>ème</sup> traitement.....	28
<b><u>Tableau IX</u></b> : Récapitulatif de l'évolution.....	32
<b><u>Tableau X</u></b> : Fréquence de la LMC dans la littérature .....	40
<b><u>Tableau XI</u></b> : Age et sexe des enfants atteints de LMC dans la littérature...	41
<b><u>Tableau XII</u></b> : Données cliniques de la littérature.....	44
<b><u>Tableau XIII</u></b> : Données de l'hémogramme dans la littérature.....	47
<b><u>Tableau XIV</u></b> : Données de la cytogénétique dans la littérature.....	49
<b><u>Tableau XV</u></b> : Les phases accélérée et blastique selon l'OMS et l'ELN.....	55
<b><u>Tableau XVI</u></b> : Critères de réponses au traitement.....	59
<b><u>Tableau XVII</u></b> : Définition des réponses au traitement par ITK.....	61
<b><u>Tableau XVIII</u></b> : Prix des ITK disponibles au Maroc.....	71
<b><u>Tableau XIX</u></b> : Questions et problèmes non résolus dans la LMC de l'enfant..	78



**INTRODUCTION**

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif dû à une prolifération myéloïde monoclonale sans blocage de maturation, prédominant sur la lignée granuleuse. Il s'agit de la première pathologie directement corrélée à une anomalie cytogénétique acquise clonale. [1]

Cette anomalie a été mise en évidence dès 1960 sous la forme d'un chromosome anormal appelé le chromosome de Philadelphie, qui se produit par translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22.

La LMC de l'enfant et de l'adolescent est peu fréquente et représente moins de 3% des leucémies dans ce groupe d'âge. [2]

Elle constitue un des modèles d'étude privilégiés de la leucémogénèse, surtout chez l'adulte.

La maladie évolue classiquement en trois phases successives au cours desquelles le clone malin perd progressivement sa capacité de différenciation : chronique, accélérée et blastique. [3]

En raison d'un manque d'études cliniques robustes, la gestion de la LMC chez l'enfant, n'est pas standardisée et suit souvent les recommandations suggérées pour l'adulte.

L'évolution qu'a reconnue la physiopathologie, a influencé la prise en charge des patients, ainsi de nouvelles thérapeutiques ont vu le jour, notamment la thérapie ciblée, ce qui a amélioré le pronostic.


Cependant, dans les pays en voie de développement, les moyens diagnostiques, thérapeutiques et de suivi de la LMC restent limités. Ainsi, l'évolution de la prise en charge de la LMC n'a pas connu la même chronologie que dans les pays développés.

L'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) a offert la possibilité d'un traitement potentiellement curatif par voie orale, traitement dont la limite essentielle est la difficulté d'accès en raison de son coût.

À travers cette étude, nous rapportons l'expérience du service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de Rabat, sur les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de la LMC de l'enfant au Maroc.

Pour y parvenir, nous retiendrons les objectifs spécifiques suivants :

1. Identifier les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée.
2. Décrire le profil clinique et biologique des patients à l'inclusion.
3. Evaluer la réponse thérapeutique (traitement et suivi thérapeutique).
4. Analyser les difficultés de la prise en charge.



**MATÉRIEL ET  
MÉTHODES**

## **I. Cadre et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, réalisée sur une période de 10 ans, allant du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2015, concernant 20 cas suivis pour prise en charge de LMC dont les données sont colligées à partir des registres du service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP), à l'hôpital d'enfant de Rabat (HER).

## **II. Critères d'inclusion et d'exclusion:**

- Sont inclus dans notre étude, tous les patients suivis au SHOP pour leucémie myéloïde chronique (LMC), âgés de moins de 18 ans, et dont le diagnostic est retenu par les moyens disponibles notamment les données cliniques (splénomégalie...) et hématologiques (hyperleucocytose, présence de myélémie, hyperplasie de la lignée granuleuse) avec ou sans cytogénétique, et quelque soit la phase de la maladie.
- Sont exclus de l'étude, les patients vus en consultation et transférés à d'autres services dès le diagnostic, et les patients dont le dossier médical est inexploitable ou non trouvé, ainsi que les patients porteurs de leucémie myélomonocytaire chronique juvénile (LMMCJ).

## **III. Variables étudiées :**

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexes), qui rapporte les données de l'interrogatoire, l'examen clinique, les données biologiques, la thérapeutique ainsi que l'évolution.

### **1. Données épidémiologiques :**

- Age, Sexe.
- Niveau socio-économique.
- Origine géographique.

## **2. Données cliniques :**

- Délai de consultation
- Syndrome tumoral : splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies
- Syndrome anémique : asthénie, pâleur....
- Syndrome infectieux : fièvre...
- Syndrome hémorragique : ecchymoses, épistaxis, gingivorragie...
- AEG : amaigrissement, anorexie,....
- Autres : douleur abdominale, arthralgies,...

## **3. Données biologiques :**

- NFS-Frottis
- Myélogramme
- Caryotype : chromosome Philadelphie
- RT-PCR : bcr-abl
- Autres : LDH, uricémie...

## **4. Prise en charge thérapeutique.**

## **5. Evolution :**

- Etat à la date des dernières nouvelles : dossier, contact téléphonique des patients.
- Réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire
- Complications

## **IV. Recueil et analyse des données :**

Les données ont été recueillies et analysées sur EXCEL

Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et déterminé les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.



# RÉSULTATS

## **I. Patients inclus :**

- Durant cette période de 10 ans, allant du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2015, nous avons colligé 31 cas de leucémie chronique dont :
  - 6 diagnostiqués comme leucémie myéломocytaire chronique juvénile (LMMCJ).
  - 2 dossiers perdus et donc non exploitables.
  - 3 transférés initialement à d'autres formations : public ou privé.
- Ainsi au total, 20 patients ont pu être étudiés dans les différents aspects clinique, biologique, thérapeutique et évolutif durant la période de l'étude.

## **II. Difficultés et limites de l'étude :**

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient :

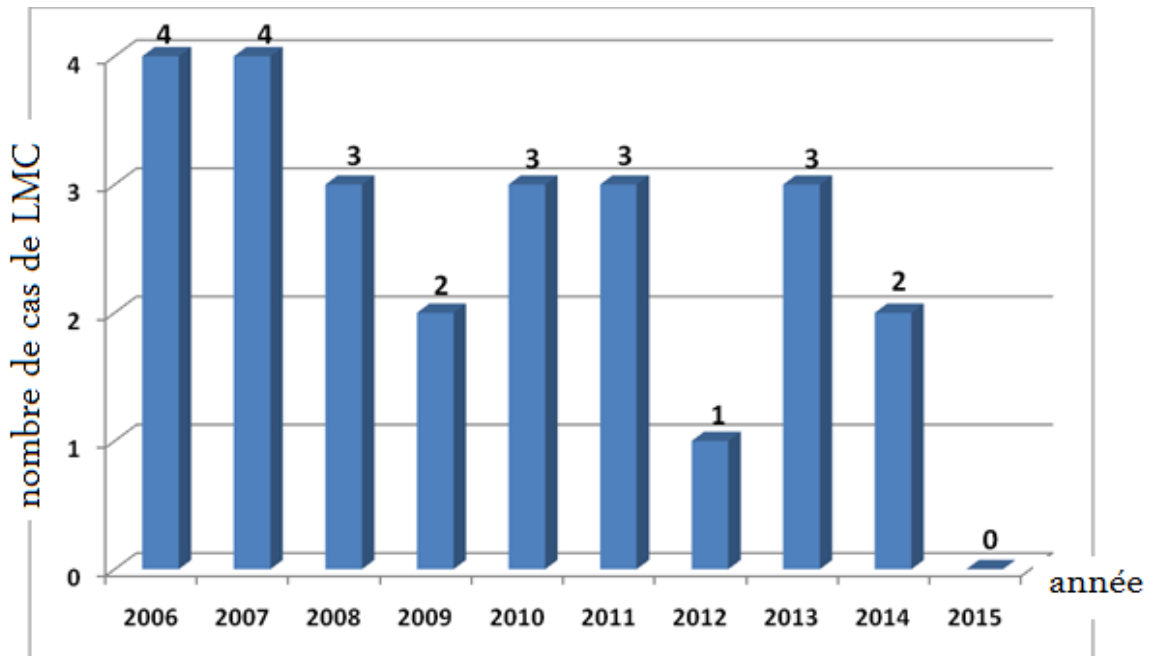
- ✓ liées à l'exploitation des dossiers :
  - Certains bilans non réalisés pour certains patients par défaut de moyens : caryotype, biologie moléculaire....
  - Arrêt du traitement en cours par défaut de moyens
  - Manque de données sur l'évolution pour l'une des raisons : patients qui ne se présentent pas périodiquement à la consultation, patients perdus de vue, réponses cytogénétiques et moléculaires non faites....
- ✓ liées à la rareté d'études cliniques et articles sur la LMC de l'enfant, d'où l'adoption de certains critères et recommandations pour adulte.

### III. Données épidémiologiques :

#### 1. Fréquence :

- Au cours de la période d'étude, sur 3081 nouveaux cas enregistrés, 25 cas de LMC ont été colligés au sein du service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de Rabat, soit 0,81 % du total des patients du service, ce qui correspond à un cas de LMC pour 123 patients.

Le nombre d'enfants diagnostiqués annuellement pour LMC oscille entre 2 et 4 cas à l'exception de l'année 2015 où aucun cas de LMC n'a été enregistré.



**Figure 1** : fréquence annuelle des LMC de l'enfant au SHOP

- Au cours de cette même période, le SHOP a pris en charge 873 Cas de leucémies (tout type confondus), la LMC reste une pathologie rare et sa fréquence annuelle parmi l'ensemble des leucémies varie entre 1 et 4 %, avec une fréquence moyenne de 2,86 % pendant cette période d'étude.

**Tableau I** : fréquence de la LMC par rapport au total des leucémies

Année	LMC	Total des leucémies	Pourcentage des LMC Parmi les leucémies
2006	4	102	3,92 %
2007	4	91	4,4 %
2008	3	74	4,05 %
2009	2	89	2,24 %
2010	3	94	3,19 %
2011	3	98	3,06 %
2012	1	93	1,07 %
2013	3	73	4,11 %
2014	2	75	2,66 %
2015	0	84	0 %
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>873</b>	<b>2,86 %</b>

**2. Age :**

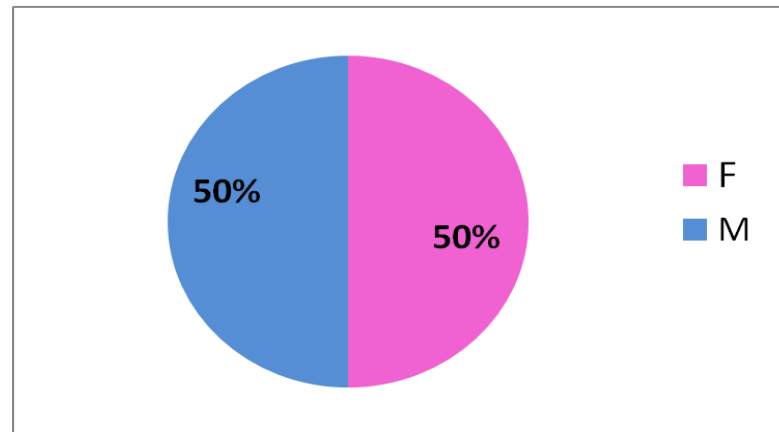
- L'âge de nos patients au moment du diagnostic, se situe entre 2 et 15 ans, avec un âge médian de 11 ans.
- 11 patients sur 20 avaient plus de 10 ans, soit 55 % des cas.

**Tableau II** : fréquence des LMC en fonction des tranches d'âge

Age	Nombre	Fréquence
Moins de 5 ans	2	10 %
De 5 à 10 ans	7	35 %
Plus de 10 ans	11	55 %

### 3. Sexe :

Parmi les 20 enfants atteints de LMC, 10 sont de sexe féminin et 10 de sexe masculin. Soit un sex-ratio (garçon / fille) de 1.



**Figure 2** : répartition des patients en fonction du sexe

### 4. Niveau socioéconomique et couverture médicale:

Pour des considérations d'ordre épidémiologique, le milieu social représente un facteur important à analyser. Dans notre étude, on note une nette prédominance des enfants issus des familles de bas niveau socio-économique avec un pourcentage de 70 %, contre 30 % issus des familles de moyen niveau socio-économique

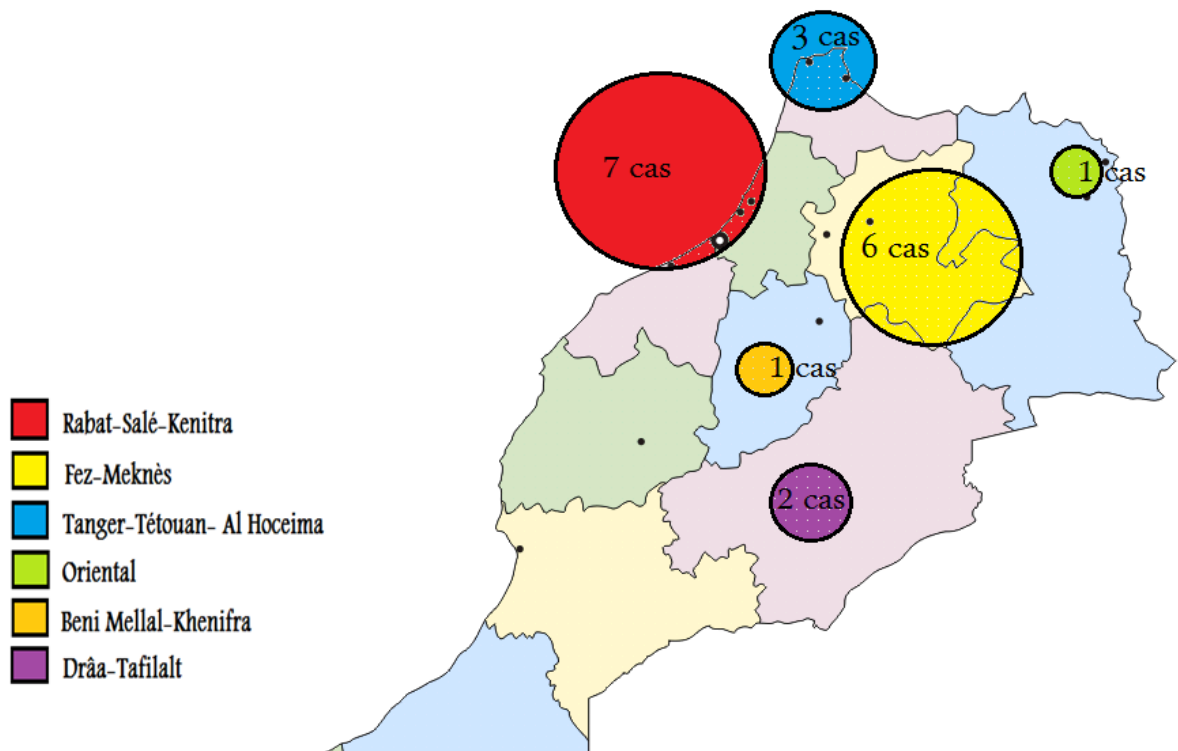
Tous les patients avaient une couverture médicale : 11 Indigents, 4 RAMED, 4 CNOPS, et 1 FAR.

**Tableau III** : répartition des malades en fonction du type de PEC

Type de PEC	Fréquence (nb de cas)
Indigence	11
RAMED	4
CNOPS	4
FAR	1

## 5. Répartition géographique :

- Dans notre série, il y a une prédominance des enfants issus du milieu urbain avec un pourcentage de 65 % des cas contre 35 % des cas issus du milieu rural.
- Selon les régions, les enfants viennent de 6 régions du Maroc :
  - ✓ Rabat-Salé-Kenitra : 7 cas
  - ✓ Fez-Meknès : 6 cas
  - ✓ Tanger-Tétouan-Al Hoceima : 3 cas
  - ✓ Draa- Tafilalt : 2 cas
  - ✓ Oriental : 1 cas
  - ✓ Béni Mellal-Khenifra : 1 cas
- Seuls 6 patients habitaient à Rabat ou proche de Rabat (< 100 km) soit 30 % des cas. Le reste des patients habitait à plus de 150 km de Rabat



**Figure 3** : répartition des patients en fonction de la région d'origine

## IV. Présentation clinique :

### 1. Durée d'évolution des symptômes :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des manifestations cliniques et la première consultation a varié entre 14 jours et 8 mois, avec un délai moyen de 78 jours.

**Tableau IV** : répartition des patients en fonction du délai de consultation

Délai de consultation	Nombre d'enfants	Pourcentage
≤ 30 jours	9	45 %
Entre 1 et 3 mois	6	30 %
Plus de 3 mois	5	25 %

### 2. Syndrome tumoral : 3 signes révélateurs de la LMC :

- **Splénomégalie** : dans notre série, la SMG a été retrouvée chez 19 enfants au moment du diagnostic, soit 95 % des cas.

La taille médiane était de 18 cm sous le rebord costal avec des extrêmes allant d'une rate non palpable jusqu'à 25 cm. 75 % des patients avaient un débord splénique > 10 cm.

- **Hépatomégalie** : souvent modérée, elle a été retrouvée chez 8 patients soit 40 % des cas.
- **Adénopathies** : surtout inguinales et cervicales, de petite taille (< 2 cm), mobiles et non douloureuses, beaucoup plus rare comme signe révélateur et n'est retrouvée que chez 5 enfants, soit 25 % des cas.

### 3. Syndrome anémique :

Essentiellement la pâleur cutanéomuqueuse qui est assez fréquente dans notre série de cas, et présente chez 15 enfants, soit 75 % des cas.

**4. Syndrome infectieux :**

Une fièvre souvent modérée, présente chez 15 enfants au moment du diagnostic, soit 75 % des cas.

**5. Syndrome hémorragique :**

Sous forme d'ecchymoses ou d'épistaxis, peu fréquent et retrouvé chez 4 patients, soit 20 %.

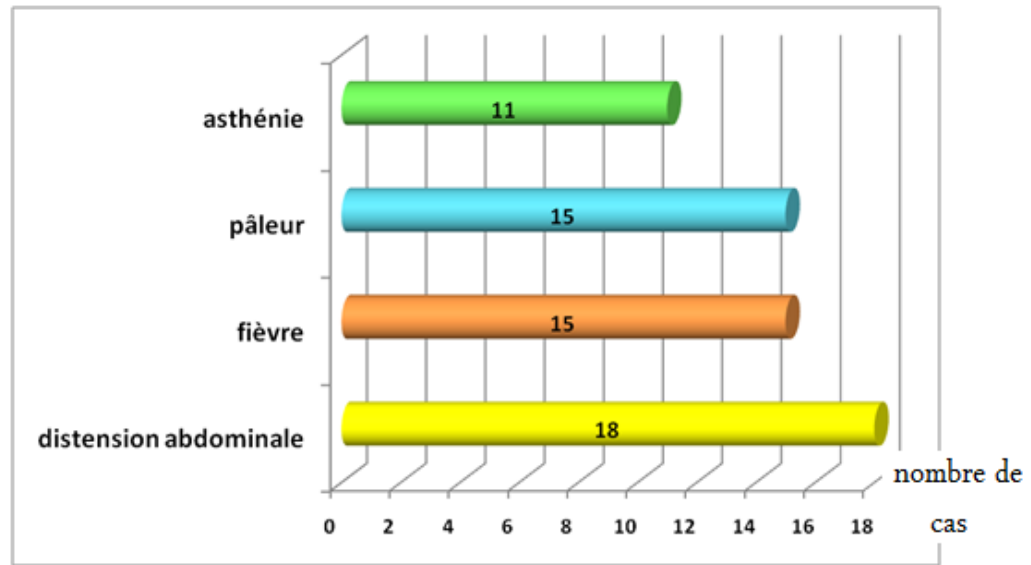
**6. Altération de l'état général :**

2 signes entrant dans ce cadre, faisaient partie des motifs de consultation et donc révélateurs de LMC :

- **Amaigrissement** : non chiffré, il a été noté chez 6 patients, soit 30 % des cas.
- **Asthénie** : due en partie à l'anémie, elle est fréquente et a été rapportée par 11 enfants, soit 55 % des cas.

**7. Autres signes cliniques :**

- **Douleurs abdominales** : épigastriques, sans irradiation, rapportées par 9 enfants soit 45 % des cas.
- **Arthralgies** : des grosses articulations surtout du genou, rapportées par 5 enfants soit 25 % des cas.
- **Signes de leucostase** : 2 enfants présentaient des céphalées pouvant évoquer un syndrome de leucostase.



**Figure 4** : les principaux signes révélateurs de la LMC chez l'enfant.

**Tableau V** : fréquence des signes cliniques de la LMC dans notre série.

Signes	Nombre de cas Total	Pourcentage %
Fièvre	15	75 %
Pâleur	15	75 %
Asthénie	11	55 %
Amaigrissement	6	30 %
Distension abdominale	18	90 %
Douleurs abdominales	9	45 %
Syndrome hémorragique	4	20 %
Arthralgies	5	25 %
Céphalées	2	10 %
Troubles visuels	0	0 %
Signes auditifs	0	0 %
Adénopathies	5	25 %
Hépatomégalie	8	40 %
Splénomégalie	19	95 %

**Tableau VI** : récapitulatif des motifs de consultation.

<b>Cas</b>	<b>Année de Diagnostic</b>	<b>Délai de Consultation</b>	<b>Motif de consultation</b>
<b>N°1</b>	2006	8 mois	fièvre + asthénie + pâleur
<b>N°2</b>	2006	2 mois	Distension et douleur abdominale + fièvre + asthénie + pâleur + épistaxis + amaigrissement
<b>N°3</b>	2006	3 mois	Distension et douleur abdominale + fièvre + asthénie + pâleur + arthralgies + amaigrissement
<b>N°4</b>	2007	21 j	Distension abdominale + Fièvre + Pâleur + arthralgies
<b>N°5</b>	2007	2 mois	Distension abdominale + Fièvre + asthénie + arthralgies
<b>N°6</b>	2007	2 mois	Distension abdominale + Fièvre + asthénie + céphalées
<b>N°7</b>	2008	6 mois	Distension abdominale + Fièvre + asthénie + pâleur
<b>N°8</b>	2008	14 jours	Distension et douleur abdominale + fièvre + pâleur + amaigrissement
<b>N°9</b>	2009	15 jours	pâleur + ecchymoses
<b>N°10</b>	2009	30 jours	Distension abdominale + gêne respiratoire + fièvre + pâleur + amaigrissement + Coma
<b>N°11</b>	2010	5 mois	Distension et douleur abdominale + asthénie + pâleur
<b>N°12</b>	2010	30 jours	Distension et douleur abdominale + pâleur
<b>N°13</b>	2011	6 mois	Distension abdominale + fièvre
<b>N°14</b>	2011	3 mois	Distension abdominale + fièvre + arthralgies
<b>N°15</b>	2012	30 jours	Distension abdominale + pâleur + céphalées
<b>N°16</b>	2013	2 mois	Distension et douleur abdominale + Fièvre + pâleur + arthralgies
<b>N°17</b>	2013	30 jours	Distension et douleur abdominale + Fièvre + asthénie + pâleur + amaigrissement
<b>N°18</b>	2013	3 mois	Distension abdominale+ Fièvre + asthénie + pâleur + aménorrhée
<b>N°19</b>	2014	20 jours	Distension et douleur abdominale +fièvre+ pâleur
<b>N°20</b>	2014	5 mois	Distension et douleur abdominale + asthénie + amaigrissement

## V. Présentation biologique :

### 1. Numération formule sanguine :

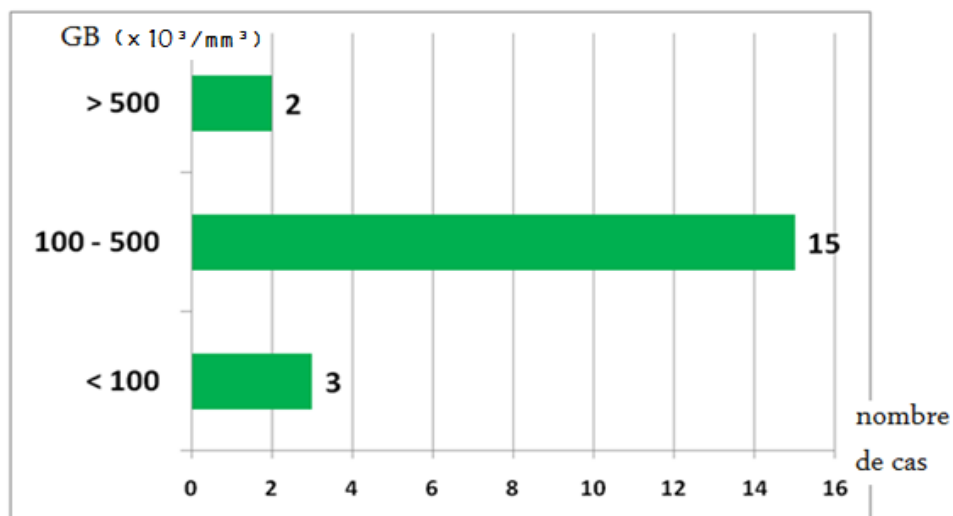
C'est un examen essentiel, car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic, il a été réalisé chez tous les patients.

- Le taux médian de globules blancs était de  $323\ 500/\text{mm}^3$  avec des extrêmes allant de  $52\ 130/\text{mm}^3$  à  $641\ 000/\text{mm}^3$ .

17 patients sur 20 (soit 85 % des cas) avaient un taux de globules blancs supérieur à  $100\ 000/\text{mm}^3$  au diagnostic.

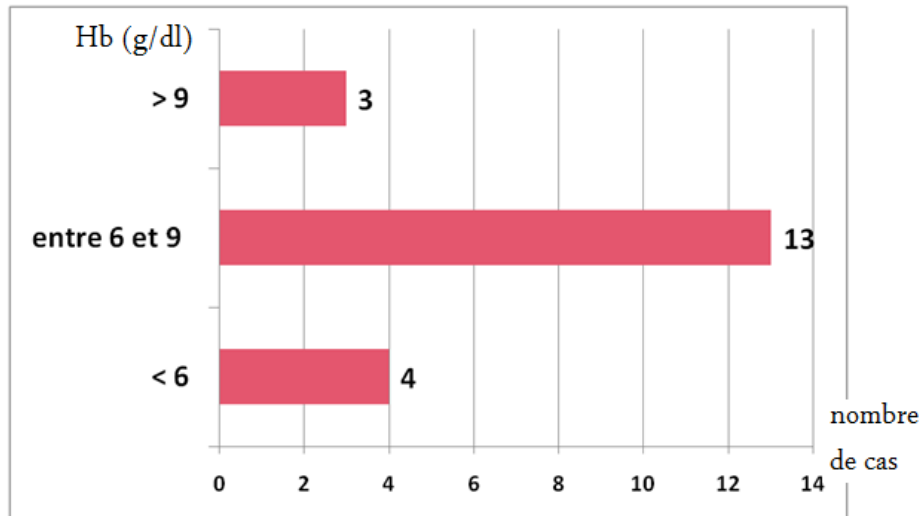
Cette hyperleucocytose est faite essentiellement d'une majorité d'éléments appartenant à la lignée granuleuse notamment des PNN avec un pourcentage allant de 20 à 80 % (taux médian = 38 %), et d'une importante myélémie faite de métamyélocytes et de myélocytes, avec peu de promyélocytes, le pourcentage de cette myélémie est très variable entre 11 et 74 % (Taux médian = 42 %).

Le taux de blastes périphériques est inférieur à 6 % chez 16 enfants soit 80 % des cas (Taux médian = 4 %).



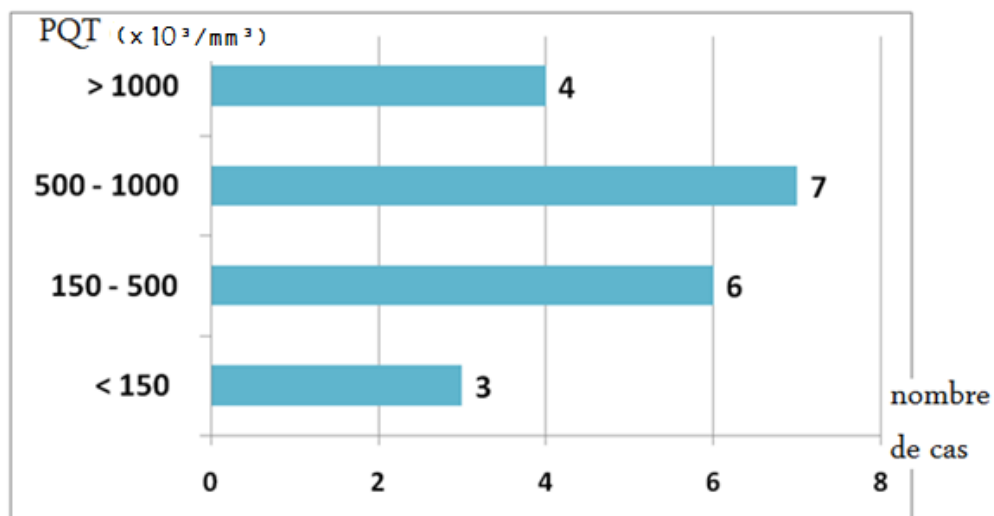
**Figure 5** : taux de GB dans notre série de patients

- Pour la lignée érythroblastique, on a noté une anémie constante au diagnostic, le taux d'hémoglobine se situait entre 3,4 et 9,7 g/dl avec un taux médian de 7,75 g/dl.



**Figure 6** : taux d'hémoglobine dans notre série de patients

- Pour la lignée plaquettaire, le taux de PQT était très variable allant de 28 000/ mm<sup>3</sup> à 1 536 000 /mm<sup>3</sup>, avec un taux médian de 573 000 / mm<sup>3</sup>. 11 patients sur 20, présentaient une thrombocytose (soit 55 % des cas).



**Figure 7** : taux de plaquettes dans notre série de patients

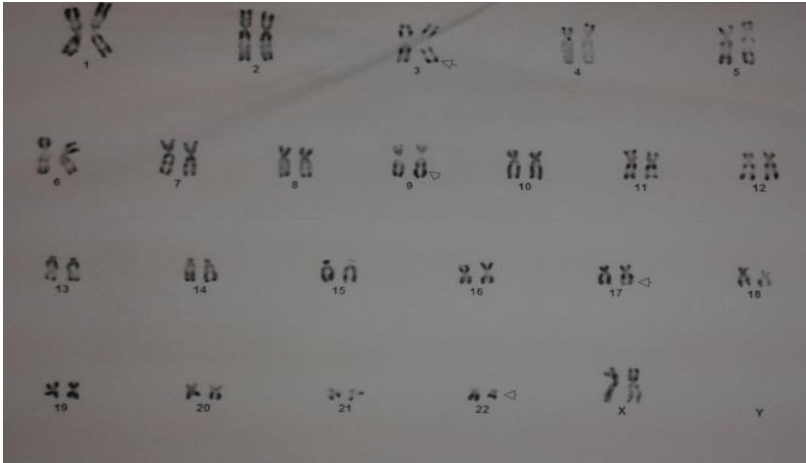
## **2. Myélogramme :**

Le myélogramme réalisé chez 19 enfants sur 20, a permis de confirmer le diagnostic en montrant une lignée granuleuse hyperplasique, représentée à tous les stades de maturation (sans anomalies morphologiques) et a permis une orientation vers la phase de la maladie. (Voir évolution)

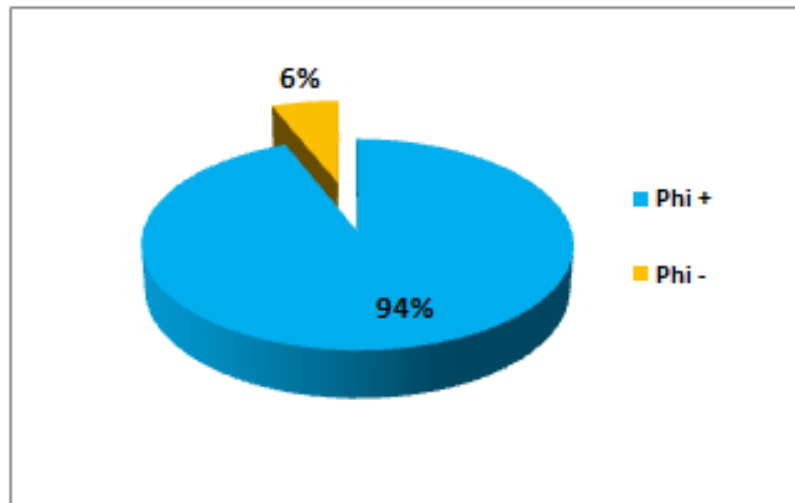
- Le taux de blastes médullaires ne dépasse pas 7 % chez 15 patients (soit 75% des cas).
- Le taux de PNN se situe entre 21 et 51 % chez 18 patients.
- Les mégacaryocytes sont présents et de petite taille, parfois absents.

## **3. Caryotype (Cytogénétique) :**

- Le caryotype conventionnel a été réalisé chez 16 enfants sur 20, à la recherche du chromosome de Philadelphie et d'éventuelles anomalies additionnelles.
- Sur les 16 enfants, le chromosome Philadelphie a été retrouvé chez 15 (soit 94 % des cas).
- D'autres anomalies ont été révélées :
  - Une hypo ploïdie chez 1 patient (N°1)
  - Une monosomie 8 chez 1 patient (N°2)
  - Une translocation der(17) chez un patient (N°3)
  - Une translocation t(3,17) chez un patient (N°17)
  - Une trisomie 8-19-21 chez un patient (N°20)



**Figure 8** : caryotype d'un enfant de notre série avec deux translocations : t(9,22) et t(3,17)



**Figure 9** : Pourcentage des caryotypes avec chromosome Phi+

#### 4. Biologie moléculaire :

La recherche du réarrangement BCR-ABL par RT-PCR n'a été effectuée que chez 4 enfants, et qui est revenue positive.

Le réarrangement moléculaire était de type b2a2 chez tous ces enfants.

#### 5. Syndrome de lyse tumorale biologique :

Le syndrome de lyse tumoral biologique a été retrouvé chez un seul patient au diagnostic :

- Patient N° 9 : insuffisance rénale, hyperuricémie, taux LDH augmenté

**TABLEAU VII** : Récapitulatif du bilan biologique des patients.

Cas	GB (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	PQT (/mm <sup>3</sup> )	Blastes (%) Périphériques	Blastes (%) Médullaires	caryotype
N°1	253600	9,7	1045000	2	1	Phi +
N°2	181900	9,4	298000	2	1	Phi +
N°3	94340	7,7	583000	6	13	Phi +
N°4	345100	7,5	1536000	5	3	NR
N°5	52130	7,3	28000	8	28	Phi -
N°6	282600	9,6	564000	1	2	NR
N°7	310000	6,6	264000	1	NR	Phi +
N°8	494400	5,3	1311000	2	4	NR
N°9	88220	3,8	630400	5	7	NR
N°10	570000	8,8	75000	34	34	Phi +
N°11	382600	6,1	351000	5	3	Phi +
N°12	490000	5,9	335000	4	3	Phi +
N°13	105000	8,5	1264000	4	3	Phi +
N°14	359000	8,1	364000	3	3	Phi +
N°15	337000	8,3	227000	1	3	Phi +
N°16	421000	8	613000	3	4	Phi +
N°17	641000	3,4	763000	22	21	Phi +
N°18	368000	7,8	709000	3	1	Phi +
N°19	128140	8,8	719000	5	3	Phi +
N°20	243580	6,4	98000	8	7	Phi +

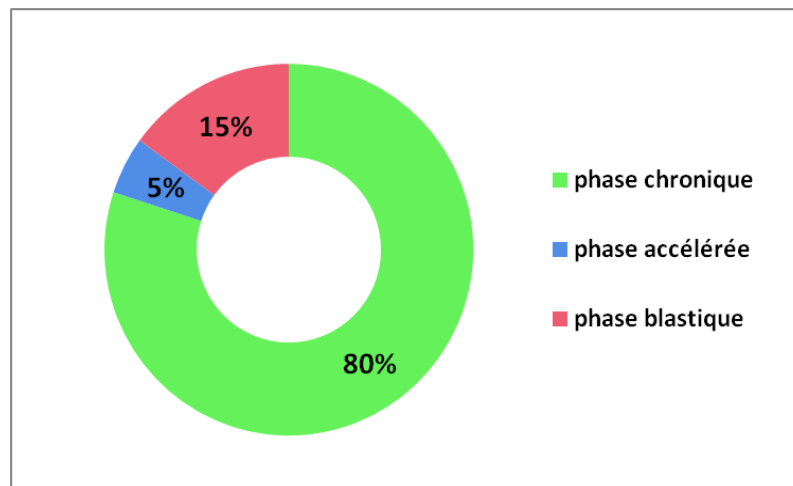
\* NR : non réalisé

## VI. Statut de la maladie au diagnostic :

### 1. Phase de la maladie :

Les phases évolutives ont été définies selon les critères ELN et OMS.

- 16 enfants se présentaient à la phase chronique soit 80 % des cas.
- Un enfant se présentait à la phase accélérée soit 5 % des cas.
- 3 enfants se présentaient à la phase blastique (acutisée) soit 15 % des cas.

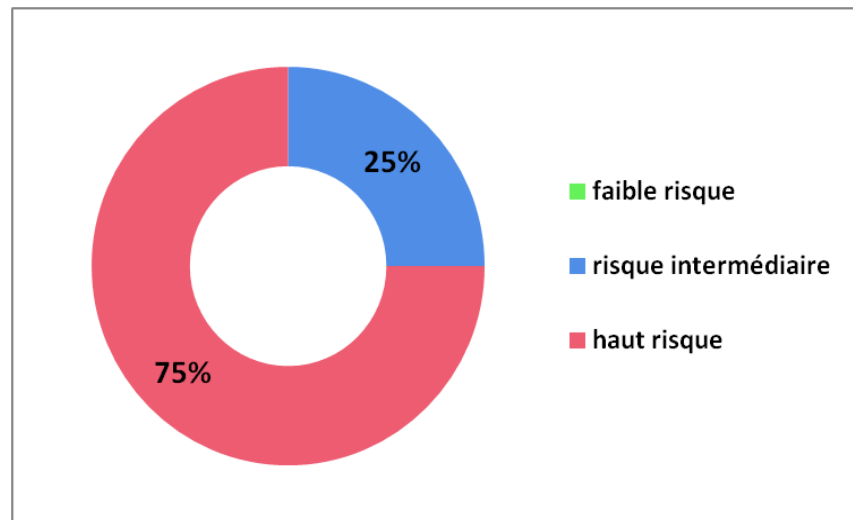


**Figure 10** : répartition des patients selon la phase évolutive initiale

### 2. Evaluation pronostique :

Dans notre série, on a adopté le score de Sokal pour évaluer le pronostic au moment du diagnostic :

- aucun patient n'avait un faible risque
- 5 patients avaient un risque intermédiaire (soit 25 %)
- 15 patients avaient un haut risque (soit 75 %)



**Figure 11** : répartition des patients selon le score de Sokal

## VII. Prise en charge thérapeutique :

### 1. Moyens thérapeutiques :

Plusieurs moyens thérapeutiques ont été utilisés dont la majorité était d'ordre palliatif. Seuls l'Imatinib et le Nilotinib ont été utilisés parmi les traitements potentiellement curatifs de la maladie

Le tableau VIII résume les moyens thérapeutiques utilisés au SHOP, les formes galéniques, les posologies, les voies d'administration, ainsi que le nombre de patients bénéficiant de chaque traitement.

**Tableau VIII** : moyens thérapeutiques utilisés au SHOP

Moyens	Formes et posologies	Nombre de patients
<b>Hydroxyurée (Hydrea®)</b>	- Disponible sous forme de gélules dosées à 500 mg - Administré par voie orale, à une dose de 50 mg/kg/j	14
<b>Cytarabine (Aracytine®)</b>	- Disponible sous forme de poudres pour solution injectable dosées à 100, 500 et 1000 mg. - Administré par voie injectable en sous cutané, à la dose de 20 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 10 jours par mois.	10
<b>6-MP (Purinethol®)</b>	- Disponible sous forme de comprimés dosés à 50 mg - Administré par voie orale, à la dose de 50 mg/m <sup>2</sup> /j.	4
<b>Idarubicine (Zavedos®)</b>	- Disponible sous forme de poudres pour solution de perfusion dosées à 5 et 10 mg	1
<b>Protocole de LAM</b>		4
<b>Protocole de LAL</b>		1
<b>Imatinib (Glivec®)</b>	- Disponible sous forme de comprimés dosés à 100 et 400 mg - Administré per os, à une dose allant de 260 à 340 mg/m <sup>2</sup> /j	10
<b>Nilotinib (Tasigna®)</b>	- Disponible sous forme de capsules dosées à 200 mg - Administré per os, à la dose de 800 mg /j	1
<b>Hyperhydratation</b>		16
<b>Allopurinol (Zyloric®)</b>	- Disponible sous forme de cp dosés à 100, 200 et 300 mg - Administré à la dose de 10 mg/kg/j	16
<b>Transfusion</b>		9

## 2. Parcours thérapeutiques :

Le parcours des patients s'étendait sur plusieurs années de suivi, interrompu parfois par des périodes plus ou moins longues où le patient disparaît et échappe à la surveillance.

**a) Traitement initial :**

- Seuls les patients diagnostiqués en phase chronique après 2013 (à partir du Patient N°16) ont été traités par Imatinib. Aucun patient diagnostiqué en phase accélérée ou blastique n'a reçu un inhibiteur de la tyrosine kinase au diagnostic.

**Tableau IX :** traitement initial des patients

Phase chronique	Traitement initial	Phase accélérée	Traitement initial	Phase acutisée	Traitement initial
N°1	Hydroxyurée +ARAC	N°3	Hydroxyurée + ARAC	N°5	Hydroxyurée
N°2	Hydroxyurée			N°10	Idarubicine +ARAC
N°4	Hydroxyurée +ARAC			N°17	Induction LAM
N°6	Hydroxyurée +ARAC				
N°7	Hydroxyurée				
N°8	Hydroxyurée				
N°9	6MP + ARAC				
N°11	Hydroxyurée +ARAC				
N°12	Hydroxyurée				
N°13	Hydroxyurée				
N°14	Hydroxyurée +ARAC				
N°15	Hydroxyurée				
N°16	Imatinib				
N°18	Imatinib				
N°19	Imatinib				
N°20	Hydroxyurée +ARAC				

**Tableau X** : durée et réponse au traitement initial

Cas	Durée du traitement	Réponse thérapeutique	Cas	Durée du traitement	Réponse thérapeutique
N°1	64 mois	Réponse hématologique	N°11	70 mois	Réponse hématologique
N°2	82 mois	Pas de rémission	N°12	13 mois	Pas de rémission
N°3	25 mois	Pas de rémission	N°13	36 mois	Réponse hématologique
N°4	20 mois	Pas de rémission	N°14	4 mois	Réponse hématologique
N°5	3 semaines	Pas de rémission	N°15	1 mois	Pas de rémission
N°6	22 mois	Réponse hématologique	N°16	37 mois	RHC RCyP à 6 mois – RCyC à 12 mois – RCyP à 24 mois
N°7	5 mois	Pas de rémission	N°17	1 mois	Pas de réponse
N°8	11 mois	Pas de rémission	N°18	1 an	RHC RCy non évaluée
N°9	5 mois	Pas de rémission	N°19	22 mois	RHC aucune RCy à 6 mois
N°10	2 semaines	Pas de rémission	N°20	2 mois	Pas de rémission

RHC : réponse hématologique complète,  
RCyC : réponse cytogénétique complète  
RCyP : réponse cytogénétique partielle

- Ce traitement initial a été changé ou arrêté au cours du suivi pour plusieurs raisons : Passage à l'Imatinib qui est le traitement de référence, indisponibilité du traitement initial, manque de moyens, abandon, fin d'induction...

**b) 2<sup>ème</sup> traitement :**

**Tableau XI** : durée et réponse du 2<sup>ème</sup> traitement

Cas	2 <sup>ème</sup> traitement	Durée du traitement	Réponse thérapeutique
N°3	Induction LAM (acutisation en LAM)	3 mois	Pas de rémission
N°8	Protocole MARALL 2006 (LAL)	17 mois	Rémission
N°10	Imatinib	3 mois	Pas de RHC
N°12	Imatinib	3 mois	Pas de RHC
N°13	Imatinib	26 mois	RHC Aucune RCy à 18 mois
N°14	Imatinib	22 mois	RHC Aucune RCy ou RMo à 12 mois
N°15	Imatinib	34 mois	RCyC à 12 mois Pas de RMo à 12 mois
N°17	Imatinib	8 mois	Pas de RHC
N°20	Imatinib	15 mois	RHC et RCy non évaluée

- Pour certains enfants, le passage à une 3<sup>ème</sup> voire une 4<sup>ème</sup> alternative s'avérerait nécessaire.

**c) 3<sup>ème</sup> traitement :**

**Tableau XII** : durée et réponse du 3<sup>ème</sup> traitement

Cas	3 <sup>ème</sup> traitement	Durée du traitement	Réponse thérapeutique
N°3	6MP – ARAC	1 mois	Pas de rémission
N°10	Protocole LAM	3 mois	Pas de réponse
N°12	Hydroxyurée	8 mois	Pas de rémission
N°14	Hydroxyurée	17 mois	Pas de rémission
N°15	Hydroxyurée	1 mois	Pas de réponse
N°17	Induction LAM	5 jours	Pas de réponse

d) 4<sup>ème</sup> traitement :

**Tableau XIII** : durée et réponse du 4<sup>ème</sup> traitement

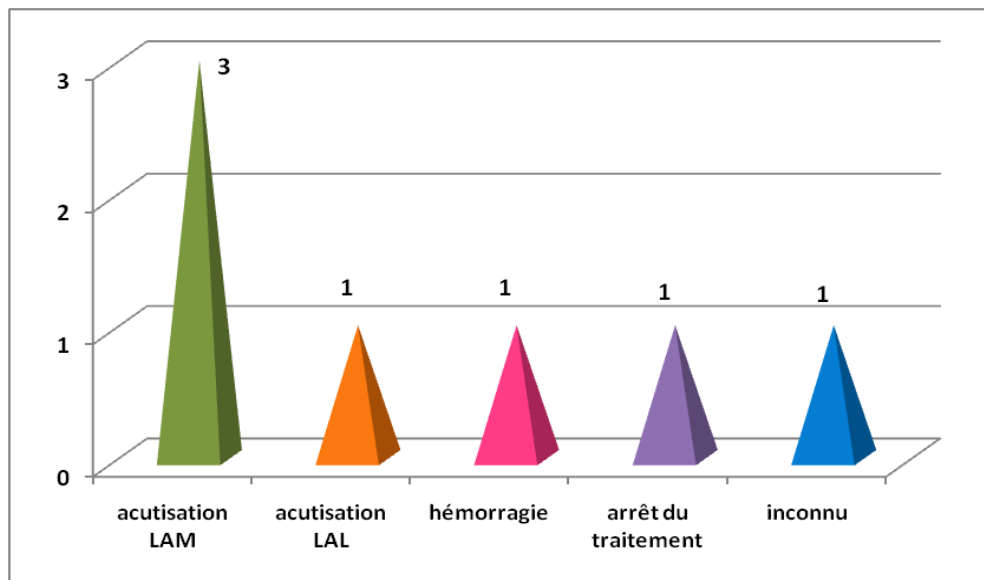
Cas	4 <sup>ème</sup> traitement	Durée du traitement	Réponse thérapeutique
N°12	Imatinib	6 mois	Pas de RHC
N°14	- VIC - Puis Nilotinib	- 4 mois - 18 mois	- Rémission - RHC, RCyC, pas de RMo à 12 mois
N°15	Imatinib	1 mois	RHC

## VIII. Evolution:

### 1. Evolution globale :

- Pour les 3 patients en phase blastique au diagnostic (LAM) :
  - 1 patient a abandonné le traitement après 3 semaines.
  - 1 patient est décédé après 9 mois.
  - 1 patient est revenu en phase chronique puis acutisation à nouveau après 8 mois puis décédé après 5 jours.
- Pour la patiente diagnostiquée en phase accélérée, elle est restée en phase accélérée pendant 25 mois avant acutisation en LAM puis décédée après 3 mois.
- Pour les 16 patients en phase chronique au diagnostic :
  - 3 patients ont été perdus de vue après un délai variable:
    - un cas en phase chronique après 20 mois de suivi.
    - un cas en phase chronique après 6 mois de suivi.
    - un cas en phase accélérée après 7ans de suivi en phase chronique.

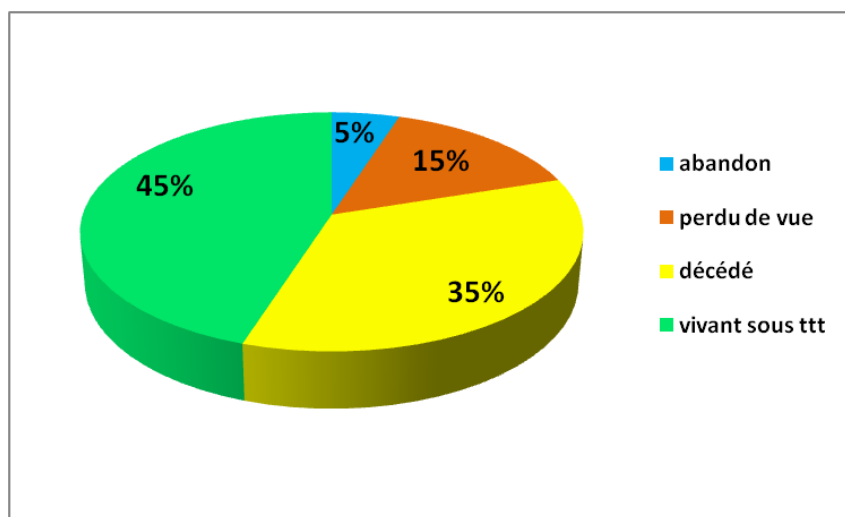
- 3 patients ont été transférés en phase chronique pour poursuivre le suivi dans un autre centre :
  - A Fès après 22 mois pour un cas.
  - A Fès après 5 ans pour un cas.
  - A Casablanca après 1 an pour un autre cas.
- 3 patients sont décédés :
  - Un cas après acutisation en LAL (neutropénie fébrile).
  - Un cas après hémorragie sur insuffisance rénale.
  - Un cas pour cause non précisée.
- 7 patients poursuivent leurs suivis au SHOP :
  - 6 cas en phase chronique
  - 1 cas en phase accélérée.



**Figure 12** : répartition des causes de décès

☞ Au total, parmi les 20 patients suivis :

- **1 patients a abandonné le suivi** (soit 5%) : en phase acutisée après 3 semaines de traitement
- **3 patients sont perdus de vue** (soit 15 %) :
  - 1 en phase accélérée après 7 ans de suivi (en phase chronique).
  - 2 en phase chronique.
- **7 patients sont décédés** (soit 35%) :
  - 3 après acutisation en LAM.
  - 1 après acutisation en LAL.
  - 1 après hémorragie sur insuffisance rénale.
  - 1 après arrêt du traitement.
  - 1 de cause non précisée.
- **9 patients sont vivants sous traitement** (soit 45%)
  - 7 suivis régulièrement au SHOP : 6 en phase chronique et 1 en phase accélérée.
  - 2 suivis dans d'autres centres : 1 à Fès, l'autre à Casablanca.



**Figure 13** : évolution globale de nos patients.

## 2. Complications :

Elles étaient présentes au diagnostic, et donc révélatrices de la LMC pour la plupart des enfants, d'autres complications se sont reproduites au cours de l'évolution. Par ordre de fréquence :

- **Infections** : observées dans 8 cas, dominées par les infections du tube digestif et de l'appareil respiratoire.
- **Accidents hémorragiques** : chez 3 patients à type d'épistaxis abondante, de rectorragies, d'hématémèse, de gingivorragies, d'ecchymoses et d'hématome articulaire.
- **Manifestations ostéoarticulaires** : des douleurs osseuses ont été rapportés par 2 enfants.
- **Manifestations neuroméningées** : marquant la phase blastique pour 2 cas, à type de méningite blastique et de coma.
- **Accidents thrombotiques** : un cas de priapisme a été observé.
- **Infiltrations des organes sensoriels** : très rares, un cas se plaignant de baisse d'acuité visuelle et d'hypoacousie a été noté.

**Tableau IX:** Récapitulatif de l'évolution.

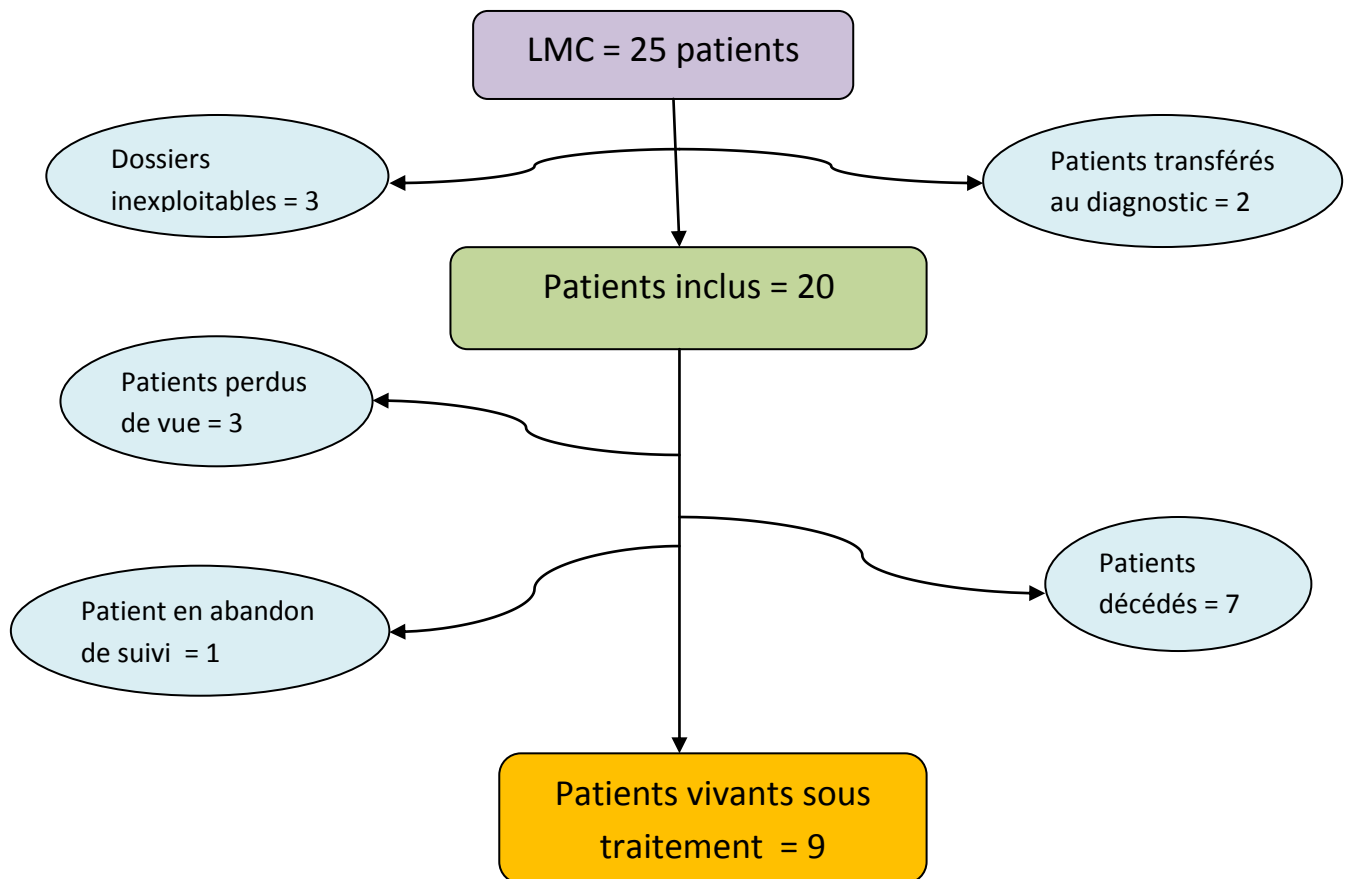
Cas	Evolution	DDN	Etat des dernières nouvelles	Statut actuel
N°1	Phase chronique pendant 7 ans	28/08/2013	Vivant, en phase accélérée	PDV
N°2	Phase chronique pendant 5 ans	28/07/2012	Transféré à Fès	décédé
N°3	Phase accélérée pendant 2 ans acutisée en LAM pendant 3 mois	05/03/2009	Décédé après LAM résistante	décédé
N°4	Phase chronique pendant 20 mois	15/10/2008	Vivant en phase chronique	PDV
N°5	Phase blastique pendant 3 sem.	10/07/2007	Vivant en phase blastique	abandon
N°6	Phase chronique pendant 22 mois	20/01/2017	Transféré à Fès Vivant en phase chronique	Vivant Sous ttt
N°7	Phase chronique pendant 5 mois	24/07/2008	Vivant en phase chronique	PDV
N°8	Phase chronique pendant 11 mois acutisée en LAL pendant 17 mois	21/01/2011	Décédé par neutropénie fébrile	Décédé
N°9	Phase chronique pendant 8 mois	05/10/2009	Décédé par hémorragie sur IR	Décédé
N°10	Phase blastique pendant 9 mois	01/03/2010	Décédé (blastés LCR +)	Décédé
N°11	Phase chronique pendant 6 ans accéléré depuis octobre 2016	19/12/2016	Vivant en phase accéléré, sous Imatinib	Vivant sous ttt
N°12	Phase chronique pendant 3 ans, acutisée pour durée indéterminée	19/12/2016	Décédé pour cause inconnue	décédé
N°13	Phase chronique pendant 6 ans	20/12/2016	Vivant en phase chronique, sous Imatinib	Vivant sous ttt
N°14	Phase chronique pendant 4 ans, accélérée (4 mois) puis phase chronique depuis septembre 2015	30/08/2016	Vivant en phase chronique, sous Nilotinib	Vivant sous ttt
N°15	Phase chronique pendant 4 ans	06/12/2016	Vivant en phase chronique, sous Imatinib	Vivant sous ttt
N°16	Phase chronique pendant 3 ans et 8 mois	05/11/2016	Vivant en phase chronique, sous Imatinib	Vivant sous ttt
N°17	Phase blastique passée en phase chronique (8 mois) puis acutisée (5j)	30/04/2014	Décédé par leucostase ou méningite blastique	Décédé
N°18	Phase chronique pendant 3 ans	19/12/2016	Transféré à casa Vivant en phase chronique	Vivant sous ttt
N°19	Phase chronique pendant 2 ans	18/10/2016	Vivant en phase chronique sous Imatinib	Vivant sous ttt
N°20	Phase chronique pendant 2 ans	17/10/2016	Vivant en phase chronique Sous Imatinib	Vivant sous ttt

(PDV : perdu de vue, ttt : traitement, IR : insuffisance rénale, LCR : liquide céphalo-rachidien)

Les différences entre les parcours thérapeutiques des patients étaient liées d'une part à l'évolution de la maladie et d'autre part à divers problèmes de prise en charge : proximité avec le lieu de soin, traitement non disponible, manque de moyens financiers pour le traitement ou autre.

Tous ces éléments ont amené certains patients à :

- Abandonner le traitement.
- Etre transféré dans un autre centre pour suivi.
- Suivre de manière irrégulière le traitement.



**Figure 14** : Résumé de l'évolution globale des enfants de notre série



**DISCUSSION**

## **I. Historique :**

La LMC a été premièrement décrite dans les années 1840, par Hughes Bennett, qui pensait que la maladie était une infection [4].

Quelques semaines plus tard, R. Virchow a estimé que la cause de la maladie était une altération dans l'hématopoïèse. Il a ainsi inventé le terme descriptif « Weisses blut » ou «sang blanc» qui va devenir en allemand « Leukämie » [5].

La prochaine étape importante dans l'histoire de la LMC s'est produite 100 ans plus tard, quand au début des années 1960, et avec l'apparition de la cytogénétique, deux chercheurs de Philadelphie ; Peter Nowell et David Hungerford ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de la LMC, auquel ils ont donné le nom de la ville d'origine de sa découverte: le chromosome Philadelphie (Phi) [6].

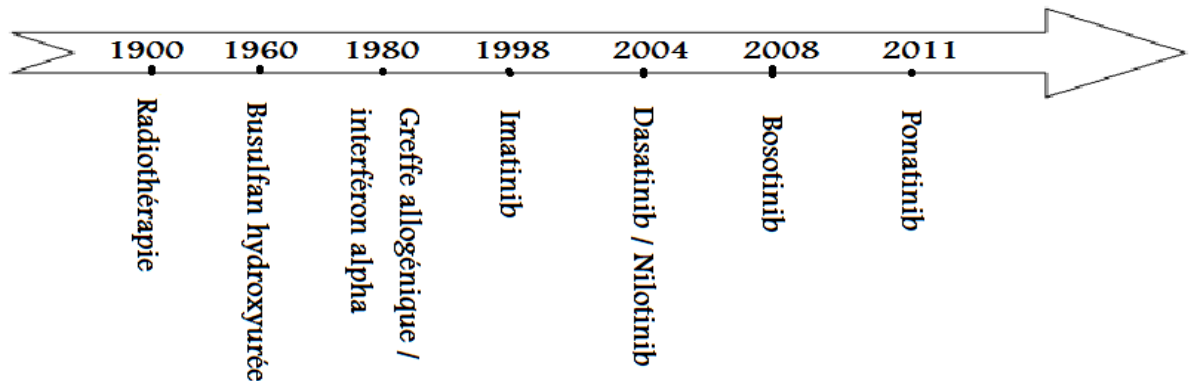
Ensuite, en 1973, Janet Rowley a reconnu que le chromosome de Philadelphie était, en effet, le produit d'une translocation réciproque avec échange du matériel chromosomique entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [7].

En 1977, Philip J. Fialkow et al. ont mis en évidence la nature clonale de la maladie [8].

Grâce à la biologie moléculaire, le début des années 1980 a vu l'identification de deux gènes: BCR et ABL, qui encadrent le point de fusion de la translocation [9].

Dernièrement, les recherches ont tendance à se focaliser essentiellement sur le développement du traitement de la LMC, en passant par le Busulfan qui était le traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les années 1970, puis

l'hydroxyurée, avant de réaliser les premiers essais du 1<sup>er</sup> inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) qui est l'Imatinib à la fin des années 1990, ce qui a initié par la suite, au développement d'autres ITK notamment de 2<sup>ème</sup> (Nilotinib, Dasatinib) et 3<sup>ème</sup> génération (Ponatinib).



**Figure 15** : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la LMC

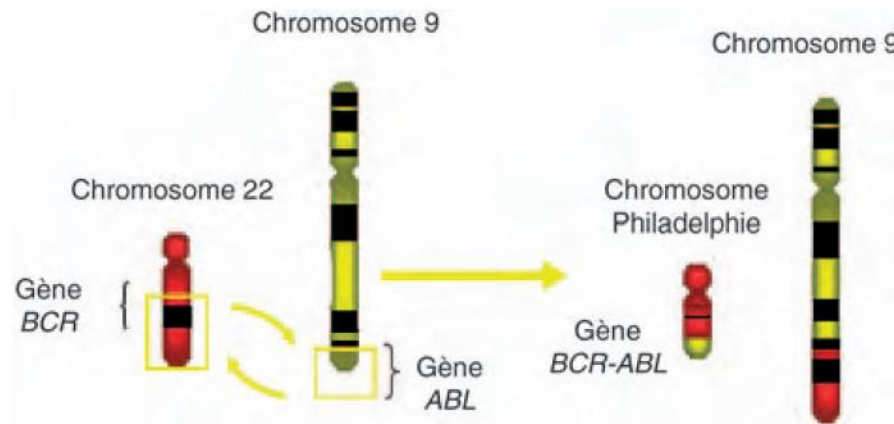
## II. Physiopathologie :

La LMC est une maladie de la cellule souche hématopoïétique : le chromosome Phi et son équivalent moléculaire sont présents dans toutes les lignées hématopoïétiques [10] : myélomonocytaires, mégacaryocytaires, érythroblastique, lymphocytaire B et même les cellules natural killer [11,12], tandis que les lymphocytes T4 sont en général Phi- [13].

### 1. Chromosome de Philadelphie et son équivalent moléculaire :

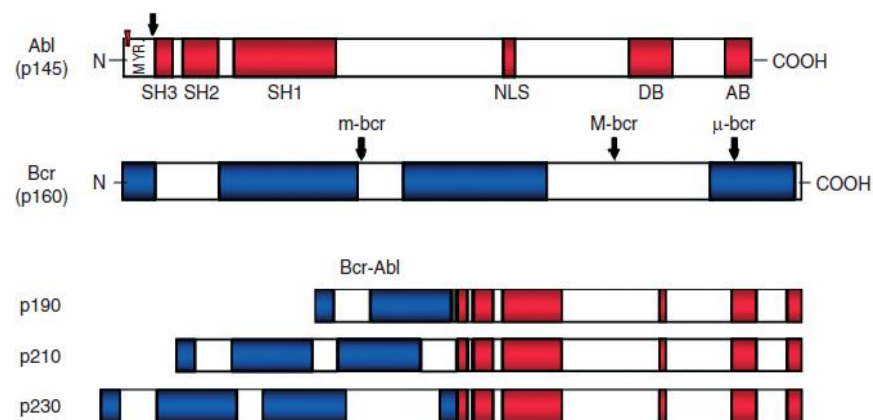
Le chromosome de Philadelphie est retrouvé chez 95 % des cas, il résulte d'une translocation acquise réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22, cette translocation provoque la fusion du proto-oncogène c-ABL présent sur le chromosome 9 avec l'extrémité interrompue de la région BCR du chromosome 22, sa formulation est  $t(9;22)(q34;q31)$ .

L'objet de cette translocation aboutit au raccourcissement du bras long de l'un des deux chromosomes 22 dénommé en cytogénétique chromosome Philadelphie [14, 15].



**Figure 16:** La translocation réciproque t (9;22) responsable de la formation du chromosome Philadelphie [10].

Le gène chimérique BCR-ABL situé sur le chromosome Phi est transcrit en un ARNm qui sera traduit par la suite en une protéine oncogénique BCR-ABL dotée d'une forte activité enzymatique de type tyrosine kinase conduira à la transformation leucémique [16].

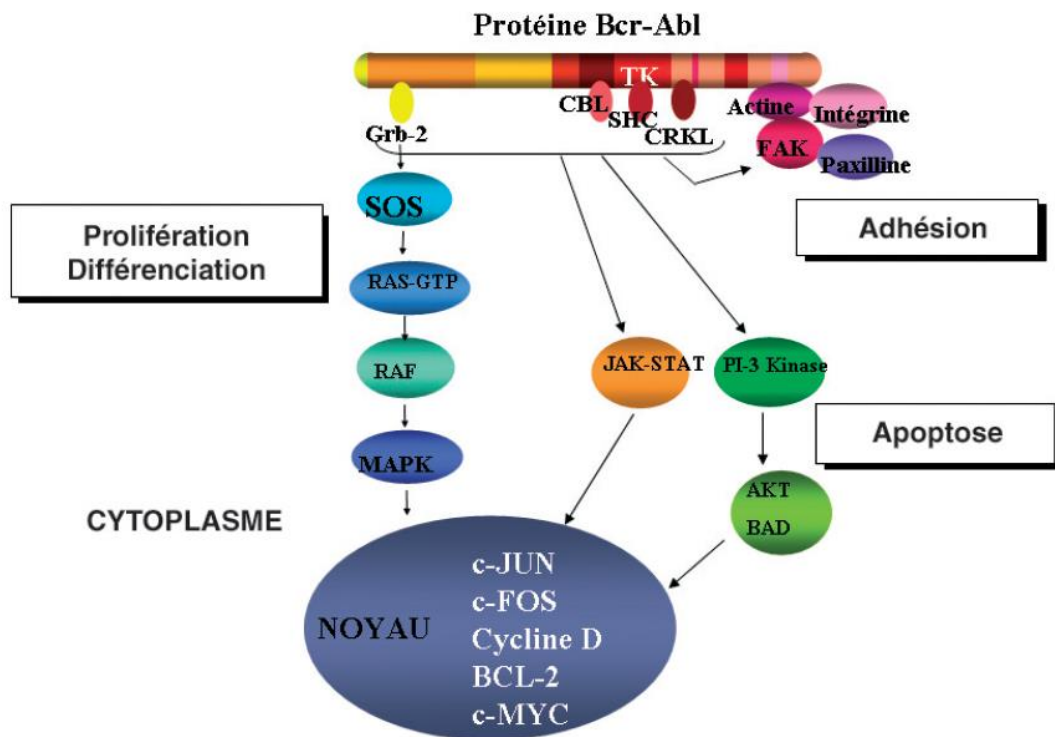


**Figure 17 :** Gène BCR/ABL et différentes fusions BCR-ABL [10].

## 2. Leucémogénèse :

La protéine BCR-ABL induit une phosphorylation d'un nombre très important de substrats ce qui est responsable des propriétés de la cellule leucémique. Cette phosphorylation excessive active différentes voies de signalisation cellulaire et les conséquences vont être multiples au niveau hématologique :

- ✓ Altération des propriétés d'adhésion des cellules tumorales immatures au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire.
- ✓ Activation de signaux mitotiques par l'induction d'un signal prolifératif et antiapoptotique.
- ✓ Inhibition de l'apoptose.
- ✓ Dégradation de protéines par le protéasome, parmi ces protéines ceux participant à la réparation de l'ADN, ce qui pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques BCR-ABL positives.
- ✓ Instabilité génomique ou génétique et l'apparition d'une activité mutationnelle très intense [15, 17,18].



**Figure 18** : Principales voies de signalisation conduisant à la leucémogénèse [10]

### III. Epidémiologie :

#### 1. Fréquence :

Selon les données de la littérature la LMC est une pathologie peu fréquente chez l'enfant, elle représente 2 à 3% des leucémies dans ce groupe d'âge [2].

Aux États-Unis, son incidence annuelle est d'environ 1 par million d'enfants et de jeunes de moins de 20ans [19]. Seulement 10 % des LMC concernent l'enfant [20].

Dans notre étude, la fréquence de la LMC par rapport à l'ensemble des leucémies de l'enfant est d'environ 3 %. Ceci rejoint les données de la littérature.

Le tableau X illustre la fréquence de la LMC par rapport aux leucémies de l'enfant.

**Tableau X** : fréquence de la LMC dans la littérature

Source	Nombre des leucémies	Nombre de LMC	Fréquence
<b>Bernard [21]</b>	420	20	4,8 %
<b>Reismann [22]</b>	160	6	3,7 %
<b>Smith [23]</b>	649	18	2,8 %
<b>Najab [24]</b>	145	10	6,9 %
<b>Notre étude</b>	873	25	2,86 %

## 2. Age :

La fréquence de la maladie augmente avec l'âge. L'âge médian au diagnostic était de 11 ans dans une étude allemande [25].

Cette tendance a également été confirmée par une étude française sur 40 patients dans laquelle l'âge médian au diagnostic était de 12 ans et demi et 67% des patients avaient plus de 10 ans. [26]

D'autres études ont aussi inclus des patients préférentiellement âgés de 15 à 19 ans en Europe [27] et au Japon [28], suggérant qu'il s'agit d'une maladie de l'adolescence plus que de l'enfance.

Ces données confirment les résultats de notre étude : l'âge médian de nos patients était de 11 ans et la tranche d'âge la plus touchée était entre 11 à 15 ans et représentait 55% des cas.

On note également dans notre série, le caractère exceptionnel de la LMC chez le nourrisson, seulement 1 cas retrouvé.

La LMC chez l'enfant est rare avant 10 ans et exceptionnelle avant 3 ans.

### 3. Sexe :

Chez l'enfant, une prépondérance de patients de sexe masculin a été évoquée mais n'a jamais été réellement démontrée, du fait du faible nombre de cas dans ces études.

Dans la plupart des études, le sexe ratio M/F est supérieur à 1.

Dans notre étude, comme dans l'étude de Hardisty [29], le sexe ratio était de 1, avec 10 cas de sexe féminin et 10 cas de sexe masculin.

Le tableau XI montre les données de la littérature concernant l'âge médian et le sexe des patients atteints de la LMC dans diverses études.

**Tableau XI** : âge et sexe des enfants atteints de LMC dans la littérature

Source	Nombre de patients	Age au diagnostic (an)*	Sexe ratio (M/F)
Bernard [21]	20	11(3-15)	1,5
Hardisty [29]	4	11(7-11)	1
Smith [23]	7	14(9-16)	6
Hays [30]	6	14(9-19)	-
Castro-Malaspina [31]	39	11(2-16)	0,6
Rowe [32]	10	13(2-19)	1,5
Auer [33]	17	7(4-16)	1,4
Down [34]	15	10(2-20)	2
Fioretos [35]	5	10(6-12)	5
Alkhatib [36]	31	9,8(0,7-15)	1,3
Baunin [37]	113	11 (1-17)	1,3
Giona [38]	47	11,8(2,8-17,9)	1,47
Notre étude	20	11 (2-15)	1

\* médian (intervalle)

#### **4. Répartition géographique :**

Dans notre série, on remarque que la majorité des patients sont issus des régions de Rabat-Salé-Kenitra, Fez-Meknès et Tanger-Tétouan-Al Hoceima. C'est ce qu'on peut expliquer par l'absence de centres spécialisés dans les villes d'origine, ces centres qui se situent exclusivement dans les grandes villes comme Rabat, Fès, Casablanca et Marrakech. Cela renvoie à l'une des raisons d'irrégularité voire d'abandon de suivi, qui est la distance à parcourir pour venir en consultation.

Aucune étude trouvée ne s'est intéressée à établir le lien entre la maladie et le milieu d'origine (rural ou urbain).

#### **5. Facteurs étiologiques :**

A l'heure actuelle, aucun facteur de risque prédisposant n'est clairement reconnu. Il n'y a pas de prédisposition génétique puisque le risque chez des frères jumeaux est discordant.

Il n'existe pas non plus d'augmentation du risque de développer une LMC chez des enfants atteints d'anomalies chromosomiques préleucémiques, telles que l'anémie de Fanconi ou la trisomie 21 [39].

Dans des cas exceptionnels, une association avec une exposition aux radiations ionisantes aurait été retrouvée chez des enfants au Japon dans les années 1940, au décours des explosions nucléaires [40].

Dans notre étude, les enfants n'avaient pas d'antécédents pathologiques notables. L'exposition aux toxiques était difficile à apprécier.

30 % d'enfants sont issus de parents consanguins, alors qu'aucun cas de maladie hématologique ou cancer n'a été noté au sein de leurs familles.

#### IV. Clinique :

Comme chez l'adulte, la découverte de la maladie se fait dans une très grande majorité des cas (> 90% des cas) au moment de la phase chronique de la maladie. Cependant dans quelques cas, la maladie sera diagnostiquée en phase accélérée voire blastique. Les manifestations cliniques de la pathologie seront alors plus bruyantes et le délai de prise en charge devra alors être extrêmement rapide. [41]

C'est le cas dans notre étude, puisque 80 % des patients ont été diagnostiqués en phase chronique.

La plupart des patients ont consulté dans un délai qui était relativement long, car les symptômes étaient souvent modérés au début et traités symptomatiquement.

A la phase chronique, le diagnostic peut être porté de manière tout à fait fortuite, c'est-à-dire lors d'un examen de routine (ce qui n'était pas le cas dans notre étude) ou plus volontiers devant l'apparition d'un certain nombre de symptômes et/ou de signes cliniques. Chez ces patients, et comme observés dans notre série, les principaux symptômes sont des signes fonctionnels et généraux, avec, par ordre de fréquence [42]:

- Une distension abdominale.
- une asthénie, présente dans une majorité des cas.
- une perte de poids, un inconfort splénique.
- une fièvre modérée.
- des saignements spontanés
- des douleurs ostéoarticulaires et/ou abdominales de manière beaucoup plus occasionnelle.

En revanche, tout comme chez le patient adulte, la recherche d'une splénomégalie et la mesure du débord costal splénique seront des temps essentiels de l'examen clinique devant tout patient pour lequel une LMC est suspectée. Plus de 70% des enfants examinés présentent une splénomégalie détectable à l'examen clinique, tandis que certaines études établissent que la splénomégalie serait retrouvée chez la totalité des sujets [21, 23, 29]. C'est ce qui était effectivement observé dans notre série avec 95 % de cas qui avaient une SMG de taille variable au diagnostic.

L'importance de la splénomégalie est fondamentale car elle est liée à l'apparition de certains des symptômes cliniques (notamment l'asthénie et l'inconfort splénique).

Par contre, les autres organes lymphoïdes ne sont que peu atteints et la recherche d'adénopathies et/ou d'une hépatomégalie ne sera fructueuse que chez environ 10% des patients. Chez nos patients, l'hépatomégalie était souvent modérée et n'était retrouvée que chez 40 % des cas, alors que les adénopathies n'ont été retrouvées que chez 25 % des cas.

**Tableau XII** : données cliniques de la littérature

Source	Nombre de patients	Phase chronique au diagnostic*	Splénomégalie**
<b>Bernard [21]</b>	20	-	100 %
<b>Down [34]</b>	15	-	80 %
<b>AlKhatib [36]</b>	31	93,5 %	100 %
<b>Baunin [37]</b>	113	96 %	77%
<b>Giona [38]</b>	47	-	78,7 %
<b>Fall [43]</b>	9	78 %	78 %
<b>Notre étude</b>	20	80 %	95 %

\* pourcentage des patients diagnostiqués en phase chronique

\*\* pourcentage des patients diagnostiqués avec splénomégalie

## V. Biologie :

### 1. Numération formule sanguine :

C'est l'examen clé dans la LMC, car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic.

#### ➤ **Globules blancs :**

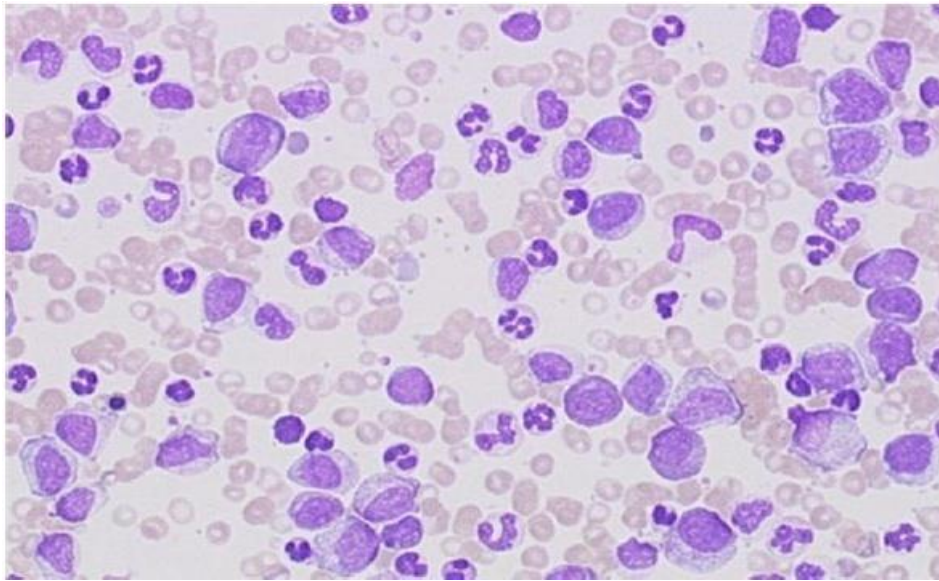
✓ Représentent par leur anomalie, le signe hématologique essentiel, leur étude montre deux points essentiels :

- Hyperleucocytose d'importance variable, souvent le taux de GB est très augmenté nettement supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup> [42], ce chiffre peut dépasser 1 million par mm<sup>3</sup> [44]

Ces hyperleucocytoses majeures avaient déjà été remarquées dans une étude menée par Rowe dans les années 60, incluant 10 cas, avec un taux médian de globules blanc de 311 000 /mm<sup>3</sup> [45]. Plus récemment, cette tendance a été confirmée avec un taux de globules blancs médian de 191 000/mm<sup>3</sup> chez 146 enfants et adolescents [46].

- Rupture de l'équilibre leucocytaire avec myélémie importante (taux médian = 33,5 %) constituée de métamyélocytes, de myélocytes et d'un faible pourcentage de promyélocytes et de blastes, sans hiatus de maturation [47]
- ✓ Les résultats de notre étude sont revenus conformes avec ceux de la littérature, car 85 % des enfants avaient un taux supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup> avec deux cas qui ont dépassé le seuil de 500 000 /mm<sup>3</sup>. Le taux médian de myélémie était de 42 %. Et le taux de blastes était inférieur à 6 % chez 80 % des cas.

La figure 19 illustre le frottis sanguin d'un cas de LMC en phase chronique.



**Figure 19** : Frottis sanguin : LMC en phase chronique [48]

➤ **Globules rouges :**

Au niveau de la lignée érythrocytaire, il semblerait que la majorité des enfants et adolescents présentent une anémie au moment du diagnostic. Une diminution du taux de l'hémoglobine est ainsi observée chez plus de 70% de ces patients. L'anémie est relativement modérée avec des taux d'hémoglobine ne chutant que très rarement en dessous de 8g/dl [21] [49].

En revanche, le syndrome anémique semble jouer une part importante dans la fatigue et l'asthénie ressenties par les patients [42]. La splénomégalie engendrée par le syndrome tumoral pourrait avoir un rôle dans l'anémie, notamment par un mécanisme de séquestration des globules rouges. [47]

Comme dans l'étude de Fall [43], l'anémie était constante, 65 % des enfants de notre série avaient un taux qui se situe entre 6 et 8 g/dl.

➤ **Plaquettes :**

Au niveau de la lignée plaquettaire, une thrombocytose est volontiers associée au tableau biologique, 60% des enfants et adolescents, au moment du diagnostic, se présentant avec cette manifestation. En revanche, la splénomégalie tendrait plus vers une diminution du nombre de plaquettes, on peut donc se demander si ces chiffres ne sont pas sous-estimés [42].

Toutefois, comme chez l'adulte, des hyperplaquettooses majeures peuvent être notées, allant jusqu'à 5 500 000/mm<sup>3</sup> [46].

Notre étude n'était pas opposée aux autres, puisque le taux de plaquettes était assez variable avec 11 cas de thrombocytose dont 3 dépassant 1 000 000 / mm<sup>3</sup>, contre seulement 3 cas de thrombopénie.

La figure XIII illustre les taux médians de globules blancs, d'hémoglobine et de plaquettes dans diverses études.

**Tableau XIII** : données de l'hémogramme dans la littérature

Source	Nombre de patients	Taux de GB <sup>1</sup> (G/L)	Taux d'Hb <sup>2</sup> (g/dl)	Taux de PQT <sup>3</sup> (G/L)
Fioretos [35]	5	115(78-406)	-	645(325-965)
Alkhatib [36]	31	206(ND)	8,5(ND)	523(ND)
Baunin [37]	102	258 (5,2-769)	9,6 (4,6-15)	508 (51-4222)
Giona [38]	47	171 (12-578)	9,9 (5,6-15)	577 (155-1412)
Fall [43]	9	244 (33-688)	8,4 (7-9,6)	336 (178-1060)
Ganta [50]	48	162 (6,8-526)	9,8 (5,2-12,8)	320 (70-1240)
Notre étude	20	323 (52-641)	7,75 (3,4-9,7)	573 (28-1536)

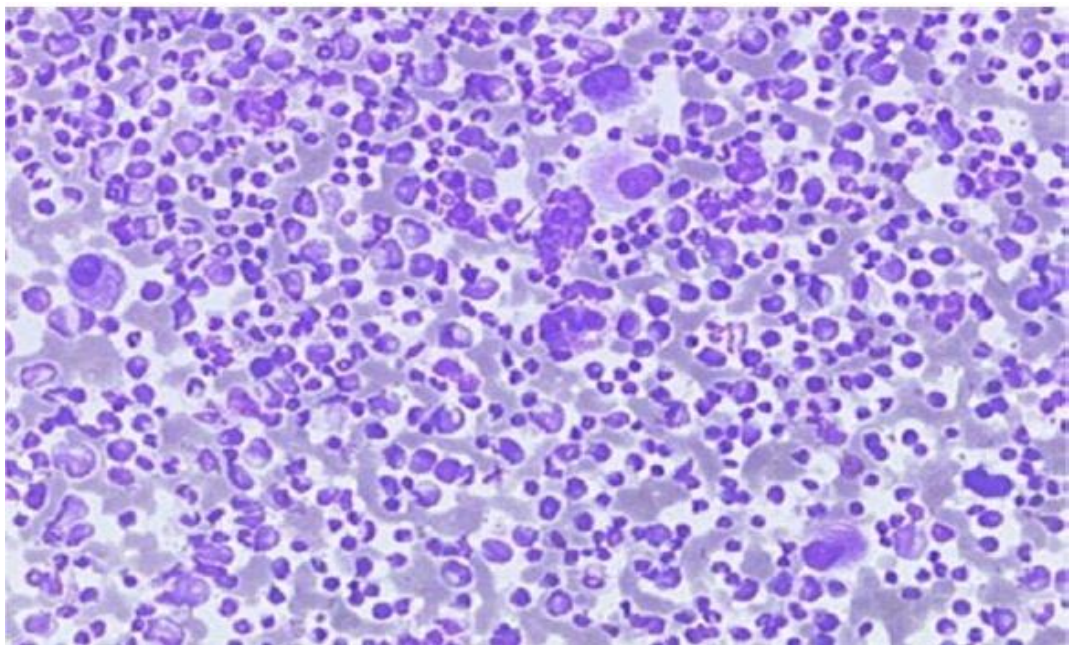
<sup>1, 2, 3</sup> : Médian (intervalle)

## 2. Myélogramme :

Cet examen doit être réalisé de manière systématique lorsque la pathologie est suspectée. Tout comme dans la forme classique de la LMC chez l'adulte, une hyperplasie importante de la lignée granuleuse (80 à 90 %) à tous les stades de maturation, sans anomalies morphologiques, sera observée. En effet, il n'est pas nécessaire au diagnostic, en revanche il est indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes et préciser le stade de la maladie. Il permet également de réaliser le caryotype. [10]

Rarement effectuée, la biopsie médullaire permet de quantifier la myélofibrose.

La figure 20 montre l'aspect du myélogramme chez un patient en phase chronique.



**Figure 20** : Myélogramme : LMC phase chronique [48]

### 3. Examens cytogénétiques :

#### a) Caryotype :

Un caryotype conventionnel sera réalisé de manière systématique à la recherche du chromosome de Philadelphie et d'éventuelles anomalies additionnelles chez les enfants suspects d'être atteints de LMC. Tout comme chez l'adulte, la très grande majorité des patients sera porteuse de l'anomalie chromosomique, bien qu'il existe de très rares cas de LMC sans chromosome de Philadelphie.

Dans l'étude menée par Dr Millot en 2005 [42], sur 40 enfants, 33 possèdent le chromosome Philadelphie soit 82,5 % des cas.

Dans l'autre étude menée à l'unité d'hématologie clinique de l'hôpital Aristide Le Dantec (Sénégal) [43], le chromosome Philadelphie a été retrouvé chez 6 cas sur 9.

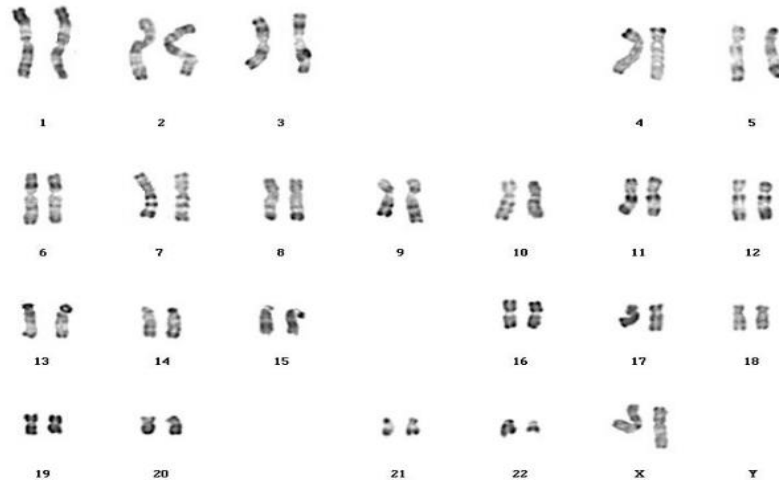
Dans notre étude la cytogénétique était réalisée chez 16 patients sur 20 (soit 80% des cas). Ceci était lié aux difficultés d'accès à la technique et à son coût. On note la présence du chromosome Philadelphie chez 15 enfants (soit 93,75 % des cas).

Le tableau XIV montre le pourcentage des patients avec chromosome de Philadelphie au diagnostic dans la littérature

**Tableau XIV** : données de la cytogénétique dans la littérature

Source	Nombre de patients	Chromosome Philadelphie*
Baunin [37]	102	98 %
Millot [42]	40	82,5 %
Fall [43]	9	66,66%
Damir [51]	7	57,14%
Notre étude	16	93,75%

La figure 21 illustre un caryotype médullaire d'un patient montrant un chromosome 22 raccourci correspondant au chromosome de Philadelphie.



**Figure 21** : Caryotype médullaire montrant le chromosome Philadelphie [48]

**b) Fluorescence in situ hybridation (FISH) :**

Elle permet de visualiser directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas. L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype. Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur pronostic péjoratif [52].

La FISH n'est pas recommandée de manière systématique pour diagnostiquer la LMC ou pour évaluer sa réponse cytogénétique au traitement, mais cet examen reste indispensable dans le cas de la LMC Phi négative BCR-ABL positive (5 % des cas) où le caryotype ne permet pas de mettre en évidence le chromosome Phi. La FISH peut

parfois être un complément utile quand un nombre insuffisant, voire l'absence, de cellules en métaphases a été obtenu. [53]

Les résultats de la FISH interphasique ne sont pas superposables à ceux de la FISH métaphasique. La FISH métaphasique explore, comme le caryotype, le compartiment des cellules en division alors que la FISH interphasique explore aussi le compartiment des cellules quiescentes [54], [55].

Dans notre étude, aucun patient n'a bénéficié de cet examen, qui reste coûteux et sans grand apport pour le diagnostic ou la surveillance.

#### **4. Biologie moléculaire (RT-PCR):**

La physiopathologie de la LMC de l'enfant est la même que celle de l'adulte. De ce fait, les réarrangements moléculaires de type BCR-ABL recherchés seront les mêmes. Les techniques qualitatives de RT-PCR multiplex utilisées chez le sujet adulte permettront également de détecter les réarrangements moléculaires existants chez l'enfant. [56]

Cet examen est réalisé à partir des cellules médullaires ou sanguines [57], il permet la détection et la quantification du transcrite de fusion BCR-ABL, et aussi la mise en évidence du sous-type moléculaire produit. Il constitue un bon moyen pour le diagnostic et de suivi de l'évolution de la LMC, ainsi, pour l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement [58].

Cette technique montre que plus de 50 % des patients pour lesquels la cytogénétique était négative sont en fait BCR/ABL+ [59]

Dans notre série, le coût cher de cet examen explique qu'il n'a été réalisé que pour 4 enfants, chez qui le réarrangement a été détecté.

## 5. Autres : [60] [61]

Les autres examens biologiques à réaliser dans le cadre de la LMC, pour affirmer le diagnostic et déceler un éventuel syndrome de lyse tumorale, sont :

- ❖ **Uricémie** : augmentée, source de complications possibles à prévenir par les mesures d'hydratation alcaline et les hypourécémiants.
- ❖ **LDH sérique** : souvent augmentée, témoin d'un taux de renouvellement cellulaire élevé.
- ❖ **Ionogramme complet** : à la recherche de troubles hydro-électrolytiques ou métaboliques (hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphorémie, insuffisance rénale...)
- ❖ **Vitamine B12 sérique** : élevée, par augmentation du transporteur transcobalamine 1 synthétisé par les granulocytes.
- ❖ **Lysozyme sérique et urinaire** : fréquemment augmentés
- ❖ **Taux de phosphatases alcalines leucocytaires** : est typiquement effondré dans la LMC en phase chronique.
- ❖ **Anomalies de l'hémostase** : une thrombopathie est fréquente expliquant les anomalies de l'adhésion et de l'agrégation et l'allongement du temps de saignement. D'autres troubles de la coagulation, tels que l'abaissement du facteur V ou du facteur VIII, ont été observés.

*Dans notre série, seulement un enfant présentait un syndrome de lyse tumorale au diagnostic.*

## **VI. Diagnostic différentiel [47] [62] [63] :**

La LMC chez l'enfant pose rarement des problèmes de diagnostic, quand la splénomégalie s'accompagne d'hyperleucocytose avec myélémie, cependant certains diagnostics sont à éliminer:

### **1) Lors de la phase chronique :**

Avant la mise en évidence de la translocation t (9;22) par analyse cytogénétique ou du transcrit de fusion BCR-ABL par biologie moléculaire, le diagnostic différentiel repose essentiellement sur les données cytohématologiques pour éliminer.

- ❖ **Les myélémies réactionnelles :** Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants et le faible nombre de promyélocytes. De plus, on n'observe jamais de chromosome Philadelphie. Elles sont secondaires à :
  - une infection aigue à germes banaux (pneumocoque, méningocoque,...) ou spécifiques en particulier tuberculeuse avec localisation au niveau des organes hématopoïétiques.
  - Intoxications diverses
  - Corticothérapie
  - Hémorragies sévères et hémolyses brutales
  
- ❖ **La leucémie myélomonocytaire chronique juvénile (LMMCJ) :** c'est le diagnostic différentiel le plus difficile: affection hématologique du nourrisson et du petit enfant, il s'agit d'une entité frontière entre le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique.
  - Clinique : altération de l'état général, très volumineuse splénomégalie avec hépatomégalie et adénopathies diffuses, syndrome hémorragique fréquent.....

- NFS : hyperleucocytose très modérée avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose ( $> 1000/\text{mm}^3$ ), anémie, thrombopénie.
- Myélogramme : hyperplasie de la lignée granuleuse avec signes cytologiques de myélodysplasie.
- Le diagnostic de LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrit de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire.

## 2) Lors de la phase aigue :

- ❖ **La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)** à chromosome Phi +, constitue un diagnostic différentiel possible d'une leucémie myéloïde chronique en phase de transformation aiguë de phénotype lymphoïde. Si la présence d'une SMG et d'une myélémie associée à une basophilie oriente plutôt vers un diagnostic de LMC acutisée, seul le caryotype réalisé lors de la rémission après chimiothérapie d'induction permettra de trancher, en montrant dans le cas d'une LMC acutisée la persistance du chromosome Phi dans toutes les métaphases analysées.
- ❖ **La leucémie aiguë myéloblastique (LAM)**: est généralement de reconnaissance aisée. Cependant, l'absence de hiatus leucémique et la présence d'images médullaires polymorphes au myélogramme constituent des éléments de similitude avec la LMC. Mais la sévérité de l'anémie et de la thrombopénie, le pourcentage élevé de cellules blastiques, la richesse du tableau clinique et l'évolution sont bien différentes.

## VII. Evolution-pronostic :

### 1. Evolution :

L'histoire naturelle de la LMC de l'enfant évolue en trois phases : la phase chronique, la phase accélérée et la phase blastique.

La classification WHO de 2002 [64], qui précisait les critères définissant les différentes phases, a été révisée en 2013 par Baccarani et coll. [65] avec l'introduction des critères de l'European Leukemia Net (ELN).

**Tableau XV** : Critères de la phase accélérée et blastique selon l'OMS et l'ELN [65]

	Définition
<b>Phase accélérée</b>	
<b>Critères ELN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de blastes périphériques ou médullaires compris entre 15 et 29% ou taux blastes + promyélocytes périphériques ou médullaires &gt; 30%</li> <li>- Taux de polynucléaires basophiles (PNB) circulants ≥ 20 %</li> <li>- Thrombopénie (&lt;100G/L) sans traitement,</li> <li>- Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules avec le chromosome Philadelphie ACC/Phi+.</li> </ul>
<b>Critères OMS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de blastes périphériques ou médullaires compris entre 10 et 19%.</li> <li>- Taux de polynucléaires basophiles (PNB) circulants ≥ 20 %</li> <li>- Thrombopénie (&lt;100G/L) sans traitement,</li> <li>- Thrombocytose (&gt;1000G/L) malgré le traitement</li> <li>- Augmentation de la splénomégalie ou des GB,</li> <li>- Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules avec le chromosome Philadelphie ACC/Phi+.</li> </ul>
<b>Phase blastique</b>	
<b>Critères ELN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de blastes périphériques ou médullaires ≥ 30 %</li> <li>- prolifération extra-médullaire de blastes à l'exception de la rate</li> </ul>
<b>Critères OMS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de blastes périphériques ou médullaires ≥ 20 %</li> <li>- prolifération extra-médullaire de blastes à l'exception de la rate</li> <li>- larges foyers ou groupes de blastes sur la BOM</li> </ul>

## 2. **Complications : [66] [67]**

Elles sont devenues moins fréquentes avec les progrès thérapeutiques récents. Elles peuvent soit se rencontrer au début et donc être révélatrices de la maladie, soit survenir au cours de l'évolution notamment dans les phases avancées.

- a. **Complications hémorragiques** : en rapport avec la thrombopénie et les anomalies de la fonction plaquettaire, prennent plusieurs aspects : Hématomes, purpura ou ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématomèse, et méléna.
- b. **Complications thrombotiques** : il s'agit surtout de thromboses veineuses, touchant tous les territoires, notamment les membres inférieurs (phlébite), ou rarement un priapisme.
- c. **Complications infectieuses** : les infections trouvent un terrain prédisposé avec tendance à la gravité chez ces patients qui sont immunodéprimés du fait de la thérapeutique. Les agents sont viraux ou bactériens (spécifiques ou banaux), et les localisations sont diverses (pleuropulmonaires, digestives,...)
- d. **Leucostase** : lié à la stase des leucocytes le long des vaisseaux :
  - **Cérébrale** : hypoxie, céphalées, coma...
  - **Pulmonaire** : arrêt respiratoire
- e. **Complications métaboliques** : syndrome de lyse tumorale
- f. **Infiltrations** :
  - **Cutanées** : sous forme d'éruptions disséminés.
  - **osseuses** : qui se manifestent par des douleurs osseuses diffuses.
  - **Des organes sensoriels** : rétinite leucémique, troubles auditifs à type de vertiges, acouphènes ou hypoacousie.

Dans notre série, la prise en charge tardive et discontinuée des enfants, explique la fréquence relative des complications notamment infectieuses et hémorragiques. Des complications rarement cités dans la littérature ont été notés comme le priapisme.

### **3. Pronostic :**

L'évolution de la maladie est très différente d'un patient à l'autre, dont de nombreuses variations concernant la durée respective des différentes phases de la LMC sont observées. L'étude des facteurs pronostiques a un rôle primordial pour déterminer l'issue de la LMC et pour prévoir les chances de guérison ou le risque de réapparition de la maladie.

Pour une meilleure évaluation du pronostic vital et afin de choisir le traitement le mieux adapté au patient atteint de LMC, un certain nombre de scores d'évaluation ont été instaurés, dans lesquels, de différents facteurs pronostiques sont pris en considération dont l'aspect cytohématologique reste le facteur le plus important quelque soit le système de scoring utilisé.

Dans une étude menée par Castro-Malaspina *et coll.*, 14 caractéristiques ont été étudiées comme facteurs prédictifs de mauvaise évolution de la maladie. Seul le pourcentage de blastes que ce soit dans le sang circulant ou dans la moelle osseuse est retrouvé comme facteur de mauvais pronostic. Ainsi ni l'âge, ni le sexe, ni le degré du syndrome tumoral (splénomégalie, hépatomégalie, atteintes ganglionnaires), ni le taux d'hémoglobine, ni la numération des globules blancs, ni le pourcentage de granuleux immatures, ni l'éosinophilie, ni la basophilie, ni le taux de paquettes dans le sang circulant ne semblaient influencer le pronostic de la

LMC [31]. Cependant, cette étude regroupait à la fois des diagnostics de LMC chez l'enfant mais aussi de LMMCJ.

Plus récemment, un des scores pronostiques utilisé chez l'adulte, le score Sokal, a été adapté pour les sujets atteints de LMC de moins de 45 ans [68], [69]. Il prend en compte la taille de la rate, différents facteurs dans le sang circulant (le pourcentage de blastes, le taux de plaquettes et le pourcentage d'hématocrite) et le sexe, au moment du diagnostic.

Il est calculé selon la formule :

$$\text{Score de Sokal} = (0,0255 \times (R-8,14)) + 0,0324 \times (B-2,22) + 0,1025 \times (P/700)^2 - 0,0627 - 0,0173 \times (Ht-34,2) + 0,2682 \times (S-1,40).$$

- R : taille du débord de la rate sous le rebord costal, en cm ;
- B : pourcentage de blastes dans le sang (%) ;
- Ht : pourcentage d'hématocrite ;
- P : taux de plaquettes (N.  $\times$  109/L) ;
- S : sexe (féminin = 2, masculin = 1).

Les patients sont ainsi classés en fonction de ce score en faible risque (< 0,8), risque intermédiaire (entre 0,8 et 1,2) et risque élevé (>1,2)

Un nouveau score est apparu pour prédire la rémission cytogénétique complète (RCC) 18 mois après le début du traitement, le score EUTOS [70]. Les facteurs prédictifs les plus puissants pour l'évaluation d'une RCC à 18 mois sont la taille de la rate (mesurée en cm sous le rebord costal) et le pourcentage de polynucléaires basophiles (PNB) dans le sang circulant. Le score EUTOS peut être calculé selon la formule :

$$\text{Score EUTOS} = (7 \times B) + (4 \times R).$$

- R : taille du débord de la rate sous le rebord costal en cm
- B : pourcentage de PNB dans le sang (%)

Si cette somme est supérieure à 87, le patient présente un risque élevé de ne pas atteindre une RCC à 18 mois sous traitement, tandis que si cette somme est inférieure ou égale à 87, le patient présente un faible risque de ne pas atteindre une RCC à 18 mois sous traitement.

## VIII. Prise en charge thérapeutique :

### 1) Objectifs thérapeutiques :

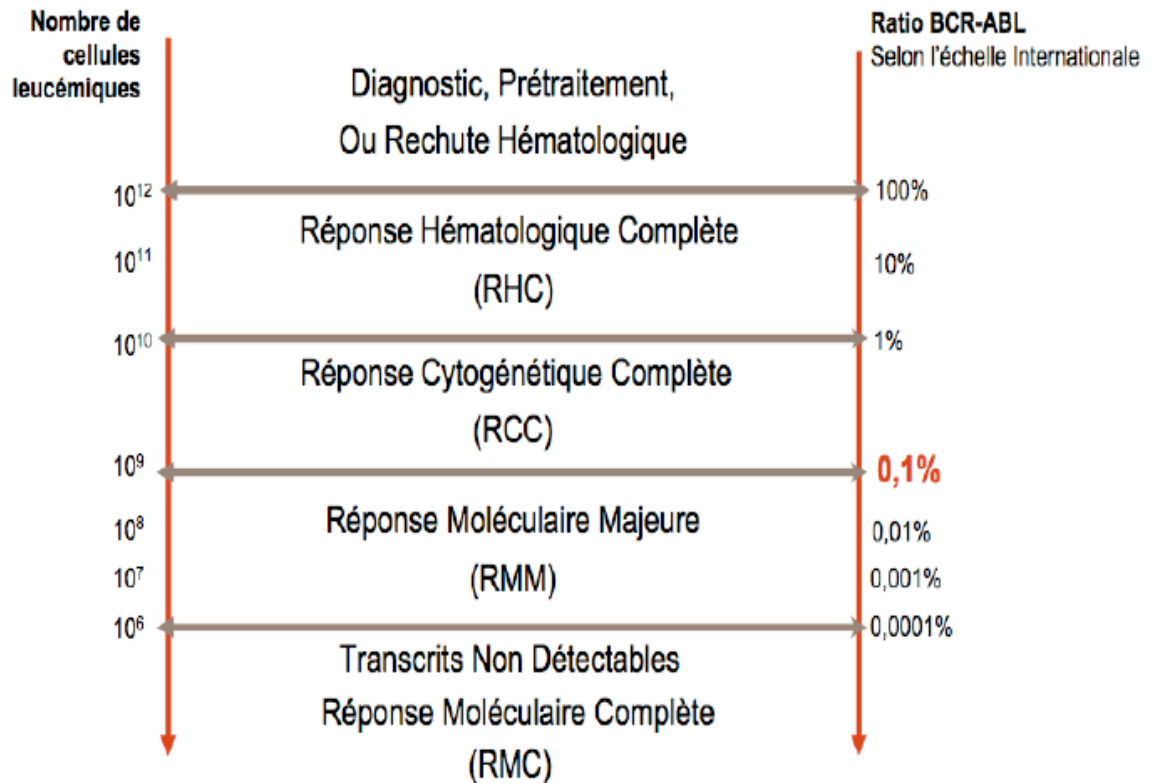
#### a. Définition des réponses [71]:

Trois niveaux de contrôle de la maladie sont définis dans la LMC :

- ✓ **Réponse hématologique** : repose sur les données de l'hémogramme (taux des plaquettes, des leucocytes, des basophiles et la myélémie) et la taille de la rate.
- ✓ **Réponse cytogénétique** : se base sur la proportion de cellules portant le chromosome Philadelphie issue de l'analyse du caryotype médullaire
- ✓ **Réponse moléculaire** : s'appuie sur le ratio « BCR-ABL/gène de contrôle » calculé à partir des résultats de l'examen moléculaire.

**Tableau XVI:** Critères de réponses au traitement [71]

Type de réponse	Définitions
<b>Réponse hématologique complète (RHC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- un taux de globules blancs &lt; 10000/mm<sup>3</sup></li> <li>- un taux de plaquettes &lt; 450000/mm<sup>3</sup></li> <li>- une absence de myélémie</li> <li>- un taux de basophiles &lt; 5%</li> <li>- une rate non palpable</li> </ul>
<b>Réponse cytogénétique</b> <b>Complète (RCyC)</b> <b>Partielle (RCyP)</b> <b>Mineure (RCym)</b> <b>Minime</b> <b>Aucune</b>	Phi+ 0 % Phi+ 1-35 % Phi+ 36-65 % Phi+ 66-95 % Phi+ > 95%
<b>Réponse moléculaire</b> <b>Majeure (RMM)</b> <b>Complète (RMoC)</b>	≤ 0,10 % Transcrits BCR-ABL non quantifiables et non détectables



**Figure 22** : Corrélation entre le nombre de cellules leucémiques et l'expression de BCR-ABL1 [72].

**b. Critères de surveillance et de réponse :**

Les critères de surveillance et de suivi des patients atteints de LMC et traités par ITK sont également soumis à des recommandations de l'ELN. La démarche des examens biologiques à réaliser lors de la surveillance de ces patients en fonction du temps de traitement est bien établie.

Le caryotype médullaire (et non la FISH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au diagnostic</li> <li>- À 3 mois</li> <li>- À 6 mois</li> <li>- Puis tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une rémission cytogénétique complète confirmée</li> <li>- Ensuite 1 fois par an, si un monitoring moléculaire sanguin n'est pas possible</li> <li>- Toujours en cas d'échec (résistance primaire ou secondaire)</li> <li>Et en cas d'anémie, leucopénie ou thrombopénie inexpiquée</li> </ul>
Analyse moléculaire (RT-Q-PCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les 3 mois sur le sang jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM, c'est-à-dire rapport BCR-ABL/ABL <math>\leq</math> 0,1%), confirmée à 3 mois.</li> <li>- Ensuite tous les 6 mois</li> </ul>
Recherche moléculaire d'une mutation	- En cas de réponse suboptimale ou d'échec. Cette recherche est nécessaire avant la décision de proposer un traitement par ITK de 2 <sup>nde</sup> génération

**Figure 23** : Examens biologiques de surveillance des patients traités par ITK [73]

**Tableau XVII** : Définition des réponses au traitement par ITK. [74] [75]

	Réponse optimale	Alarmes	Echecs
<b>Au diagnostic</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque élevé selon les scores pronostiques</li> <li>- Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Phi +</li> </ul>	-
<b>A 3 mois</b>	RHC et/ou Phi+ $\leq$ 35 % et/ou BCR-ABL $\leq$ 10 %	Phi+ 36- 95 % et/ou BCR-ABL > 10 %	Pas de RHC et/ou Phi+ $\geq$ 95 %
<b>A 6 mois</b>	Phi+ 0 % et/ou BCR-ABL $\leq$ 1 %	Phi+ 1- 35 % et/ou BCR-ABL 1-10 %	Phi+ > 35 % et/ou BCR-ABL > 10 %
<b>A 12 mois</b>	BCR-ABL $\leq$ 0,1 %	BCR-ABL 0,1-1 %	Phi+ > 0 % et/ou BCR-ABL > 1 %
<b>Après et à tout moment au cours du traitement</b>	BCR-ABL $\leq$ 0,1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du taux de transcrite BCRABL</li> <li>- Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Phi +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de RHC</li> <li>- Perte de RCyC</li> <li>- Mutation peu sensibles à l'Imatinib ACC/Phi+</li> </ul>

Si les critères de réponse optimale au traitement ne sont pas atteints mais que les résultats ne permettent pas non plus de classer le patient en zone d'échec thérapeutique, les recommandations imposent de surveiller très attentivement le patient.

Dans notre série, le suivi des patients a été marqué par plusieurs abandons de traitement définitifs ou non. La chronicité de la maladie, le manque des moyens financiers, la distance à parcourir pour venir en consultation, le manque d'informations, sont des exemples de facteurs pouvant expliquer ce phénomène. Cela avait pour conséquence l'absence d'un protocole thérapeutique unifié.

En fonction du temps de traitement et du résultat de ces examens biologiques, la réponse au traitement par ITK pourra être définie [74]. En fonction du type de réponse, la prise en charge du patient pourra ainsi être adaptée.

## **2) Moyens thérapeutiques :**

### **2-1) Chimiothérapie conventionnelle :**

#### **➤ Busulfan (Misulban®) :**

C'est un agent alkylant utilisé à la dose de 0,1 mg/kg/j. Il a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas, mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont pu être rapportées (1 à 2,5 %) [76], [77]. Cette thérapeutique est connue par sa toxicité hématologique retardée et durable prédominante sur les polynucléaires [78]. Le Busulfan est abandonné après la découverte, de l'Hydroxyurée [79].

➤ **Cytarabine :**

La cytarabine est un antimétabolite pyrimidique, inhibe la synthèse de l'ADN en s'incorporant à ce dernier, il inhibe aussi directement l'ADN polymérase. Il est indiqué en cas de transformation aigue de la LMC en association avec l'interféron (IFN) en seconde intention, après résistance à l'Imatinib, à une dose d'induction de 100 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 10 jours. Dans le traitement d'entretien, la voie sous-cutanée est utilisée à une dose de 20 mg/m<sup>2</sup>/j, pendant 5 à 10 j. [78]

Dans l'essai international IRIS, la supériorité de l'Imatinib a été prouvée, puisque Sur un total de 1 106 patients inclus entre juin 2000 et janvier 2001, 553 ont reçu l'association IFN $\alpha$ -cytarabine, mais 65 % d'entre eux ont changé de bras de traitement pour recevoir l'Imatinib en raison d'intolérance ou d'inefficacité. [80]

Dans notre étude, ce médicament a été largement utilisé seul (en cas d'indisponibilité ou rupture de stock de l'Hydrea) ou en association avec l'Hydrea en cas de signes d'alarme (augmentation de la SMG).

➤ **Interféron alpha :**

L'INF- $\alpha$  est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales. L'INF « interfère » dans le système immunitaire mais son mécanisme d'action dans la LMC demeure largement inconnu [71] [82].

Une dose de 5 MU/m<sup>2</sup>/j administrée par voie sous-cutanée est habituellement préconisée, elle s'accompagne d'effets secondaires importants et gênants, pouvant conduire à une diminution de la

posologie dans 30 à 50 % des cas, voire à un arrêt du traitement dans 15 à 20 % des cas [83].

L'étude de Giona *et coll.* décrit le résultat à moyen terme de 30 patients diagnostiqués avec la LMC dans l'enfance et l'adolescence entre 1980 et 2001. La survie globale à 8 ans de 17 enfants traités par l'IFN  $\alpha$  était de 63% comparativement à 61% des 13 enfants traités par allogreffe de CSH mais tous les bénéficiaires de l'IFN $\alpha$  avaient une maladie résiduelle [84].

En France en 2006, 14 enfants ont été recrutés dans un essai de phase II testant l'association de l'IFN $\alpha$  et de la cytarabine. Une rémission hématologique complète (RHC) a été obtenue chez 7 des 12 enfants évaluables (58%) à 3 mois, une rémission cytogénétique majeure (RCM) chez 7 des 11 évaluables (50%) et une rémission cytogénétique complète (RCC) dans 2 cas sur 7 évaluables (14 %) à 12 mois. Cependant, à 13 mois, pour 13 enfants, le traitement avait été modifié pour soit de l'Imatinib soit la réalisation d'une allogreffe de CSH et une toxicité de grade 3-4 a été retrouvée pour 8 enfants [85].

#### ➤ **6-Mercaptopurine (Purinethol®) :**

C'est une purine antagoniste structurale des bases xanthiques et qui bloque ainsi la synthèse des acides nucléiques, administrée à une dose avoisinant 2,5 mg/kg/j. [86]

Il est indiqué essentiellement dans les formes avec anémie et thrombopénie, et en association en cas de signes d'acutisation.

➤ **Hydroxyurée (Hydrea®) :**

Il s'agit d'un antagoniste de la synthèse de l'ADN présente une faible toxicité, surtout par rapport à l'interféron. Facile d'utilisation, sa posologie de 50 mg/kg/jour per os permet une rémission hématologique mais cette thérapeutique n'éradique pas le chromosome Phi des cellules médullaires.

C'est en 1993 qu'une étude randomisée allemande a permis de démontrer la supériorité de l'Hydroxyurée sur le Busulfan avec un allongement significatif de la médiane de survie [76].

Une méta-analyse développée par « the American society of hematology » a confirmé ces résultats [87].

Aujourd'hui, l'Hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique ou de thrombocytose supérieure à 1 000 G/l. Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée ou d'intolérance aux autres thérapeutiques, car elle est facile à utiliser [88].

Dans notre contexte, ce médicament reste largement utilisé, pour son coût abordable (66,20 Dhs soit environ 6 € pour une boîte de 20 gélules de 500 mg d'Hydrea®) et sa bonne tolérance. Mais à noter que les périodes de rupture de stock dans les officines sont plus ou moins longues avec pour corollaire une reprise rapide de l'hyperleucocytose avec énorme splénomégalie chez les patients. Ceci a pour conséquence un changement de la stratégie thérapeutique, les patients en phase chronique ou accélérée étaient souvent mis sous Purinethol associé ou non à la cytarabine.

**2-2) Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques :**

L'allogreffe de CSH reste à l'heure actuelle le seul traitement curatif de la LMC de l'enfant et de l'adolescent [89].

L'équipe de Cwynarski et coll. étudie la survie globale à 3 ans de 315 enfants atteints de LMC. La survie globale est de 75% pour les enfants transplantés avec un donneur apparenté à la phase chronique de la maladie contre 46% lorsque le donneur est non apparenté. En fonction du stade de la maladie, la survie globale passe de 65% à la phase chronique à 39% en phase avancée pour les transplantés non apparentés [90].

Une autre étude menée par Sutorp et coll., chez 176 enfants et adolescents retrouve une survie globale à 5 ans de 87% pour les transplantations avec donneur apparenté contre 45% pour les transplantations avec donneur non apparenté [91].

Dans une étude de 2003, en France, 66 enfants sont étudiés après allogreffe de CSH [92]. La survie globale chez les patients en phase chronique est de 73% contre 27% chez les patients en phase avancée de la maladie. La principale cause de décès liée à la greffe est la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

A l'heure actuelle en France, chez l'enfant et l'adolescent, la première ligne de traitement de la LMC est constituée par l'utilisation de l'Imatinib. L'allogreffe de CSH ne trouve sa place qu'en deuxième ou troisième ligne de traitement proposée en fonction de la phase de la maladie et de l'efficacité des ITK [93].

Dans notre contexte, Les difficultés de mise en place des techniques de greffe de moelle allogénique, laissent la place au traitement par ITK.

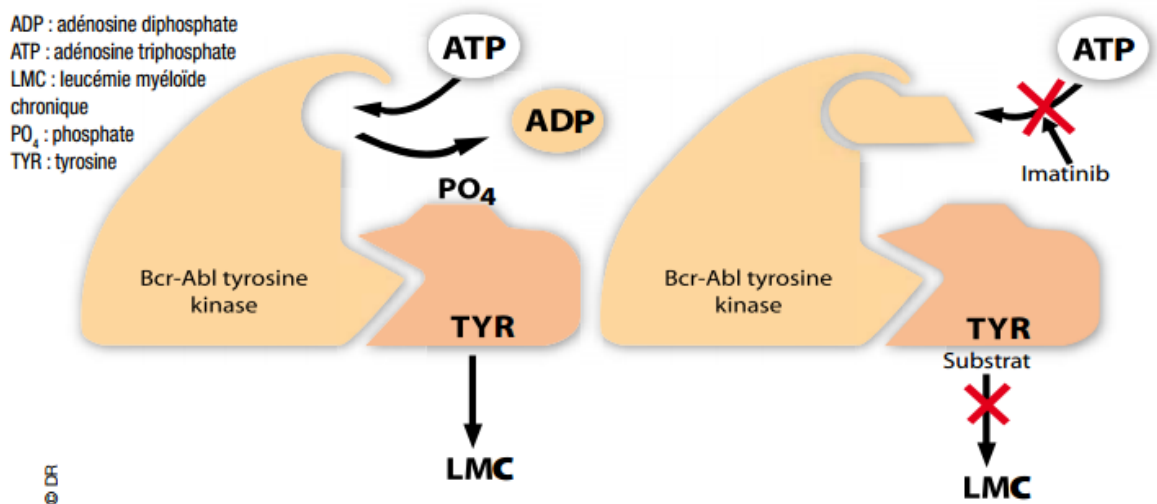
### 2-3) Inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ont révolutionné le pronostic de la LMC [94]. Ce sont ces molécules qui sont désormais à la base du traitement de la LMC, avec à leur tête l'Imatinib Mesylate (Glivec®).

#### a) ITK de première génération : l'Imatinib mésylate (Glivec®)

##### ⊙ Mécanisme d'action :

L'Imatinib a été le premier ITK mis au point. Il agit comme un inhibiteur compétitif sur le site de liaison de l'ATP, au niveau de la boucle P, uniquement dans la forme inactivée de la protéine de fusion BCR-ABL. Son action n'est pas totalement spécifique puisqu'il a également une affinité pour les PDGFR A et B (platelet-derived growth factor receptor) et pour le récepteur c-Kit. [95]



**Figure 24** : mécanisme d'action de l'Imatinib [95]

⊙ **Posologies : [96]** Elles varient en fonction du stade de la maladie:

- **Pour la phase chronique :** La posologie recommandée pour la population pédiatrique est de 260 à 300 mg/m<sup>2</sup>/j (sans dépasser une dose journalière de 400 mg).
- **Pour la phase accélérée :** la dose quotidienne recommandée est de 400 mg/m<sup>2</sup> (sans dépasser 600 mg).
- **Pour la phase blastique :** cette dose serait de 500 mg/m<sup>2</sup> (sans dépasser 800 mg)

⊙ **Effets indésirables de l'Imatinib :**

- L'Imatinib est généralement bien toléré et très peu de patients arrêtent le traitement pour cause d'effets secondaires graves.
- Les effets secondaires hématologiques arrivent en tête, allant de la simple monocytopénie à une pancytopenie sévère, avec par ordre de fréquence : la neutropénie, la thrombopénie et l'anémie.
- Les autres effets indésirables décrits sont : [97] [98] [99] [100]
  - ✓ des signes digestifs : diarrhées, nausées-vomissements, douleurs abdominales, cytolysé hépatique
  - ✓ des signes neuromusculaires et articulaires: douleurs musculaires et ostéoarticulaires, céphalées, asthénie
  - ✓ des signes cutanés : rash, œdèmes périorbitaires
  - ✓ des troubles hydro-électrolytiques et endocriniens : rétention hydrosodée, hypoglycémie, hypophosphatémie
- spécifiquement chez l'enfant, des troubles du métabolisme osseux ont été décrits récemment avec de véritables problèmes de retard de croissance, notamment lorsque le traitement est instauré en phase pré-pubertaire. [101] [102].

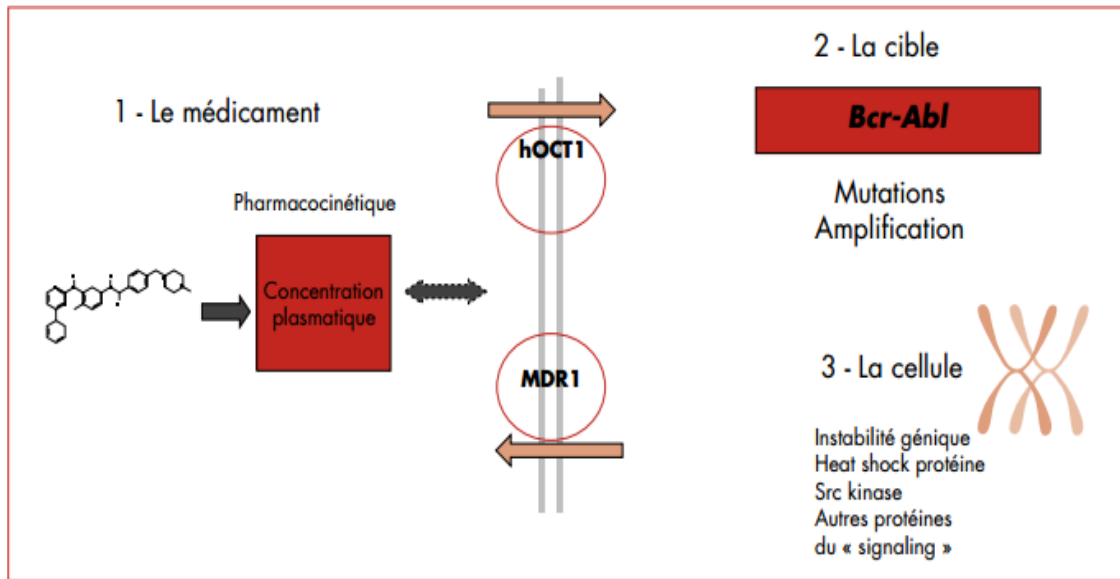
⊙ **Echecs thérapeutiques sous Imatinib :**

Les échecs thérapeutiques sous Imatinib peuvent être liés à une résistance à la molécule, à une intolérance au médicament, à une interaction médicamenteuse ou à une mauvaise observance de la part du patient (intérêt du dosage plasmatique de l'ITK).

Après avoir éliminé les causes « évidentes » d'échec thérapeutique, un mécanisme de résistance doit donc être évoqué.

Les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sont étroitement liés à leur mode de fonctionnement. Il convient de distinguer ceux dépendants :

- ✓ **du médicament** : Il existe un lien statistique entre les concentrations plasmatiques et la réponse au traitement suggérant qu'il existe chez certains patients de véritables résistances pharmacologiques [103]
- ✓ **de la cible** : due à des phénomènes d'amplification génique du gène BCR-ABL1 lui-même (responsable d'une instabilité génétique) ou encore du gène MDR1 (gène de résistance multidrogue) [104].
- ✓ **de la cellule leucémique** : en rapport ou liés aux différentes voies de transduction du signal. Par exemple, les protéines de la famille des Src kinases ont été particulièrement étudiées et montrées comme pouvant participer à la résistance à l'Imatinib [105]. L'implication d'autres acteurs moléculaires tels les HSP70 a aussi été suggérée [106]



**Figure 25** : Principaux mécanismes de résistance à l'Imatinib [73].

⊙ **Evaluation de l'efficacité de l'Imatinib chez l'enfant :**

La première étude sur le sujet est menée par Champagne et coll. lors d'un essai de phase 1 mené chez 31 enfants atteints de LMC. Ils reçoivent des doses d'Imatinib allant de 260 à 570mg/m<sup>2</sup>, afin d'étudier sa tolérance. La dose maximale tolérée n'a pas pu être identifiée, du fait de la très bonne tolérance de la molécule avec moins de 5% des patients présentant des effets indésirables de grade 1 ou 2 [107].

A l'issue de cette étude, il a été établi que la dose de 260 à 340 mg/m<sup>2</sup> est équivalente à la dose standard de 400 mg chez l'adulte en termes d'exposition à la drogue.

44 enfants atteints de LMC en phase chronique sont recrutés pour un essai de phase 4 dans une étude française et traités par Imatinib à la dose de 260 mg/m<sup>2</sup>. Une réponse hématologique complète est obtenue chez 98% des patients, tandis qu'une réponse cytogénétique complète est obtenue pour 61% des patients et une réponse moléculaire majeure dans 31% des cas, à

1 an [108]. Durant tout le suivi de l'étude, la RCC a été obtenue pour 77% des enfants et la RMM pour 57% d'entre eux. Cependant, pour environ 30% des patients, le traitement a été arrêté pour cause de réponse non satisfaisante, avec poursuite soit par un traitement par ITK de seconde génération ou réalisation d'une allogreffe de CSH.

Une étude de l'efficacité de l'Imatinib est menée sur 30 enfants à « haut risque » par Millot et coll. en 2006. Ces enfants présentent soit une phase chronique tardive (résistance au traitement par Interféron), soit une phase avancée de la maladie ou une rechute après allogreffe de CSH. Après traitement par Imatinib, à la dose 260 mg/m<sup>2</sup> ou 340 mg/m<sup>2</sup>, une RHC est obtenue chez 80% et une RCC chez 60% des patients en phase chronique tardive tandis qu'une RHC est obtenue chez 75 % et une RCC chez 29% des patients en phase avancée de la maladie [109].

Dans notre série, chez les patients mis sous Imatinib pour la plupart, nous avons noté plusieurs interruptions du traitement pour des raisons d'indisponibilité du traitement à l'hôpital et du coût de l'Imatinib (voir tableau XVII). Les interruptions de traitement et la faible disponibilité des moyens de suivi n'ont pas motivé la réalisation de l'évaluation de la réponse cytogénétique ou moléculaire pour la plupart des patients.

**Tableau XVIII : Prix des ITK disponibles au Maroc**

Nom commercial	Spécialité	Quantité	Prix (Décembre 2016) *
GLIVEC®	Imatinib	Boite 120 gélules de 100 mg	20400 DHS (≈ 2000 €)
IMATINIB COOPER®	Imatinib	Boite 120 gélules de 100 mg	3500 DHS (≈ 350 €)
IMATEC®	Imatinib	Boite 120 gélules de 100 mg	3800 DHS (≈ 380 €)
TASIGNA®	Nilotinib	Boite 112 capsules de 200 mg	33153 DHS (≈3300 €)

\* Prix de vente public sur le site de l'agence nationale de l'assurance maladie (ANAM) au Maroc (<http://www.anam.ma/>)

**b) Les ITK de deuxième génération :**

❖ **Le Dasatinib :**

Chez l'enfant, un essai de phase I a été réalisé par Aplanc et coll. chez 9 patients atteints de LMC [110]. L'escalade de doses va de 50 à 110 mg/m<sup>2</sup>, sans qu'il y ait de dose-limites toxiques. Les effets indésirables répertoriés sont similaires à ceux de l'Imatinib, avec cependant, quelques patients ayant présenté des épanchements pleuraux et des hémorragies digestives. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont une hypokaliémie et une diarrhée. Au niveau de l'efficacité, les auteurs observent 3 réponses cytogénétiques complètes (RCyC) et 3 réponses cytogénétiques partielles (RCyP).

Un deuxième essai de phase I/II est mené par Zwaan et coll. chez 58 enfants dont certains pré-traités par Imatinib avec une LMC ou avec une LAL à chromosome Philadelphie [111]. Les doses étudiées vont de 60 à 120 mg/m<sup>2</sup>. Les principaux effets indésirables sont, par ordre de fréquence, les nausées (31%), les céphalées (22%), les diarrhées (21%) et les vomissements (17%) avec des effets de grade 3 ou 4 chez 3 patients. En phase chronique, sur 17 patients, 14 (82%) présentent une RCyC et 8 (47%) une RMoM. En phase accélérée ou avec une LAL, sur 17 patients, 6 (35%) présentent une RHC et 11 (65%) une RCyC.

❖ **Le Nilotinib :**

Chez les jeunes patients, il n'existe pas encore de données disponibles sur l'utilisation du Nilotinib, il y a donc un besoin urgent d'essais cliniques bien conçus dans cette population de patients.

**c) Les ITK de troisième génération :**

Le seul ITK de troisième génération qui a été développé pour le moment est le Ponatinib. Il n'a été étudié que chez le sujet adulte [112]

**2-4) Traitements adjuvants :**

- ❖ **Les boissons alcalines, l'hyperhydratation** et un traitement **hypouricémiant (allopurinol)** doivent être associés tant que la leucocytose est élevée, pour baisser le taux d'uricémie dans le sang, et éviter les complications.
- ❖ **La transfusion** en cas d'anémie sévère ou de thrombopénie.
- ❖ **Les antibiotiques** : leur utilisation est justifiée par la fréquence des infections au cours de la LMC.
- ❖ **Les antalgiques et les anti-inflammatoires** peuvent être utilisés en cas de douleurs osseuses.

**3) Indications :**

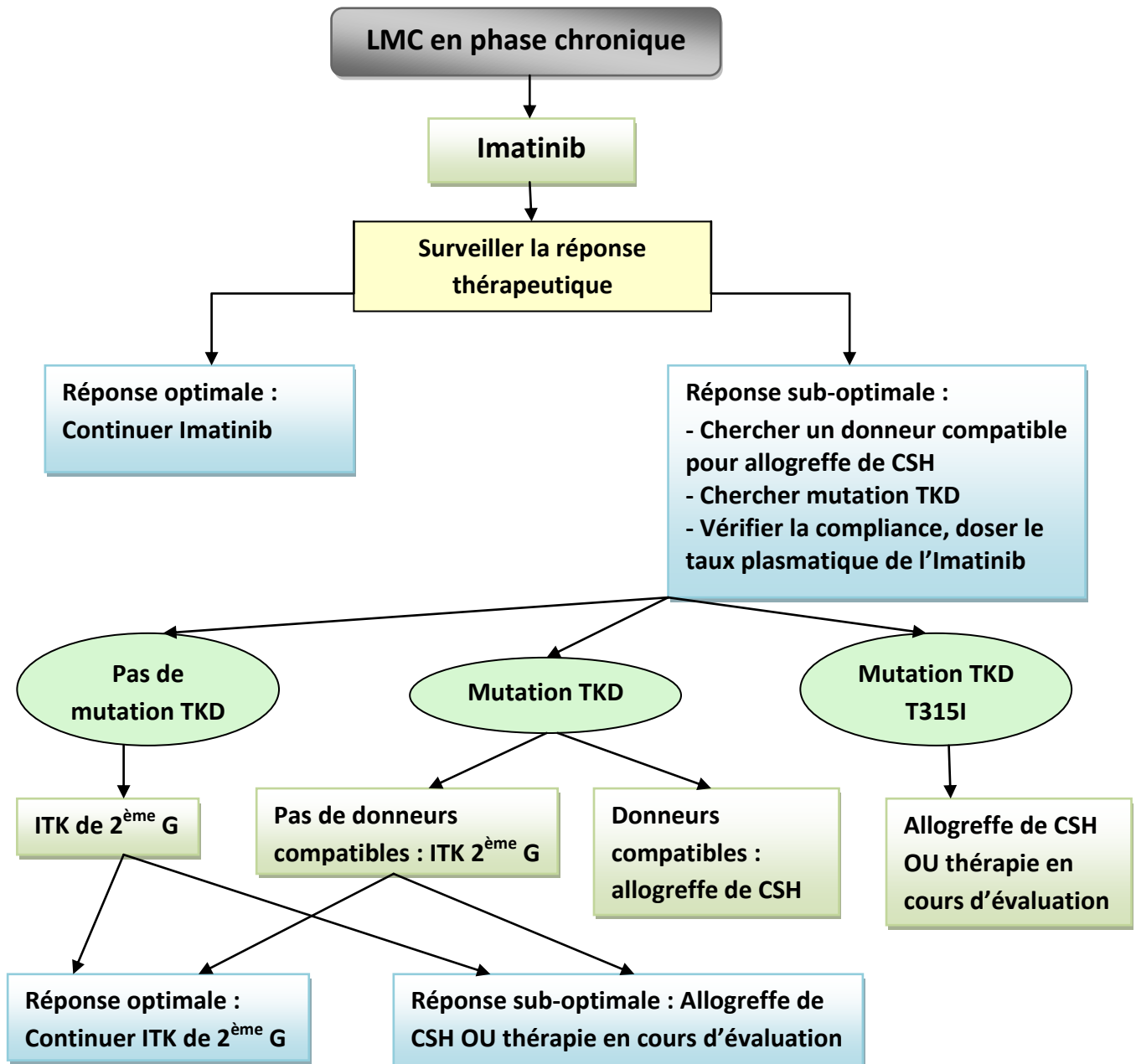
Récemment, L'International Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group CML Committee a publié leurs recommandations concernant la prise en charge de la LMC chez l'enfant et l'adolescent, en s'inspirant des recommandations chez l'adulte. [113]

➤ **En phase chronique :**

Les recommandations préconisent pour la phase chronique [113] [114] [115] :

- L'un des trois inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) (imatinib, nilotinib ou dasatinib) comme traitement de première intention de la LMC.
- En cas d'intolérance, passer à un autre ITK ou bosutinib

- Les trois ITK peuvent être utilisés comme traitement de deuxième ligne : les doses peuvent différer.
- L'allogreffe des CSH doit être envisagée en cas d'échecs de deux ITK



**Figure 26** : Algorithme pour la PEC de la LMC en phase chronique [113]

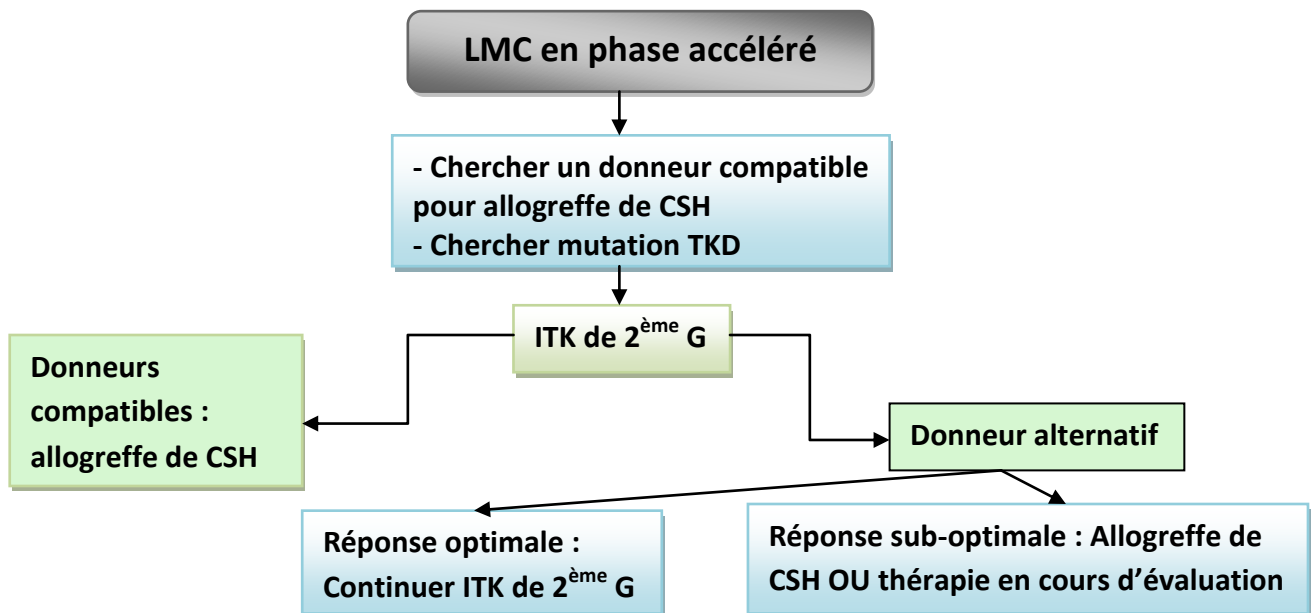
\* Mutation TKD : mutation tyrosine kinase domain.

\* Mutation TKD T315I : résulte d'une substitution d'acides aminés en position 315 dans le BCR-ABL.

➤ **En phase accélérée :**

Pour la phase accélérée, ces recommandations préconisent [113] [114] [115]:

- ITK (imatinib, nilotinib, dasatinib ou bosutinib).
- Le choix de l'ITK est basé sur le type de la thérapie antérieure et / ou le type de mutation dans le domaine BCR-ABL.
- Les doses recommandées d'imatinib, de nilotinib et de dasatinib sont plus élevées pour la phase accélérée que pour la phase chronique.
- Si résistance et / ou l'intolérance à deux ITK ou plus : omacetaxine (médicament d'origine semi-synthétique extrait du Cephalotaxus harringtonii qui a été approuvé par la FDA - food and drug administration- américaine en octobre 2012)
- L'allogreffe des CSH à envisager, en fonction de la réponse au ttt.

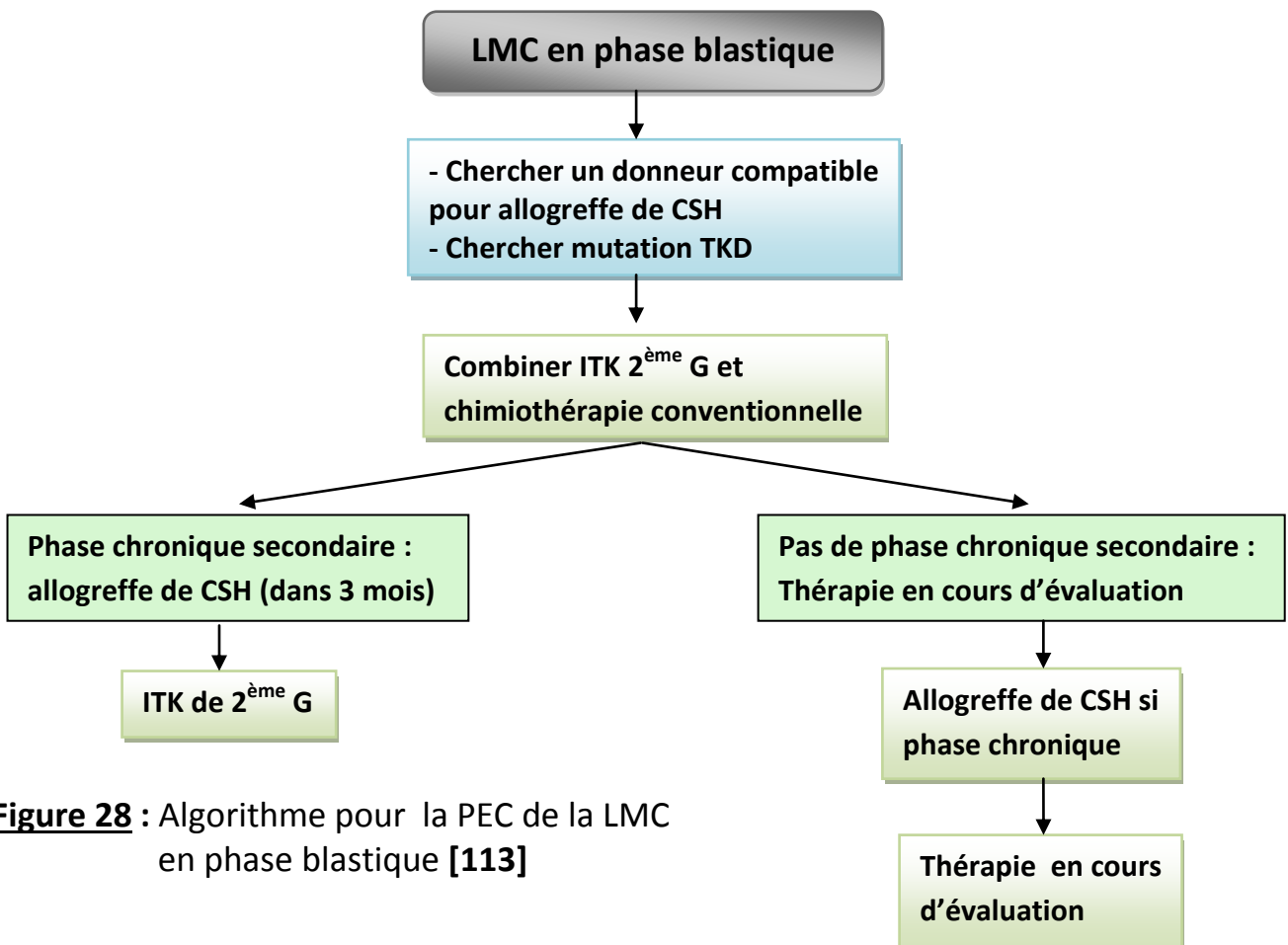


**Figure 27** : Algorithmme pour la PEC de la LMC en phase accélérée [113]

➤ **En phase blastique :**

Pour la phase blastique, ces recommandations préconisent [113] [114] [115]:

- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques, de préférence après une réponse au traitement par induction
- Les patients en phase blastique lymphoïde peuvent être traités avec des schémas de chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en combinaison avec un ITK
- Les patients en phase blastique myéloïde peuvent être traités avec des schémas de chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en combinaison avec un ITK



**Figure 28** : Algorithme pour la PEC de la LMC en phase blastique [113]

Dans notre série, la PEC des patients après stadification en phase chronique ou accélérée ou blastique ne suit pas les recommandations. Seul un traitement palliatif fait essentiellement d'Hydroxyurée associé ou non à la cytarabine était proposé comme traitement initial pour la majorité des cas, avant l'introduction des ITK de 1<sup>ère</sup> G et par la suite des ITK de 2<sup>ème</sup> G.

Il est important de noter que de nombreuses études restent à faire pour répondre à plusieurs questions restées sans solutions à nos jours concernant la spécificité de l'enfant à l'ère de la prise en charge par ITK.

**Tableau XIX** : questions et problèmes non résolus dans la LMC de l'enfant [115]

Problématiques et questions	Notes
Les enfants ont une espérance de survie > à celle des adultes	Aucune étude n'a démontré l'efficacité des ITK pour supprimer la maladie au-delà de 15 ans. Il peut y avoir des morbidités inattendues après des décennies de traitement par les ITK
Les morbidités des ITK chez les enfants sont différentes de celles chez les adultes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les enfants nécessitent plusieurs décennies de traitement par ITK</li> <li>• Les ITK causent des troubles de croissance</li> <li>• Il n'existe pas d'études sur l'Homme montrant l'effet des ITK sur la fécondité des jeunes enfants</li> <li>• Dysfonctionnement immunitaire, thyroïdien, cardiaque, vasculaire et toxicité hépatique ont été rapportés chez les adultes, mais il n'y a pas de données à long terme pour les enfants</li> </ul>
Le traitement doit être conçu pour Guérir, plutôt que supprimer la maladie	les nouveaux agents qui ciblent les cellules souches leucémiques ou la résistance aux ITK peuvent être particulièrement utiles chez les patients pédiatriques
L'allogreffe des CSH peut être utile chez les enfants dans la première phase chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le résultat de l'allogreffe est meilleur chez les enfants en général</li> <li>• L'allogreffe des CSH peut offrir une rémission ou une guérison en éradiquant les cellules souches leucémiques</li> <li>• Des techniques récentes, comme le conditionnement d'intensité réduite (RIC) peuvent être efficaces</li> <li>• Il existe très peu de "grandes études" sur les résultats et la morbidité de l'allogreffe des CSH pour la LMC</li> <li>• Une rechute très tardive est possible</li> </ul>
L'efficacité des nouveaux ITK n'a pas été validée	Des études de phase 2 sur les ITK de 2 <sup>ème</sup> G sont en cours.
Manque de lignes directives spécifiques pour le traitement des enfants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La modification des directives ELN et NCCN peut être nécessaire</li> <li>• Les recommandations du groupe d'étude I-BFM inspirées des données sur l'adulte ont été publiées</li> <li>• Une harmonisation internationale est nécessaire</li> </ul>
Le système de scoring LMC n'a pas été Validé chez les enfants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les scores Sokal, Hasford et Eutos ne sont pas fiables pour les enfants</li> <li>• La Valeur pronostique de la réponse précoce et cinétique du taux de transcription BCR-ABL1 doit être validée chez les enfants</li> </ul>



**CONCLUSION**

La leucémie myéloïde chronique de l'enfant est une pathologie rare qui occupe une faible activité en oncologie pédiatrique (2 à 3% des leucémies de l'enfant), plus fréquente chez l'adolescent que le petit enfant.

Sur le plan clinique, la splénomégalie est assez fréquente, mais le diagnostic positif repose essentiellement sur les données hématologiques (NFS et myélogramme) et cytogénétiques (Caryotype).

L'évolution naturelle de la maladie passe par trois phases : chronique, accélérée et blastique. Grâce aux progrès de sa prise en charge, le passage aux stades avancés est de plus en plus retardé, et plusieurs enfants restent en rémission pendant plusieurs années.

Au début des années 2000, la découverte des inhibiteurs de la tyrosine kinase a révolutionné la prise en charge des patients atteints de LMC et les recherches sont actuellement menées pour étudier la possibilité d'interrompre le traitement après une certaine période (assez suffisante) de rémission.

Le service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Rabat prend en charge les malades depuis 1987. Cette prise en charge a suivi l'évolution de l'oncologie pédiatrique en général, mais elle a été impactée par les aléas rencontrés dans tout pays en voie de développement notamment les difficultés d'accès à des techniques spéciales de diagnostic, les coûts importants de la prise en charge, la proportion des patients en situation d'abandon de traitement par manque de moyen ou d'informations. Néanmoins, de nombreux efforts ont été fournis à plusieurs niveaux dans les différentes disciplines impliquées aboutissant à une amélioration progressive de l'accès aux moyens diagnostiques et thérapeutiques ainsi que de suivi.



# RÉSUMÉ

### Résumé:

**Titre** : La leucémie myéloïde chronique de l'enfant : expérience du service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de Rabat.

**Auteur** : Hamami Amine

**Mots clés** : leucémie myéloïde chronique- enfant- chromosome Philadelphie- ITK

**Introduction** : La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs, elle est rare chez l'enfant. L'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) a révolutionné sa prise en charge. L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients suivis pour LMC, ainsi que d'analyser les difficultés de leur prise en charge.

**Patients et méthodes** : il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, qui s'étend sur 10 ans (2006-2015), concernant les enfants suivis au SHOP à l'hôpital d'enfants de Rabat.

**Résultats** : La LMC constitue 3% de l'ensemble des leucémies suivies au SHOP, l'âge médian des patients étudiés était de 11 ans sans prédominance de sexe.

Au diagnostic, 80% des patients étaient en phase chronique, 5% en phase accélérée et 15% en acutisation. La distension abdominale, la pâleur et l'asthénie étaient les symptômes les plus représentés et la splénomégalie était constante. Le taux médian des GB était de 323000/mm<sup>3</sup>, celui des plaquettes de 573000/mm<sup>3</sup>. L'anémie était constante avec un taux médian de 7,75 g/dl. Le chromosome Philadelphie a été retrouvé chez 15 enfants sur 16.

L'Hydroxyurée et la cytarabine étaient les plus prescrits chez les patients en phase chronique et accélérée. La phase blastique était traitée par les protocoles de leucémie aigue. L'Imatinib était prescrit chez 50 % des patients avec des difficultés d'observance liées au coût.

Parmi les 20 patients inclus dans notre étude, 9 patients sont vivants sous traitement, 3 perdus de vue, un abandon de traitement et 7 décès.

**Conclusion** : la prise en charge de la LMC au SHOP est impactée par le coût important des traitements et le suivi de la réponse (cytogénétique et moléculaire). De nombreux efforts ont été fournis, afin de généraliser le traitement par ITK et améliorer l'observance.

**Abstract:**

**Title:** chronic myeloid leukemia in children: experience of the department of pediatric hematology-oncology (DPHO) at Rabat.

**Author:** Hamami Amine

**Keywords:** chronic myeloid leukemia- Children-Philadelphia Chromosome -TKI

**Introduction:** Chronic myeloid leukemia is a hematological malignancy belonging to the group of myeloproliferative disorders, it is rare in children. The management of this disease has seen a tremendous progress, with the advent of tyrosine kinase inhibitors (TKI). The objective of our work is to study the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary profile of the patients with CML, and to analyze the difficulties of management.

**Materials and methods:** It's about a retrospective descriptive study covering 10 years (2006 - 2015), it concerns children the department experience of pediatric hematology and oncology at the children's hospital in Rabat.

**Results:** CML accounts for 3% of all leukemias in the DPHO; the median age of the patients studied was 11 years without sex predominance.

At the diagnosis, 80% of the patients were in chronic phase, 5% in accelerated phase and 15% in acutisation. Abdominal distension, pallor and asthenia were the most common symptoms and splenomegaly was constant. The median WBC count was 323000/mm<sup>3</sup>; the platelet count was 573000/mm<sup>3</sup>. The anemia was constant with a median rate of 7.75 g/dl. The Philadelphia chromosome was found in 15 children from 16.

Hydroxyurea and Cytarabine were the most commonly treatment prescribed in chronic and accelerated phase. The blast crisis was treated by acute leukemia's protocols. Imatinib was prescribed in 50% of patients with adherence difficulties.

Among the 20 patients included in our study, 9 patients are living under treatment, 3 lost to follow up, one case's retirement and 7 deaths.

**Conclusion:** The management of the CML in the DPHO at Rabat is impacted by the high costs of care and monitoring (cytogenetic and molecular response). Multiple efforts have been made to have more patients treated with TKI and to improve compliance.

## ملخص:

**العنوان:** ابيضاض الدم النقوي المزمن عند الطفل : تجربة مصلحة أمراض الدم و أورام الأطفال بالرباط  
**من طرف:** حمامي أمين

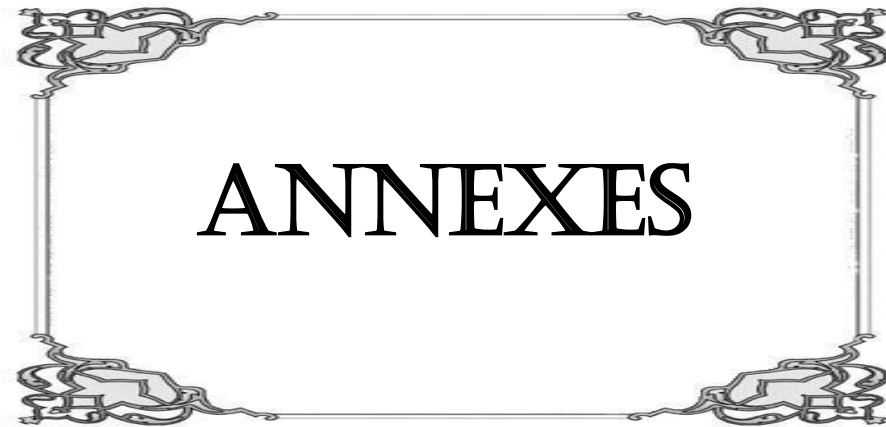
**الكلمات الأساسية:** ابيضاض الدم النقوي المزمن – الطفل – صبغي فيلادلفيا – مثبطات التيروسين كيناز  
**مقدمة:** ابيضاض الدم النقوي المزمن هو ورم خبيث في الدم، ينتمي إلى مجموعة اضطرابات التكاثر النقوي، وهو مرض نادر عند الأطفال. عرف تدبير هذا المرض تقدما ملحوظا مع ظهور مثبطات التيروسين كيناز. والهدف من عملنا هو دراسة الجوانب الوبائية، السريرية، البيولوجية، العلاجية والتطورية لمرضى ابيضاض الدم المزمن وتحليل صعوبات تدبير هذا المرض.

**المرضى و الطرق:** هذا العمل هو عبارة عن دراسة وصفية رجعية، تغطي 10 سنوات (2006 - 2015) بشأن الأطفال المتابعين في مصلحة أمراض الدم وأورام الأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط.

**النتائج:** يمثل ابيضاض الدم النقوي المزمن نسبة 3 بالمائة من جميع سرطانات الدم المشخصة بالمصلحة، و متوسط العمر بالنسبة للحالات المدروسة هو 11 سنة، في حين أن الإناث و الذكور مصابون تساويا. عند التشخيص، كان 80 بالمائة من المرضى في الطور المزمن، 5 بالمائة في الطور المتسارع، بينما 15 بالمائة في الطور الأرومي. من الأعراض الأكثر كسفا للمرض هناك انتفاخ البطن، الشحوب و الوهن، أما تضخم الطحال فقد كان موجودا عند جميع الأطفال. كانت النسبة المتوسطة لخلايا الدم البيضاء 323 ألف باللملم المكعب، بينما نسبة الصفائح الدموية حوالي 573 ألف باللملم المكعب، في حين أن فقر الدم كان ثابتا لدى جميع الأطفال مع نسبة متوسطة قدرت ب 7,75 غم/ديسيلتر. من بين 16 حالة وجد صبغي فيلادلفيا عند 15 منها. كان هايدروكسي يوريا و سيتارابين الأكثر استعمالا في الأطوار المزمنة و المتسارعة، بينما في الطور الأرومي فقد تم استعمال بروتوكول سرطانات الدم الحادة. 50 بالمائة من الأطفال فقط من استفادوا من العلاج بايماتينيب لكن متابعتهم لم تكن منتظمة بحكم التكاليف الباهظة.

من بين الأطفال المدروسين، لازل 9 على قيد الحياة تحت العلاج، انقطعت الأخبار عن 3، تخلت حالة واحدة عن العلاج، و توفي 7 حالات.

**خاتمة:** يتأثر تدبير ابيضاض الدم النقوي المزمن في مركز أمراض الدم و أورام الأطفال بالرباط، بصعوبات متجلية أساسا في التكاليف الباهظة للعلاج و مراقبة الاستجابة للعلاج. بالمقابل تبذل مجهودات كبيرة، ليستفيد أكبر عدد من مثبطات التيروسين كيناز، و تحسين الامتثال.



**ANNEXES**

# Fiche d'exploitation (LMC) - SHOP 2016

## Identité :

- Nom et Prénom : ..... sexe : M  F
  - Date et lieu de naissance : ..... / ..... / ..... à ..... Age : .....
  - Niveau scolaire : .....
  - Type de prise en charge : RAMED  IND  CNOPS  Payant
  - Adresse : .....
  - Téléphone : ..... N° HO : ....., Date de PEC : .....
- 

## Antécédents :

### ➤ Personnels :

- Médicaux :
  - Développement psychomoteur : ..... - groupe sanguin : .....
  - Pathologies : non  oui  .....
  - Vaccination selon PNI : non  oui
- Chirurgicaux : non  oui  à préciser : .....

### ➤ Familiaux :

- consanguinité : non  oui  laquelle : .....
  - Cancer dans la famille :  
Non  oui  type et personne touchée : .....
  - Maladie hématologique dans la famille :  
Non  oui  type et personne touchée : .....
- 

## Clinique :

- Délai de consultation : ..... • circonstances de découverte : .....
  - Signes cliniques :

Asthénie <input type="checkbox"/>	Amaigrissement <input type="checkbox"/>	fièvre <input type="checkbox"/>
Douleur abdominale <input type="checkbox"/>	Arthralgies <input type="checkbox"/>	pâleur <input type="checkbox"/>
Splénomégalie <input type="checkbox"/>	Hépatomégalie <input type="checkbox"/>	Adénopathies <input type="checkbox"/>

Autres à préciser : .....
-

## **Paraclinique :**

- **NFS- frottis :**
    - **GB** :..... PNN :..... PNB :..... PNE :.....  
Lymphocytes :..... Myélocytes :..... Métamyélocytes :.....  
Promyélocytes :..... Blastés :.....
    - **Hb** :..... VGM :..... TCMH :..... Hte :.....
    - **PQT** :.....
  - **Myélogramme :**.....
    - Myélocytes :..... - métamyélocytes :..... - promyélocytes :.....
    - érythroblastes :..... - mégacaryocytes :..... - Blastés :.....
  - **Caryotype :** fait  non fait  formule : .....  
Chromosome Phi: oui  non   
Autres anomalies à préciser :.....
  - **Biologie moléculaire :** fait  non fait   
bcr-abl : oui  non   
Autres anomalies à préciser :.....
  - **Autres :**
    - Echographie : non  oui  .....
    - LDH : non  oui  .....
    - Uricémie : non  oui  .....
    - Autres anomalies à préciser :.....
- 

## **Prise en charge thérapeutique :**

### **1- Spécifique :**

- **Traitement initial :** .....
  - Date de début : ..... - Durée du traitement : .....
  - Posologie :.....
  - Effets secondaires: .....
  - Réponse thérapeutique : .....
  - Raison d'arrêt :.....
- **2<sup>ème</sup> Traitement :** .....
  - Date de début : ..... - Durée du traitement : .....
  - Posologie :.....
  - Effets secondaires: .....
  - Réponse thérapeutique : .....
  - Raison d'arrêt :.....

- **3<sup>ème</sup> Traitement :** .....
- Date de début : ..... - Durée du traitement : .....
- Posologie : .....
- Effets secondaires: .....
- Réponse thérapeutique : .....
- Raison d'arrêt : .....

- **4<sup>ème</sup> traitement:** .....
- Date de début : ..... - Durée du traitement : .....
- Posologie : .....
- Effets secondaires: .....
- Réponse thérapeutique : .....
- Raison d'arrêt : .....

**2- Adjuvant :** **allopurinol** oui  non       **transfusion** oui  non   
**antalgique** oui  non       **hyperhydratation** oui  non   
**ATB** oui  non       **corticoides** oui  non

**Evolution :**

- **Date des dernières nouvelles :** .....
- **Etat des dernières nouvelles :**
  - Vivant  statut : .....
  - splénomégalie : non  oui
  - GB : ..... PNN : ..... myélémie
  - Hb : ..... - PQT : .....
  - Cytogénétique : .....
  - Traitement actuel : .....
- décédé 
  - date du décès : .....
  - cause du décès : .....
- **complications :** .....
- .....



**BIBLIOGRAPHIE**

1. **De Lavallade H.**  
*Chronic myeloid leukaemia / MEDICINE 41 :5 (2013)*
2. **Bansal S.**  
*Chronic myeloid leukemia in children, do we have all the answers ?/ South Asian J Cancer 3 :192 (2014)*
3. **Sillaber C., Mayerhofer M., Agis H., Sagaster V., Mannhalter C., Sperr W., Geissler K. and Valent P.**  
*Chronic myeloid leukemia : Pathophysiology, diagnostic parameters, and current treatment concepts// Wien Klin Wochenschrift (2003)*
4. **Bennett JH.**  
*Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood / Edinb Med Surg J64:413–23 (1845)*
5. **Neumann E.**  
*A case of leukemia with bone marrow disease. Archives of Medicine 1870*
6. **Nowell P., Hungerford D.**  
*A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. / Science 32 (1960)*
7. **Rowley JD.**  
*A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 243: 290–3 (1973)*
8. **Fialkow PJ., Jacobson RJ., Papayannopoulou T.**  
*Chronic myelocytic leukemia: Clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte / macrophage. Am J Med 63 (1):125–307 (1977)*
9. **Groffen J., Stephenson JR., Heisterkamp N., Klein A., Bartram CR.**  
*Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome22 /Cell 36:93–9 (1984)*
10. **Leguay T., Mahon FX.**  
*Leucémie myéloïde chronique. EMC Hématologie 13-011-B-10 (2005)*
11. **Martin PJ., Najfeld V., Fialkow PJ.**  
*B lymphoid cell involvement in chronic myelogenous leukemia: implications for the pathogenesis of the disease/ Cancer genet cytogene 6:359-68 (1982)*
12. **Mackinney A., Clarck SS.**  
*Simultaneous demonstration of the Philadelphia chromosome in T, B and myeloid cells / Am J Hematol 44; 48-52 (1993)*
13. **Bartram CR., Raghavachar A., Anger B. et ALL.**  
*Lymphocytes lack rearrangement of the BCR gene in Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia/ Blood (1987)*
14. **Turhan A.**  
*Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques/ Bull Cancer 92 (1) : 75-82 (2005)*

15. **Martin R. Howard, Peter J. Hamilton.**  
*Hématologie. Campus illustré /P 44-45. (2002)*
16. **Ren R.**  
*Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia /Nat Rev Cancer 5: 172-83 (2005)*
17. **Dine G, Rehn Y., Brahimi S., Ammar N., Gaillard B., Bocq Y., Fumagalli.**  
*Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique /Immunoanalyse et biologie spécialisée (2013).*
18. **Jamieson C., Ailles L., Dylla S., Muijtjens M., Jones C., Zehnder J.**  
*Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML /N Engl J Med 351: 657-67 (2004)*
19. **Smith MA., Ries LAG., Gurney JG., et coll.**  
*Cancer incidence and survival among children and adolescents /United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute.*
20. **Suttorp, M., Millot, F.**  
*Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010 use of tyrosine kinase inhibitors and SCT." American Society of Hematology. (2011)*
21. **Bernard J., Seligmann M., Achr J.**  
*La LMC chez l'enfant. 20 observations/ Arch. Franc. Ped (1962)*
22. **Reismann LE., Trujillo JM.**  
*Chronic granulocytic leukemia of childhood/ Ped (1963)*
23. **Smith K., Jhonson W.**  
*Classification of chronic myelocytic leukemia in children/ Cancer (1974)*
24. **A. Najab.**  
*L.M.C de l'enfant. Thèse en médecine à la faculté de rabat 1981-n°199.*
25. **Suttorp M.**  
*Innovative approaches of targeted therapy for CML of childhood in combination with paediatric haematopoietic SCT / Bone Marrow Transplant 42 Suppl 2: S40-46 (2008)*
26. **Millot F., Traore P., Guilhot J., Nelken B., Leblanc T., Leverger G., Plantaz D., Bertrand Y., Bordigoni P., Guilhot F.**  
*Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia." Pediatrics 116(1): 140-143 (2005)*
27. **Birch JM., Alston RD., Quinn M., Kelsey AM.**  
*Incidence of malignant disease by morphological type, in young persons aged 12-24 years in England, 1979-1997." Eur J Cancer (2003)*
28. **Horibe K., Tsukimoto I., Ohno R.**  
*Clinicopathologic characteristics of leukemia in Japanese children and young adults." Leukemia Aug;15(8):1256-61. (2001)*

29. **Hardisty RM., Speed DE., Till M.**  
*Granulocytic leukemia in childhood/Br J Haematol.10:551–566 (1964)*
30. **Hays T, Morse H, Peakman D, Rose B, Robinson A.**  
*Cytogenetic studies of chronic myelocytic leukemia in children and adolescents / Cancer.144:210–214 (1979)*
31. **Castro-Malaspina H, Schaison G, Briere J, et coll.**  
*Philadelphia chromosome-positive chronic myelocytic leukemia in children. Cancer /52:721–727 (1983)*
32. **Rowe JM, Lichtman MA.**  
*Hyperleukocytosis and leucostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia/ Blood.63:1230–1234 (1984)*
33. **Auer I, Butturini A, Gale RP.**  
*BCR-ABL rearrangements in children with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia/ Blood. 78:2407–2410 (1991)*
34. **Dow LW, Raimondi SC, Culbert SJ, et coll.**  
*Response to alpha-interferon in children with Philadelphia-positive chronic myelocytic leukemia /Cancer.68:1678–1684 (1991)*
35. **Fioretos T, Heim S, Garwicz S, Ludvigsson J, Mitelman F.**  
*Molecular analysis of Philadelphia-positive childhood chronic myeloid leukemia / Leukemia. 6:723–725 (1992)*
36. **Alkhatib MA.**  
*Pattern of pediatric chronic myeloid leukemia in Sudan and hematological response to imatinib /Pediatr Hematol Oncol. (2011)*
37. **Baunin V.**  
*La LMC de l'enfant et de l'adolescent : réarrangements moléculaires BCR ABL1 au diagnostic- thèse en médecine à la FMP de Poitiers (2013)*
38. **Giona F., Putti MC, Micalizzi C., et al.**  
*Long term results of high-dose Imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase : the Italian experience/ Br J Haematol.(2015)*
39. **Apperley JF.**  
*CML in pregnancy and childhood / Best Practice & Research Clinical Haematology. 455–474 (2009)*
40. **Preston DL., Kusumi S., Tomonaga M., Izumi S., Ron E., Kuramoto A., Kamada N., Dohy H., Matsuo T., Matsui T., et al.**  
*Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987." Radiat Res Feb;137(2 Suppl):S68-97.*

- 41. Sadak KT., Fultz K., Mendizabal A., Reaman G., Garcia-Gonzalez P., Levine PH.**  
*International patterns of childhood CML: comparisons between the United States and resource-restricted nations / Pediatr Blood Cancer.61(10):1774-8. (2014)*
- 42. Millot F., Traore P., Guilhot J., Nelken B., Leblanc T., Leverger G., Plantaz D., Bertrand Y., Bordigoni P., Guilhot F.**  
*Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia / Pediatrics 116(1): 140-143. (2005)*
- 43. Fall S., Ndiaye F., Dior OD., Sall AF., Sloma I., Touré-Fall A., Keita Y.**  
*Chronic myeloid leukemia in young patients: Experience in a clinical hematology unit in Senegal/ revue d'oncol hémat Ped 170-174(2015)*
- 44. Croizat P., Germain D. et Bothier F.**  
*Leucémie myéloïde chronique in encyclopedie médico-chirurgical sang et organes hématopoïétiques /Paris (1967)*
- 45. Rowe J. M., Lichtman M.A.**  
*Hyperleukocytosis and leukostasis, common features of childhood chronic myeloid leukemia / Blood 63: 1230-1234.*
- 46. Adler R., Viehmann S., Kuhlisch E., Rottgers S., Martiniak Y., Harbott J., Suttorp M.**  
*Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients' characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia /Eur J Haematol 82(2): 112-118.*
- 47. Najab A.**  
*L.M.C de l'enfant. Thèse en médecine à la faculté de rabat 1981-n°199.*
- 48. La Faculté de Médecine d'Angers** <http://hematocell.univangers.fr>
- 49. Bousser J.**  
*Signes, évolution et physiopathologie de la LMC Rev. Prat. 1973*
- 50. Ganta RR., Nasaka S., Gundeti S.**  
*Impact of Imatinib adherence on the cytogenetic Response in pediatric chronic myeloid leukemia-chronic phase*
- 51. A. Damir, H. Sadiki, K. Maani, J. Hachim, H. Hadj Khalifa**  
*La leucémie myéloïde chronique chez l'enfant (10 observations)  
Service de pédiatrie 3 hôpital d'enfant CHU Ibn rochd, Casablanca,*
- 52. Huntly BJ, Bench A, Green AR.**  
*Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. Blood 2003; 102: 1160–8.*
- 53. Zakkari N.**  
*Les Aspects cytohématologiques de la leucémie myéloïde chronique et leurs impacts pronostic. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. 2014 -n° 4*

- 54. D. Bories, A. Devergie, M. Gardembas-Pain, M.Kuentz, L. Legros, F. Mahon, Nicolini, C. Prudhomme, S. Raynaud, F., P. Rousselot, A. Turhan, J. Van Den Akker, F.Guilhot.**  
*Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Hématologie. Volume 9, Numéro 6,497-512, Novembre-Décembre 2003, Revue.*
- 55. C. Bilhou-Nabera, C. Barin, A. Bernheim, N. Dastugue, V. Eclache, C. Léonard, S. Raynaud, C. Terre, J. Van Den Akker.**  
*Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). Pathologie Biologie 52 (2004)*
- 56. Deininger M., Goldman J., Melo J.**  
*The molecular biology of chronic myeloid leukemia/ Blood volume (2000)*
- 57. Branford S, Hughes T, Rudzki Z, et al.**  
*Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics Br J Haematol 2003 107: 587-99*
- 58. G. Dine, Y. Rehn, S.Brahimi, N. Ali, B. Gaillard, Y. Bocq, G. Fumagalli.**  
*Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. Immunoanalyse et biologie spécialisée (2013).*
- 59. R. Lacroix, F. Sabatier, F. Dignat et J. Sampol**  
*Leucémie myéloïde chronique. Laboratoire d'immunologie et d'hématologie, UFR de pharmacie, Aix-Marseille Université.*
- 60. <http://www.lmc-cml.org/fr/pag13-Signes-biologiques-et-bilans.html>**
- 61. Fuente J., Baruchel A., Biondi A., Bonte E., Dress, Suttorp M., Millot F.**  
*Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML) Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years/ British Journal of Haematology (2014)*
- 62. Agharbi F.**  
*La leucémie myéloïde chronique : avancées diagnostiques et thérapeutiques. Faculté de médecine de Fès 2008 86-08*
- 63. Thompson A., Kantarijan M., Cortes E.**  
*Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015/ Mayo clin proc. 90(10) :1440-1454 (2015)*
- 64. Vardiman, J. W., Harris, N. L., Brunning, R. D.**  
*The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 100(7): 2292-2302. (2002)*

65. **Baccarani M., Deininger M., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J., Cervantes F., Clark R., Cortes J., Guilhot F., Hansen H., Hughes T., Kantarjian H., Kim D., Larson R., Lipton J., Mahon F., et al.**  
*European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 122: 872-884. (2013)*
66. **Croisat P. Germain D., Bothier F.**  
*Leucémie myéloïde chronique in encyclopedie medico-chirurgical sang et organes hématopoeitiques/ editions techniques (1967)*
67. **Tanzer J.**  
*La leucémie myéloïde chronique in hematologie paris (1976)*
68. **Sokal JE., Cox EB., Baccarani M., Tura S., Gomez GA., Robertson JE., Tso CY., Braun TJ., Clarkson BD., Cervantes F.**  
Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood 63: 789-799. (1984)*
69. **Sokal JE., Baccarani M., Tura S., Fiacchini M., Cervantes F., Rozman C., Gomez GA., Galton DA., Canellos GP., Braun TJ. (1985).**  
*Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia- relevance to bone marrow transplantation.(1985)*
70. **Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., Guilhot J., Saussele S., Rosti G., Guilhot F., Porkka K., Ossenkoppele G., Lindoerfer D., Simonson B., Pfirmann M., Hehlmann R.**  
*Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood (2011).*
71. **Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G, Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F. et al.**  
*Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet/ journal of clinical oncology (2009)*
72. **Baccarani M., Saglio G., Goldman J., Hochhaus A., Simonsson B., Appelbaum F., Apperley J., Cervantes F., Cortes J., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Niederwieser D., Silver R., Hehlmann R.**  
*Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet/ Blood 108(6): 1809-1820. (2006)*
73. **Preudhomme C., Cayuela J.M., Chomel J.C., Corm S., Hayette S., Mahon F.X., Nicolini F.E., Réa D., Roche-Lestienne C., Guilhot F.**  
*Management of positive Philadelphia chromosome leukemia with ABL point mutations : recommendations from the FI-LMC group. (2010)*

- 74. Baccarani M., Deininger M., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J., Cervantes F., Clark R., Cortes J., Guilhot F., Hansen H., Hughes T., Kantarjian H., Kim D., Larson R., Lipton J., Mahon F., et al.**  
*European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 122: 872-884. (2013)*
- 75. Baccarani M., Castagnetti F., Gugliotta G., Rosti G.**  
*A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. / Ann Hematol 94(Suppl 2):S141–S147 (2015)*
- 76. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, al.**  
*Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. Blood 1994; 84:4064*
- 77. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A.**  
*A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood (1995)*
- 78. Dorosz P.**  
*Guide pratique des médicaments. 22ème édition. 2002*
- 79. Rousselot P., Rochant H., Turhan A., Bernheim A., Bories D., Recher C., Brière J., Najman A., Sutton L., Buzyn A., Devergie A.**  
*Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. Médecine thérapeutique. Volume 6, Numéro 2, 129-40, Février 2000.*
- 80. Guilhot F.**  
*First line therapy for chronic myeloid leukemia. Correspondances en Onco-hématologie - Vol. IV - n° 3 – 2009*
- 81. Guilhot F, Roy L, Guilhot J, Millot F.**  
*Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin N Am (2004)*
- 82. Lacotte-Thierry L, Guilhot F.**  
*Interféron et hématologie. Rev Med Interne 2002; 23 : 481-488.*
- 83. Sebahoun G.**  
*Hématologie clinique et biologique. Rueil-Malmaison 2005 ; 578 pages.*
- 84. Giona, F., Moleti, M.L., Del Giudice, I., Testi, A.M., Diverio, D., De Cuia, M.R., Mandelli, F., Foa, R.**  
*"Long-term follow-up of Philadelphia chromosome-positive (Ph+)." British Journal of Haematology. 2005*
- 85. Millot, F., Guilhot, J., Nelken, B., Leblanc, T., Leverger, G., Bernard, F., Gandemer, V., Behard, C., Berger, C., Cornu, G., Duchene, S., Guilhot, F.**  
*Results of a phase II trial testing interferon-alpha 2b and cytarabine in children and adolescents with chronic myelogenous leukemia. Pediatr Blood Cancer (2006)*

- 86. Croziat P., Germain D., Bothier F.**  
*Leucémie myéloïde chronique in encyclopedie medico-chirurgical sang et organes hématopoétiques. Editions techniques Paris (1967)*
- 87. Silver R, Woolf S, Hehlmann R, Appelbaum F, Anderson J, Bennett C.**  
*An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. Blood (1999)*
- 88. T. Leguay, F.-X Mahon.**  
*Leucémie myéloïde chronique. EMCHématologie2 (2005) 187 205.*
- 89. Shenoy, S., Smith, F. O.**  
*Hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies of myeloid origin." Bone Marrow Transplant (2008).*
- 90. Cwynarski, K., Roberts, I. A., Iacobelli, S., Van Biezen, A., Brand, R., Devergie, A., Vossen, J. M., Aljurf, M., Arcese, W., Locatelli, F., Dini, G., Niethammer, D., Niederwieser, D., Apperley, J. F**  
*Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. (2003)*
- 91. Suttorp M., Claviez A., Bader P., Peters C., Gardner H., Ebell W., Dilloo D. Kremens B., Kabisch H., Führer M., Zintl, F., Göbel U., Klingebiel T.**  
*Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I.Klin Padiatr (2009)*
- 92. Millot F., Esperou H., Bordigoni P., Dalle J., Michallet M., Michel G., Bourhis J., Kuenz M., Blaise D., Garban F., Plouvier E., Rome A., Guilhot**  
*Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in childhood: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant. (2003)*
- 93. Andolina J., Neudorf S., Corey S.J.**  
*How I treat childhood CML / Blood 119: 1821-1830. (2012)*
- 94. Druker, B. J., Guilhot, F., et al.**  
*Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia / N Engl J Med 355:2408-2417. (2006)*
- 95. Treuil P.**  
*La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib/ Actualités pharmaceutiques - n° 473 - Avril (2008)*
- 96. Suttorp M., Eckardt L., Tabea Tauer J., Millot. F**  
*Management of CML in childhood. Curr Hematol Malig Rep (2012) 7 :116-124*
- 97. Hochhaus A.**  
*Managing chronic myeloid leukemia as a chronic disease. American society of hematology. (2011)*

- 98. Mughal T., Radich J., Deininger W. Apperley J., Hugues T., Harrison C., Gambacorti-Passerni C., Salgio G., Cortes J., Daley G.**  
*Chronic myeloid leukemia : Reminiscences and dreams. Haematologica (2016)*
- 99. Stein B., Smith D.**  
*Treatment Options for patients with chronic myeloid leukemia who are resistant to or unable to tolerate Imatinib. (2010)*
- 100. Legros L.**  
*Inhibiteur de la tyrosine kinase de 1<sup>ère</sup> génération : Résultats à long terme. Oncologie 14 :574-578 (2012).*
- 101. Shima H., Tokuyama M., Tanizawa A., Tono C., Hamamoto K., Muramatsu H., Watanabe A., Ito M., Kurosawa H., Kato K., Tsurusawa M., Horibe K., Shimada H.**  
*Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. J Pediatr 2011 .159(4):676-81.*
- 102. Millot F., Baruchel A., Guilhot J., Petit A., Leblanc T., Bertrand Y., Mazingue F., Patrick L., Vérité C., Berthoux C., Bernard F., Yacouben K., Bordigoni P., Edan C., Reguerre Y., Couillaud G., Cayuela J., Guilhot F.** *Imatinib Is Efficient but Has a Negative Impact On Growth in Children with Previously Untreated CML in Early Chronic Phase (CP): Results of the French National Phase IV Trial." Blood. (2009)*
- 103. Larson R.A., Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., Riviere G.J., Krahnke T., Gathmann I., Wang Y.**  
*Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia- a subanalysis of the IRIS study. Blood 111, (2008)*
- 104. Mahon F. X., Deininger M.W.N., Schultheis B., Chabrol J., Reiffers J., Goldman J.M., Melo J.V.**  
*Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the TKI STI571- diverse mechanisms of resistance." Blood 2000.*
- 105. Mahon F. X., Hayette S., Lagarde V., Belloc F., Turcq B., Nicolini F., Belanger C., Manley P. W., Leroy C., Etienne G., Roche S., Pasquet J. M.**  
*Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression." Cancer Res 68(23): 9809-9816. (2008)*
- 106. Pocaly M., Lagarde V., Etienne G., Ribeil J. A., Claverol S., Bonneau M., Moreau F., Guyonnet V., Hermine O., Melo J. V., Dupouy M., Turcq B., Mahon F. Pasquet J.**  
*Overexpression of the heat-shock protein 70 is associated to imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. Leukemia 21(1): 93-101. (2007)*

- 107. Champagne MA., Capdeville R., Krailo M., Qu W., Peng B., Rosamilia M., Therrien M., Zoellner U., Blaney SM., Bernstein M.**  
*Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. /Blood 104(9): 2655-2660. (2004).*
- 108. Millot F., Baruchel A., Guilhot J., Petit A., Leblanc T., Bertrand Y., Lutz P., Verite C., Berthou C., Galambrun C., Bernard F., Yacouben K., Bordigoni P., Edan C., Reguerre Y., Couillault G., Mechinaud F., Cayuela JM., Guilhot F.**  
*Imatinib is effective in children with previously untreated CML in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. J Clin Oncol (2011).*
- 109. Millot F., Guilhot J., Nelken B., Leblanc T., De Bont ES., Bekassy AN., Gardner H., Sufliarska S., Stary J., Gschaidmeier H., Guilhot F., Suttorp M.** *Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation." Leukemia (2006).*
- 110. Aplenc R., Blaney SM., Strauss LC., Balis FM., Shusterman S., Ingle AM., Agrawal S., Sun J., Wright JJ., Adamson PC.**  
*Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium." J Clin Oncol 29(7): 839-844. (2011)*
- 111. Zwaan CM., Rizzari C., Mechinaud F., Lancaster DL., Lehrnbecher T., Van der Velden VH., Beverloo BB., Den Boer ML., Pieters R., Reinhardt D., Dworzak M., Rosenberg J., Manos G., Agrawal S., Strauss L., Baruchel A., Kearns PR.**  
*Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: interim results of the CA180-018 phase I study from the ITCC Consortium /J Clin Oncol (2013)*
- 112. Cortes JE., Kantarjian H., Shah NP., Bixby D., Mauro MJ., Flinn I., O'Hare T., Hu S., Narasimhan NI., Rivera VM., Clackson T., Turner CD., Haluska FG., Druker B J., Deininger MW., Talpaz M.**  
*Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome positive leukemias. /N Engl J Med 367(22): 2075-2088. (2012).*
- 113. Fuente J., Baruchel A., Biondi A., Bonte E., Dress, Suttorp M., Millot F**  
*Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML) Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years/ British Journal of Haematology (2014)*
- 114. Andolina RJ., Neudorf SM., Corey SJ.**  
*How I treat childhood CML / blood volume 119- N° 8 (2012)*
- 115. Hijjiya N., Millot F., Suttorp M.**  
*CML in children : Clinical findings, management, and unanswered questions/ Pediatr clin N am 62 107-119 (2015).*



# 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 le respect de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- ⊙ **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**



# قسم أبقراط



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في الممثلة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أحرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأتعرض لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعمودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- اجتماعي. وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل جزء على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مما لا يقبل من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقتضا بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

## ابيضاض الدم النقوي المزمن عند الطفل : تجربة مصلحة أمراض الدم و أورام الأطفال بالرباط

### أطروحة :

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2017/02/23.

### من طرفه

السيد : حمادي أمين  
المزداد في 22 شتبر 1990 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : ابيضاض الدم النقوي المزمن - الطفل - صبغي فيلادلفيا - مثبطات التيروسين كيناز

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: م. خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: م. الكباري

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: ل. حسيين

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: أ. كيلى

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد : م. الخرساني

أستاذ في طب الأطفال