



UNIVERSITÉ CADI AYYAD  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

Année : 2014

Thèse n° : 80

**Évaluation du protocole national  
de la prise en charge des leucémies aigues  
lymphoblastiques : expérience du service  
d'hématologie oncologie pédiatrique**

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/12/2014

PAR

**M<sup>me</sup>. Hajar EL YACHKOURI**

Née le 03 Septembre 1988 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES :**

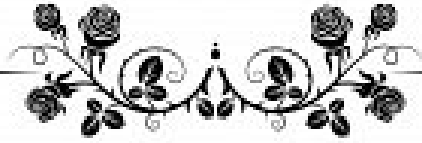
Leucémie aigue lymphoblastique – protocole MARALL 2006 – épidémiologie –  
pronostique – traitement – rémission complète – rechute.

---

**JURY**

<b>Mr. M. HARIF</b> Professeur d'Hématologie	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. L. MAHMAL</b> Professeur d'Hématologie – clinique	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. L. ESSAADOUNI</b> Professeur de Médecine Interne	} <b>JUGES</b>

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ  
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي  
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝  
صدقة الله العظيم



# *Serment d'hypocrate*

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

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

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

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

*Les médecins seront mes frères.*

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

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

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES  
PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr. Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs d'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen )	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani ( Militaire )	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha ( Militaire )	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid ( Militaire )	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae ( Militaire )	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BEN DRISS Laila ( Militaire )	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal( Militaire )	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz ( Militaire )	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha ( Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan ( Militaire )	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOUSS Youssef ( Militaire )	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes (Militaire )	Anesthésie - réanimation	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique

ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	KADDOURI Said ( Militaire )	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine ( Militaire )	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MARGAD Omar ( Militaire )	Traumatologie - orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo-phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUSAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUEIAGLI NABIH Fadoua ( Militaire )	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef ( Militaire )	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL BARNI Rachid ( Militaire )	Chirurgie-générale	SERGHINI Issam ( Militaire )	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL KHADER Ahmed ( Militaire )	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation



*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 ...*

### *A mon très cher père*

*Pour tout l'amour et l'affection que tu me portes. Tu as toujours été présent pour me protéger et me soutenir dans tout ce que j'entreprend. Tu as été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions. Je te serai cher papa reconnaissante toute ma vie pour tout ce que tu m'as donné.*

*J'espère être la fille que tu as voulu que je sois.  
Ce titre de docteur je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

### *A ma très chère mère Amira*

*A toi la plus belle des mamans, je te remercie pour ton amour sans fin, ton écoute permanente, ta tendresse et ton soutien inconditionnel. Tu étais toujours là quand j'avais besoin de toi. Aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le grand amour et le respect que je te porte. Je te dis tout simplement : Je t'aime ma maman chérie.*

### *A mon cher époux Fouad*

*Tu es l'exemple du mari présent et dévoué. Tu as parcouru à mes côtés une grande partie de mon parcours. Je te remercie pour ton amour, ta patience et ton encouragement dans les moments les plus difficiles. Tu m'as toujours poussé à aller de l'avant et à me surpasser quand j'avais plus assez de force.*

*Je te dédie tout particulièrement ce travail en espérant être à la hauteur de tes espérances.*

### *A mon petit ange Amir*

*Tu es arrivé dans ma vie comme une petite lueur, un souffle d'air frais. J'espère mon chéri que je serai un leader pour toi et que je puisse te donner la meilleure éducation qui soit, et que tu seras toujours fier de ta maman.*

### *A mes frères Hamza et Taha et à ma sœur Chorouk*

*A travers ce travail, je vous exprime tout mon amour et mon affection. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*A ma chère grand-mère Maïmouna*

*Tu as toujours été la plus merveilleuse des grands-mères, une source de tendresse et d'amour. Merci mami pour toutes tes prières, sans toi je ne serai jamais arrivé là où je suis maintenant.  
Je t'aime énormément.*

*A mes grands parents paternels*

*Veillez trouver en ce travail l'expression de mon amour et de mon grand respect. Je vous aime énormément, que dieu vous comble de santé et vous donne longue vie.*

*A la mémoire de mon grand-père Haj Ahmed El masmoudi*

*A ma tante Samira et son mari Abdelhak*

*Tu es plus qu'une tante pour moi, ma deuxième maman. Vous avez toujours été présents dans ma vie, merci de m'avoir toujours comblé d'amour et d'affection. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour et respect.*

*A mon oncle Karim, sa femme Imane ainsi que leurs adorables enfants Rania et Ahmed*

*A mon oncle Younes , sa femme Emanuelle et leurs enfants Lina et Adam*

*A mes très chères cousines Malak et Jihane*

*Il n'y a aucun mot qui peut vous exprimer mon amour, je vous adore mes chères cousines.*

*A ma tante Ibtissam et mes adorables cousines Chahinaz et Chahrazad.*

*A mes tantes Awatif, Meriem, Zineb et leurs maris.*

*A mes oncles Moncif, Lotfi, Chakib, Majid et leurs épouses.*

*A tous mes cousins et cousines :*

*Chakib, Yasmine, Nizar, Marouane, Yassine, Hadi, Ghali, Malak...*

*A mes beaux parents ainsi que toute ma belle famille :  
la famille El Mountassir*

*Au meilleures amies du monde : Sahwa Heimeur et Soumia Oussehal*

*Les mots ne pourront pas exprimer l'amitié qui nous a unis, et nous unira pour toujours. Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi, pour votre soutien et votre présence à chaque instant de ma vie. Que ce travail soit le témoignage de mon affection et mon amour.*

*A mon amie et collègue Houyam Fikri*



*REMERCIEMENTS*

***A notre maître et président de thèse : Pr M.Harif***

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à notre sujet. Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude et de notre profond respect.*

***A notre maître et rapporteur de thèse : Pr L.Mahmal***

*Je vous serez toujours reconnaissante pour l'honneur que vous me faites en me confiant ce travail.*

*Vos suggestions, vos directives m'ont facilité la tâche à bien des égards. Votre compétence et vos hautes qualités humaines ont toujours suscité mon admiration.*

***A notre maître et juge : Pr.M. Sbíhí***

*Nous sommes très honorés que vous aillez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Votre compétence et votre enseignement riche nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.*

***A notre maître et juge : Pr. Saadouni***

*Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en jugeant cette thèse. Votre jugement nous sera d'un précieux recours. Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect et notre confiance en votre jugement.*

***A notre maître et juge : Pr. Houdzi***

*Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en jugeant cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre grande estime et de notre reconnaissance.*

***A mon maître Pr. I. Tazi.***

*Je vous remercie pour tous les efforts que vous avez consenti pour m'encadrer ainsi que pour votre gentillesse, votre modestie et votre disponibilité.*

*Merci pour votre patience et votre compréhension.*



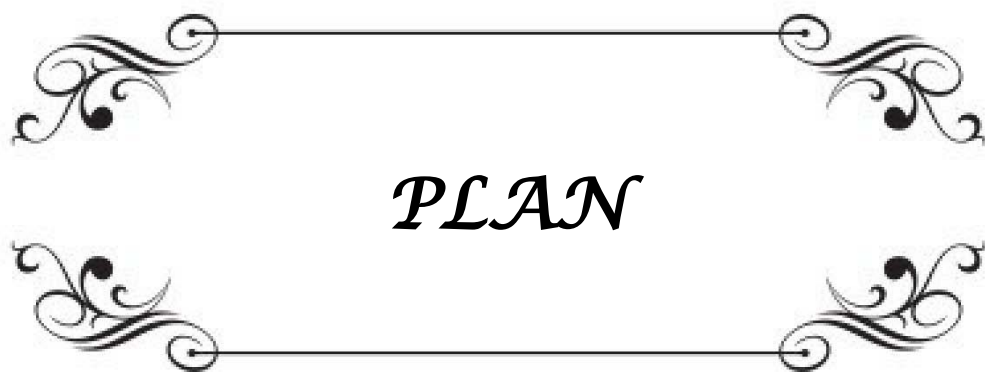
*ABBREVIATIONS*

## Liste des abréviations

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

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

.  
.



***PLAN***

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES :</b> .....	<b>4</b>
I. OBJECTIF DE L'ETUDE :.....	5
II. TYPE DE L'ETUDE :.....	5
III.MODALITES DE RECRUTEMENT DES PATIENTS ET RECUEIL DES DONNEES :.....	5
IV.PROTOCOLE MARALL 2006 : .....	6
1.Phase d'induction :.....	6
2.Phase de consolidation :.....	7
3.Phase d'intensification n°1 :.....	8
4.Interphase :.....	9
5.Phase d'intensification n°2 :.....	10
6.Traitement d'entretien :.....	11
V.CRITERES D'INCLUSION :.....	13
1.Critères d'inclusion dans le groupe Risque standard :.....	13
2.Critères d'inclusion dans le groupe Risque élevé :.....	13
VI.CRITERES D'EXCLUSION :.....	14
VII.ANALYSE STATISTIQUE :.....	14
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>15</b>
I.ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :.....	16
1.Répartition selon l'âge :.....	16
2.Répartition selon le sexe :.....	16
3.Répartition géographique :.....	17
4.Répartition selon la couverture sociale :.....	18
II.ETUDE CLINIQUE :.....	19
1.Antécédents :.....	19
2.Clinique :.....	19
III.ETUDE PARA CLINIQUE :.....	20
1.Hémogramme :.....	20
2.Myélogramme :.....	21
3.Immunophénotypage :.....	22
4.Cytogénétique :.....	22
5.Autres examens para cliniques :.....	23
IV.Groupes pronostique :.....	24
V.Traitement :.....	25
1.Préphase :.....	25
2.Résultats après l'induction :.....	25
3.Résultats après la consolidation :.....	26
4.Résultats après l'intensification n°1 :.....	27
5.Résultats après l'interphase :.....	27
6.Résultats après l'intensification n°2 :.....	27
7.Résultats après le traitement d'entretien :.....	28
8.Résultats globaux jusqu'à la date point :.....	28

9.Rechutes :	29
10.Perdus de vue :	30
11.Décès :	30
12.Toxicité du traitement :	31
13.Diagramme représentant les résultats après l'ensembles des cures de <i>chimiothérapie</i> :	32
VI.Étude de la survie des patients :	33
1.Étude de la survie globale et du taux de rémission par rapport aux facteurs pronostiques :	33
<b>DISCUSSION</b>	<b>38</b>
I.Définition des LAL :	39
II.Physiopathologie :	39
1.Hématopoïèse :	39
2.Leucémogénèse :	44
III.Profil épidémiologique :	46
1.Épidémiologie :	46
2.Étiologies :	48
IV.Classification :	51
1.Classification cytochimique :	51
2.Classification immunophénotypique :	54
3.Classification cytogénétique :	56
V.Aspects cliniques :	60
1.Des symptômes généraux	60
2.Des symptômes qui résultent de l'infiltration de la moelle osseuse par les blastes :	61
3.Des symptômes qui résultent du syndrome tumoral	63
4.Signes cliniques de gravité :	65
VI.Explorations para cliniques	66
1.Biologie : Examens à visée diagnostique	67
2.Bilan d'extension	74
3.Bilan de retentissement :	77
VII.Diagnostiques différentiels	78
1.Chez l'adulte :	78
2.A tous les âges :	78
3.Chez l'enfant :	79
VIII.Facteurs pronostiques et groupes pronostiques :	80
1.Facteurs liés à l'hôte :	81
2.Facteurs liés à la maladie :	81
3.Groupes pronostiques :	83
4.Facteurs thérapeutiques :	83
IX.Traitement :	85
1.Signes de gravité :	85
2.Prévention et traitement des complications :	86
3.Moyens thérapeutiques :	90

4.Suivi thérapeutique :.....	101
5.Prise en charge psychologique .....	110
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>113</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>116</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>128</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>132</b>

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "INTRODUCTION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***INTRODUCTION***

La leucémie aigue lymphoblastique est une hémopathie maligne, caractérisée par une prolifération clonale intra médullaire de cellules hématopoïétiques anormales, dont le processus de maturation est bloqué à un stade précoce de sa différenciation. (1)

L'accumulation de cellules anormales (blastes) dans la moelle ou dans d'autres organes est responsable d'une insuffisance médullaire et/ou d'un syndrome tumoral et/ou d'un syndrome infiltratif.

C'est une pathologie qui se rencontre plus fréquemment chez l'enfant, elle représente 80% des leucémies, et 30% des cancers infantiles.(1)

Chez l'adulte elle est moins fréquente, représentant environ 20% des leucémies aigues mais avec un pronostic plus sévère. (1)

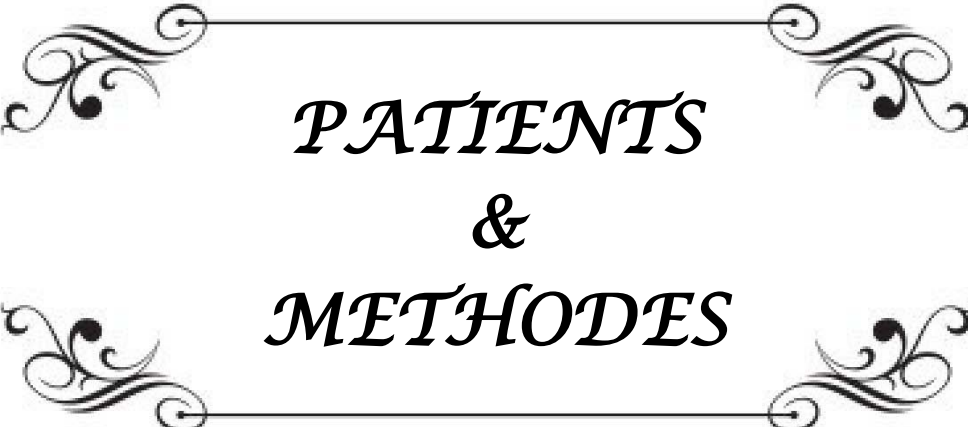
Son étiologie est le plus souvent inconnue.

La présentation clinique d'une LAL est polymorphe. Son analyse est cytologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire, afin d'identifier au mieux les caractères des cellules leucémiques et de définir des critères pronostiques, indispensables à la prise en charge thérapeutique.(1)

Le diagnostique de cette pathologie a un impact physique et psychologique aussi bien pour le patient que pour sa famille. Cependant le taux de survie s'est nettement amélioré durant ces dernières décennies et ce grâce aux nouveaux protocoles associant plusieurs chimiothérapies de plus grande efficacité. Ce qui explique qu'actuellement plus de 95% des enfants sont mis en RC et qu'environ 80% d'entre eux sont guéris. (2)

L'allogreffe de moelle, permet d'obtenir des rémissions complètes prolongées ainsi que des guérisons, tout en diminuant les rechutes et les séquelles potentielles. (1,2)

Cette étude a pour but d'évaluer rétrospectivement les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, pronostiques et thérapeutiques des malades suivis et traités par le protocole MARALL 2006 au centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech. Ces résultats seront comparés à ceux publiés dans la littérature.



*PATIENTS*  
&  
*METHODES*

## **I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

Ce travail a pour but d'évaluer le protocole national (MARALL 2006) de prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant et de l'adulte.

Ce travail nous permettra d'avoir une idée sur le diagnostic et le traitement de cette pathologie au sein de notre formation et de pouvoir comparer nos résultats à ceux des autres études déjà effectuées. D'autre part, cette étude permettra de déceler les problèmes et les insuffisances de prise en charge de ces maladies afin de s'améliorer dans le futur tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

## **II. TYPE DE L'ETUDE :**

C'est une étude de cohorte rétrospective à visée évaluative et pronostique, à propos de 107 cas de LAL de novo traités selon le protocole national MARALL 2006.

Cette étude est colligée au niveau du service d'hématologie oncologie pédiatrique du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 6ans et demi (du mois de mai 2006 au mois de décembre 2012).

## **III. MODALITES DE RECRUTEMENT DES PATIENTS ET RECUEIL DES DONNEES :**

Durant la période d'étude, 107 patients présentant une leucémie aigue lymphoblastique ont été diagnostiqués et pris en charge au sein du service d'hématologie oncologie pédiatrique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Les données des patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et répertoriées sur des fiches d'exploitation (Annexe 1).

#### **IV. PROTOCOLE MARALL 2006 : (2)**

Le protocole Marall 2006 est un protocole national de prise en charge des LAL, appliqué aux :

- Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd, Casablanca.
- Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHU Ibn Sina, Rabat.
- Service de pédiatrie, Unité d'hématologie oncologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHU Ibn Rochd, Casablanca.
- Service de pédiatrie, Hôpital Moulay Youssef, Casablanca.
- Service de pédiatrie, Hôpital Al Ghassani, CHU Hassan II, Fès.
- Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, CHU Mohammed VI, Marrakech.

C'est un protocole incluant plusieurs médicaments réalisant une poly chimiothérapie qui s'étale sur une durée de 34 mois.

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

##### **1. Phase d'induction :**

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

- Une corticothérapie, avec de la prédnisone ou de la prédnisolone de J1 à J21 pour définir le caractère cortico-sensible de la leucémie à J8 (décroissance à partir de J22 et arrêt à J29). La dose utilisée est : 60mg/m<sup>2</sup>/j.
- Une chimiothérapie incluant :
  - Vincristine : à J8, J15, J22, J29 à la dose de : 1,5mg/m<sup>2</sup>/j. (IVD)

- L-ASPA : en 9 injections entre J22 et J38 (1 jour sur 2) à la dose de : 6000UI/m<sup>2</sup>.
- Daunorubicine : à J8, J15 et à J22 si le patient est inclus dans le groupe risque élevé. La dose administrée est: 40 mg/m<sup>2</sup>/j. (IVL 60mn)
- Ponction lombaire avec injection intrathécale triple : incluant de l'ARA-C +Métotrexate+Corticoïdes à faire à J1, J15, et à J8 si le malade présente un risque élevé, si une atteinte du SNC est retrouvée, on donne une IT supplémentaire à J22. (Posologies cf. Annexes).

Le myélogramme de fin d'induction doit être réalisé entre J42 et J45 selon la sortie d'aplasie.

La rémission complète associe 3 critères :

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

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

## **2. Phase de consolidation :**

### **2-1 Risque standard :**

- A débiter dès que les PNN seront sup. à 1000/mm<sup>3</sup> et pq sup. à 100000/mm<sup>3</sup>.
  - Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/j (IVD) à J1, J8, J29, J36, J57, J64.sans dépasser 2 mg/ injection.

- Dexaméthasone : 6 mg/m<sup>2</sup>/j (3 prises per os) : de J1 à J5, de J29 à J33 et de J57 à J61.
  - 6-MP: 50 mg/m<sup>2</sup>/j (per os) de J1 à J77.
  - Métoprolole : 25mg/m<sup>2</sup>/j (IM) à J8, J15, J22, J36, J43, J50, J64, J71, J78.
  - IT à J1, J29, J57. (Posologies cf. annexes).
- Pas d'administration de MTX aux J1, J29, J57 du fait de l'administration de MTX en IT.
- Le TMP/SMX ne sera pas pris les jours du MTX.

#### 2-2 Risque élevé :

- La 1<sup>ère</sup> partie est à débiter dès que les PNN+Monocytes seront supérieurs à 1000 et les pq supérieurs à 100000, et cela de J1 à J22.
- La 2<sup>ème</sup> partie est à débiter dès que les PNN seront supérieurs à 500 et les pq supérieurs à 50000, et cela à partir de J29.
- 6-MP : 50 mg/m<sup>2</sup>/j (per os) de J1 à J21 et de J29 à J49
  - Cyclophosphamide : 750 mg/m<sup>2</sup>/j (IVL 30mn) à J1 et J15.
  - Aracytine : 30mg/m<sup>2</sup>/injection 2 fois /j (SC) : J1-J2, J8-J9, J15-J16.
  - Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/j à J29 et J43. Sans dépasser 2 mg.
  - Prédnisone : 40 mg/m<sup>2</sup>/j (3 prises IV ou per os) de J29 à J35.
  - MTXm : 25 mg/m<sup>2</sup>/prise (per os) à J36.
  - MTXM : 5000 mg/m<sup>2</sup>/j (perfusion 3H) : J29 et J43.
  - IT triple : MTX+ARA-C+Corticoïdes. (Posologies voir annexe).

### 3. Phase d'intensification n°1 :

#### 3-1 Risque standard :

- 1<sup>ère</sup> partie est à débiter après le contrôle de l'échocoeur et après que les pq soient supérieurs à 100000/mm<sup>3</sup> et que les PNN supérieurs 1000/mm<sup>3</sup>.

- 2<sup>ème</sup> partie est à débiter à J29 dès que les PNN soient supérieurs à 1000/mm<sup>3</sup> et que les pq supérieurs à 100000/mm<sup>3</sup>.
  - Dexaméthasone : 10 mg/m<sup>2</sup>/j sans dépasser 10 mg/j : J1 à J15.
  - Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) sans dépasser 2 mg : J1, J8, J15.
  - L-Aspa : 6000UI/m<sup>2</sup>/injection (IM) : 6injections entre J3, J5, J8, J10, J12, J15.
  - Adriamycine : 25mg/ m<sup>2</sup>/ injection (IVL 60mn) : J1, J8, J15.
  - 6-MP : 50mg/m<sup>2</sup>/j (per os) : J29 à J49.
  - Cyclophosphamide : 750mg /m<sup>2</sup>/injection (IVL 1h) : J29, J49.
  - Aracytine : 30mg /m<sup>2</sup>/injection en SC, 2 fois / jour : J29-J30, J36-J37, J43-J44.(Soit 12 injections en tout).
  - IT triple : J1 et J29. (Posologies voir annexe).

### 3-2 Risque élevé :

- Même schéma que le RS sauf :
  - Cyclophosphamide : 750 mg /m<sup>2</sup>/j (IVL à 60 mn) : J29 et J43.
  - Si atteinte initiale du SNC, faire une IT triple en plus à J43.

## 4. Interphase :

### 4-1 Risque standard :

- A débiter dès que les PNN+Monocytes soient supérieurs à 1000/mm<sup>3</sup> et que les pq soient supérieurs à 100000/mm<sup>3</sup>.
  - Vincristine : 1,5 mg /m<sup>2</sup>/injection (IVL 1mn) : J1, J29. Ne pas dépasser 2 mg/ injection.
  - Dexaméthasone : 6 mg/ m<sup>2</sup>/j (3 prises per os) : J1 à J5 / J29 à J33.

- 6-MP : 75mg/m<sup>2</sup>/j (per os) : J1 à J49.
- Méthotrexate (m) : 25 mg/m<sup>2</sup>/prise (IM) : J8, J15, J22, J36, J43, J50.
- IT triple : J1, J29. (Posologies voir Annexe).

**4-2 Risque élevé :**

- A débiter dès que les PNN+Monocytes soient supérieurs à 1000 et les pq soient supérieurs à 100000.
  - Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1 mn) : à J1, J15, J29, J43, sans dépasser 2 mg/ injection.
  - Prednisone : 40 mg/m<sup>2</sup>/j (3 prises per os) : de J1 à J7 / de J29 à J36.
  - 6-MP: 50 mg/m<sup>2</sup>/j (per os) : J1 à J49.
  - Méthotrexate: 25 mg/m<sup>2</sup>/prise (per os) : J8, J15, J22, J36  
5000 mg/m<sup>2</sup>/j (IVL 3H) : J1, J29, J43
  - IT triple : Posologies voir Annexe.
- NB : Les patients ayant une atteinte initiale du SNC seront irradiés de J40 à J55 et ne recevront pas la chimiothérapie prévue à J43.

**5. Phase d'intensification n°2 :**

**5-1 Risque standard :**

- Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1 min) : à J1, J10, J20, 30. Ne pas dépasser 2 mg par injection.
- Méthotrexate (dose intermédiaire) : 100 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 15 min) : à J1, J10, J20, J30.
- L-ASPA : 10000 UI/m<sup>2</sup>/injection (IM) : J1, J10, J20, J30.
- IT triple : à J1. Posologie voir annexe.

**5-2 Risque élevé :**

- Prédnisone : 40 mg/m<sup>2</sup>/j (en 3 prises per os) : de J1 à J15.

Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21.

- Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1 min) : à J1, J8 et J15. Ne pas dépasser 2 mg/injection.
- L-ASPA : 6000 UI/m<sup>2</sup>/injection(IM) : à J3, J5, J8, J10, J12 et J15.
- Daunorubicine : 30 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 60min) : à J1, J8 et J15.
- 6-MP : 50 mg/m<sup>2</sup>/j (per os) : de J29 à J49.
- Cyclophosphamide : 1000 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 30 min) : à J29.
- Aracytine : 30 mg/m<sup>2</sup>/injection 2 fois /jour (SC) : de J29-J30, J36-JJ37, J43-J44.
- IT triple : Posologies voir annexe.

**NB :** Pas d'IT triple chez les patients irradiés.

**6. Traitement d'entretien :**

**6-1 Risque standard :**

- La durée du traitement d'entretien est de 24 mois. A débiter à J40 de l'intensification n°2 si les PNN sont supérieurs à 1000/mm<sup>3</sup> et si les pq sont supérieurs à 100000/mm<sup>3</sup>.
- Il associe :
  - 12 réinduction mensuelles VCR+Dexaméthasone à faire la 1<sup>ère</sup> année, puis 12 réinductions mensuelles sans VCR :
    - Vincristine : 1,5 mg /m<sup>2</sup> par injection à J1 (sans dépasser 2 mg).
    - Dexaméthasone : 6 mg/m<sup>2</sup>/j en 3 prises per os de J1 à J5.
    - +
    - 6-MP : 75 mg/m<sup>2</sup>/j sans arrêt lors des réinduction.

- MTX : 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine (arrêt la semaine de la réinduction).
- +
- 1 IT triple tous les 3 mois à J1 des réinductions n°1,4,7,10 + 4IT supplémentaire après la fin des réinductions.
- IT triple : Posologies voir Annexe.
- NB : Les réinductions sont à faire toutes les 4 semaines.

**6-2 Risque élevé :**

A débiter à J57 de l'intensification n°2 si les PNN sont supérieurs à 1000/mm<sup>3</sup> et que les pq sont supérieurs à 100000.

Il associe :

- 12 réinductions mensuelles de Vincristine et Dexaméthasone à faire la 1ère année.
- Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection au J1.
- Dexaméthasone : 6 mg/m<sup>2</sup>/j en 3 prises per os de J1 à J5.
- +
- 6-MP : 75 mg/m<sup>2</sup>/j (Pas d'arrêt lors des réinductions).
- Methotrexate : 25mg/m<sup>2</sup>/semaine ( arrêt la semaine de la réinduction).
- +
- 3IT triple à J1 des réinductions n°3, 6, 9 (si non irradié).
- IT triple : posologies voir annexe.
- Pour les 2 groupes faire une surveillance systématique une fois / mois : de l'hémogramme et de SGPT.

#### **IV. CRITERES D'INCLUSION :**

Les patients atteints de Leucémies Aigues Lymphoblastiques de novo âgés de 1 à 20 ans, traités selon le protocole Marall 2006 et qui ont reçu au moins l'induction sont inclus dans cette étude.

##### **1. Critères d'inclusion dans le groupe Risque standard :**

Les patients atteints de LAL de novo, de la lignée B appartenant au groupe risque standard selon la définition du National Cancer Institute américain :

- Âge au diagnostique > 1 an et < à 10 ans.
- Leucocytes inférieurs à 50000 /mm<sup>3</sup>.

##### **2. Critères d'inclusion dans le groupe Risque élevé :**

Les patients inclus sont :

- atteints de LAL de novo, de la lignée B et ayant les critères suivants (1 seul suffit) :
  - Appartenant au groupe de Risque élevé selon la définition National Cancer Institute américain : Âge au diagnostique supérieur ou égal à 10 ans ou inférieur à 1 an et/ou Leucocytes supérieur ou égal à 50000mm/m<sup>3</sup>.
  - Atteinte du système nerveux central.
- atteints de LAL de novo, de la lignée T quelque soient les autres critères.

## **V. CRITÈRES D'EXCLUSION :**

Les patients exclus ont un des critères suivants :

- Âge inf à 1 an ou sup à 20 ans.
- LAL de Burkitt (type FAB L3)
- Trisomie 21
- LAL secondaires.
- Chimiothérapie antinéoplasique préalable.
- Antécédents ou pathologie chronique ne permettant pas l'administration du traitement prévu par le protocole.
- Refus du traitement et suivi du protocole.

## **VI. ANALYSE STATISTIQUE :**

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel SPSS.

Les variables qualitatives ont été décrites par les moyennes, quant aux variables quantitatives elles ont été représentées par les effectifs et les pourcentages.



*RESULTATS*

Cent sept patients sont répertoriés dans cette étude : soixante-dix-huit ont été inclus et vingt neuf sont exclus.

Les causes d'exclusion sont :

- Neuf malades n'avaient pas reçu le protocole MARALL 2006.
- Quatre avaient reçu une chimiothérapie préalable.
- Un avait une trisomie 21.
- Douze n'étaient pas inclus dans la tranche d'âge. (Ils avaient moins de un an ou plus de vingt ans).
- Trois LAL3 de type Burkitt.

## **I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :**

### **1. Répartition selon l'âge :**

La tranche d'âge (1-7 ans) est la plus fréquente (43,5%), suivie par la tranche d'âge (8-13 ans) avec 35,8% puis par la tranche d'âge (14-20 ans) avec 20,5%.

La moyenne d'âge est de huit ans avec des extrêmes entre un et vingt ans.

**Tableau I : Répartition des patients selon les tranches d'âge.**

Tranches d'age	Nombre	%
1 à 7 ans	34	43,58%
8 à 13 ans	28	35,9%
14 à 20 ans	16	20,52%

### **2. Répartition selon le sexe :**

Le sexe Ratio (H/F) est de 1,43.

Le nombre de patients de sexe masculin est de quarante six (58,97 %), contre trente deux patients de sexe féminin (41,03%).

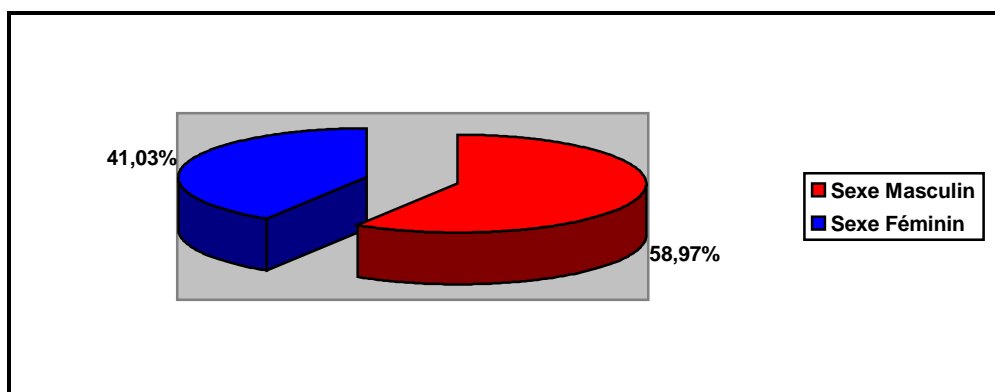


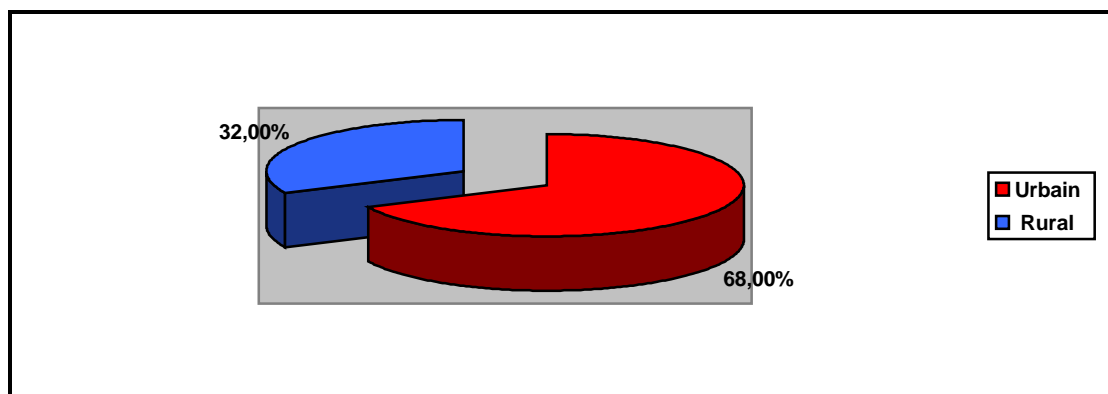
Figure 1 : Répartition selon le sexe des malades.

### 3. Répartition géographique :

Tableau II : répartition géographique des LAL

Ville	Nombre	%
Marrakech	18	23,07%
Chemaia	9	11,53%
Kalaa	8	10,25%
Ouarzazate	7	8,97%
Safi	6	7,69%
Taroudant	5	6,41%
Essaouira	4	5,12%
Benguerir	3	3,84%
Youssoufia	3	3,84%
Benimellal	3	3,84%
Agadir	2	2,56%
Aitourir	2	2,56%
Laayoune	2	2,56%
Ourika	2	2,56%
Azilal	2	2,56%
Chichaoua	1	1,28%
Dakhla	1	1,28%

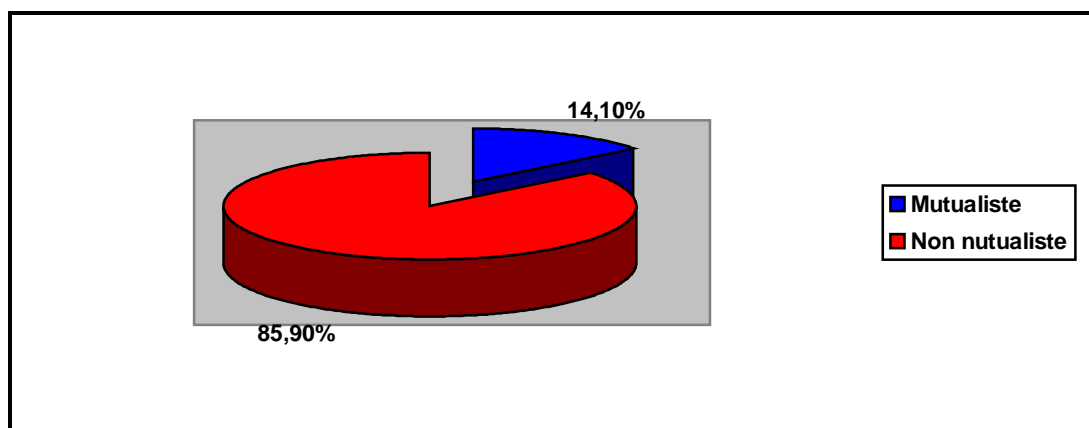
Les patients d'origine urbaine sont les plus fréquents avec 68% contre 32% d'origine rurale.



**Figure 2 : Répartition urbo-rurale**

#### **4. Répartition selon la couverture sociale :**

Les patients bénéficiant d'une couverture sociale représentent un pourcentage très bas (14,1%), par rapport aux patients non mutualistes (85,89%).



**Figure 3 : répartition selon la couverture social**

## II. ETUDE CLINIQUE :

### 1. Antécédents :

La plupart des malades inclus dans cette étude ne présentent pas d'antécédents pathologiques particuliers.

Parmi les soixante-dix-huit malades inclus dans l'étude cinq ont des antécédents.

- deux cas de retard staturo-pondéral.
- trois cas d'angines à répétition.
- Chez quelques malades les antécédents n'ont pas été notés.

### 2. Clinique :

Le syndrome anémique est présent chez la plupart des malades (89,74%), les signes les plus fréquents sont la pâleur cutanéomuqueuse et l'asthénie.

Le syndrome infectieux est présent chez cinquante neuf malades (75,64%), le syndrome hémorragique est présent chez 64,1% des patients avec comme signes purpura et ecchymoses.

Un syndrome d'insuffisance médullaire complet est retrouvé chez 60% des malades.

Le syndrome tumoral est présent chez 70,51% des malades, représentés par des adénopathies chez presque 61% des malades, l'hépatosplénomégalie est retrouvée chez 55% des patients, tandis que la splénomégalie sans hépatomégalie est retrouvée chez 69% des malades.

L'atteinte neurologique est présente chez deux malades (3%), une atteinte testiculaire est retrouvée chez quatre malades soit 5%.

**Tableau III : Signes clinique des LAL**

	Nombre	%
Syndrome Anémique	70 cas	89,74%
Syndrome infectieux	59 cas	75,64%
Syndrome hémorragique	50 cas	64,1%
Syndrome tumoral	55 cas	70,51%
Syndrome infiltratif	7 cas	8,97%

### III. ETUDE PARA CLINIQUE :

#### 1. Hémogramme :

Tous les patients présentent des anomalies de l'hémogramme.

##### 1-1 Globules Blancs (GB) :

Presque la moitié des malades inclus dans l'étude présentent une hyperleucocytose (48,72%), avec 17,95% présentant un taux de GB supérieur à 100000/mm<sup>3</sup>.

Vingt neuf virgule quarante neuf pour cent ont un taux normal de GB normal, tandis que 21,79% présentent une leucopénie.

**Tableau IV : Répartition selon le taux de GB.**

GB/mm <sup>3</sup>		Nombre	%
Hyperleucocytose	Sup à 100000	14	17,95%
	50000-100000	9	11,54%
	10000-50000	15	19,23%
Normal		23	29,49%
Leucopénie		17	21,79%
Total		78	100%

##### 1-2 Blastos circulants :

Une blastose sanguine est retrouvée chez soixante sept patients (85,9%), onze patients (14,1%) n'ont pas de blastose.

### 1-3. Hémoglobine :

Une anémie est retrouvée chez soixante six malades (84,62%), 25,64% ayant une anémie très profonde inférieur à 5g/dl.

**Tableau V : Tableau représentant le taux d'hémoglobine chez les patients LAL.**

Chiffre d'Hb	Inf à 5g/dl	5-9g /dl	Normal	Total
Nombre	20 patients	46 patients	12 patients	78
%	25,64%	58,98%	15,38%	100%

### 1-4. Chiffre de plaquettes :

Une thrombopénie est observée chez soixante huit patients soit 87,17%.

Les résultats sont comme suit :

**Tableau VI : Tableau représentant le chiffre de plaquettes chez les patients LAL.**

Chiffre de pq /mm <sup>3</sup>	Inf à 10000	10000-25000	25000-50000	50000-150000	Normal	Total
Nombre	7 cas	20 cas	17 cas	24 cas	10 cas	78cas
%	8,97%	25,64%	21,8%	30,77%	12,82%	100%

## 2. Myélogramme :

Tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme.

Les résultats sont comme suit :

Le type LAL 1 représente 58,98%, tandis que le type LAL 2 représente 29,49%, le reste 11,53% n'a pas été précisé.

Tous les patients ont une blastose supérieure à 20%. Quatre vingt trois virgule quatre pour cent ont une blastose supérieure à 50%.

**Tableau VII : Résultats du myélogramme.**

Myélogramme		Nombre	%
Type cytologique	LAL1	46	58,98%
	LAL2	23	29,49%
	NP	9	11,53%
Blastes	Inf à 50%	13	16,6%
	Sup à 50%	65	83,4%

### **3. Immunophénotypage :**

Cinquante cinq patients ont réalisé un immunophénotypage, vingt trois patients (29,49%) n'ont pas pu le faire par faute de moyens. Les résultats sont regroupés dans ce tableau :

**Tableau VIII : Résultats de l'immunophénotypage.**

IMF	Nombre	%
LAL B	37	47,43%
LAL T	18	23,08%
Non fait	23	29,49%
Total	78	100%

### **4. Cytogénétique :**

Dix huit patients (23,08%) ont bénéficié d'un caryotype, dont :

- Dix était normaux.
- Trois échecs.
- Cinq anormaux : (détails non retrouvés dans les dossiers).

Le reste n'a pas pu en bénéficier vu le manque de moyens (76,92%).

## **5. Autres examens para cliniques :**

### **5-1 Ionogramme :**

Il est perturbé chez treize patients (16,66%) :

Trois cas d'hyperkaliémie, six cas associant hypokaliémie et hyponatrémie et quatre cas d'hypocalcémie sont répertoriés.

Un syndrome de lyse est retrouvé chez six malades.

### **5-2 Bilan d'hémostase :**

Le bilan d'hémostase est normal chez soixante quinze malades (96,16%), et perturbé chez trois patients (3,84%), les 3 malades avaient un taux de prothrombine bas.

Il n'a pas été noté de cas de CIVD.

### **5-3 Bilan hépatique :**

Onze patients ont présenté une cytolyse hépatique (14,10%).

### **5-4 Bilan Rénal :**

Deux patients présentaient une insuffisance rénale (2,56%).

### **5-5 Radio thorax :**

Elle est normale chez 60 patients (76,92%) et anormale chez 16 (20,52%). Les résultats n'ont pas été précisé chez 2 patients (2,56%).

Les anomalies retrouvées sont : Un élargissement médiastinal chez neuf malades (11,53%), une pneumopathie chez quatre malades (5,12%), et trois cas de pleurésie (3,84%).

### **5-6 Echographie Abdominale :**

L'échographie abdominale est normale chez vingt patients (25,65%), et anormale chez cinquante huit patients (74,35%).

Les anomalies sont : des adénopathies profondes dans 61,53% des cas, une hépatomégalie dans 53,84% des cas, une splénomégalie dans 55% des cas.

**5-7 Echo coeur :**

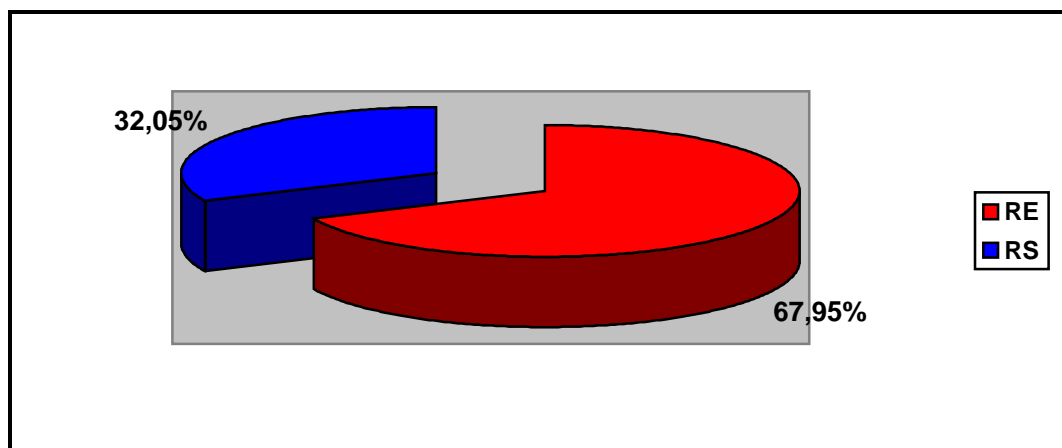
Elle a été réalisée chez trente quatre patients (43,58%), s'est révélée normal chez vingt cinq malades (32,05%) et elle a été pathologique chez neuf malades (11,53%) avec une fraction d'éjection systolique inférieur à 55% chez cinq malades.

**5-8 Ponction Lombar :**

La ponction lombaire est anormale chez 5 patients. Elle a montré une infiltration blastique chez cinq malades, le reste des malades n'avaient pas d'infiltration méningée.

**IV. GROUPES PRONOSTIQUES :**

Parmi les soixante dix huit patients inclus dans l'étude, vingt cinq (32,05%) appartiennent au groupe risque standard et cinquante trois cas (67,95%) au groupe Risque élevé.



**Figure 4 :** Répartition de la LAL selon le groupe pronostique

## V. TRAITEMENT :

### 1. Préphase :

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

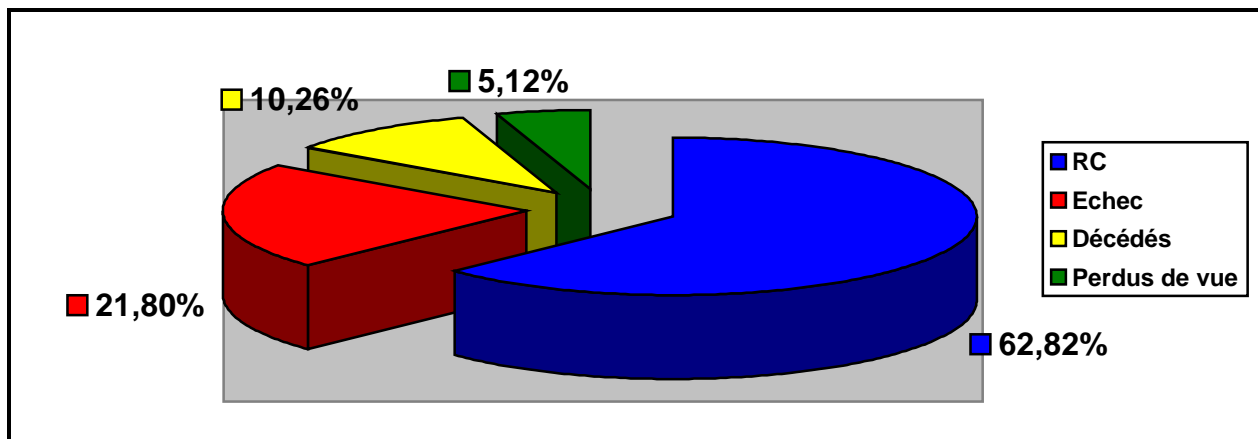
Quatre vingt cinq pour cent des malades sont corticosensibles, et 15% sont corticorésistants.

### 2. Résultats après l'induction :

Soixante dix huit patients sont évaluable.

Quarante neuf malades sont en RC soit 62,82%, dix sept patients ont présenté un échec, huit patients sont décédés, et quatre sont perdus de vue.

Les pourcentages après cette première cure de chimiothérapie sont répertoriés dans la figure V.



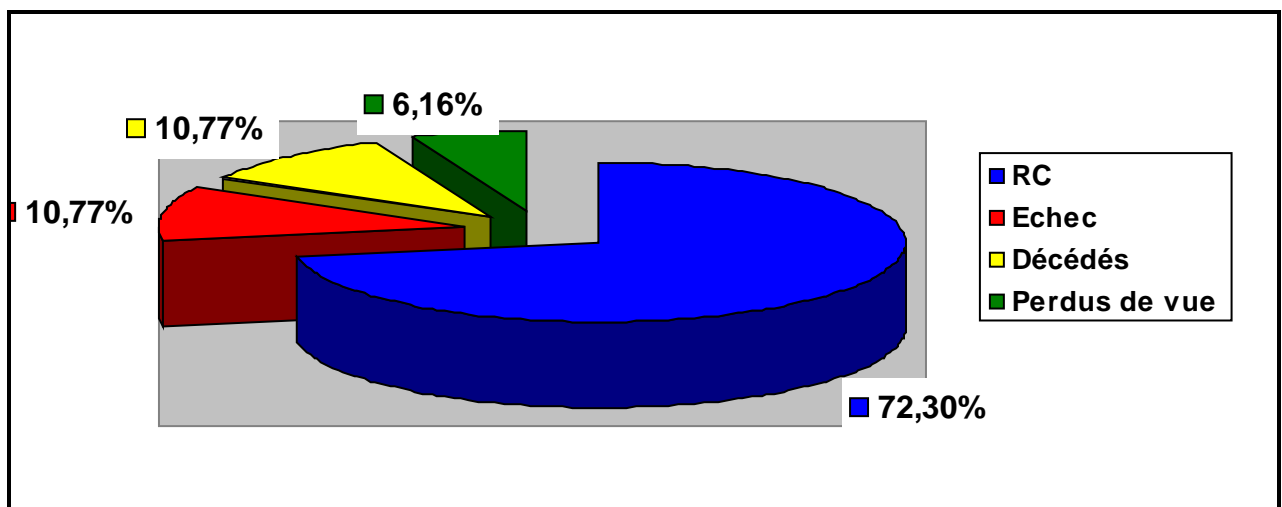
**Figure 5 :** Résultats après la cure d'induction.

### 3. Résultats après la consolidation :

- Soixante dix huit patients ont reçu la cure d'induction.
- Quarante neuf sont en RC après la fin de la cure.
- Soixante cinq malades ont reçu la cure de consolidation.

Les résultats de cette cure sont :

- Quarante sept malades présentent une RC, tandis que sept cas d'échec sont notés, sept décès et quatre perdus de vue.



**Figure 6 : Résultats après la cure de consolidation**

#### 4. Résultats après l'intensification n°1 :

- Soixante cinq patients ont reçu la cure de consolidation.
- Quarante sept malades sont en RC.
- Cinquante quatre malades vont recevoir la cure d'intensification n°1.

Les résultats sont:

- Quarante sept malades sont en RC, six patients sont décédés, un malade est perdu de vue.

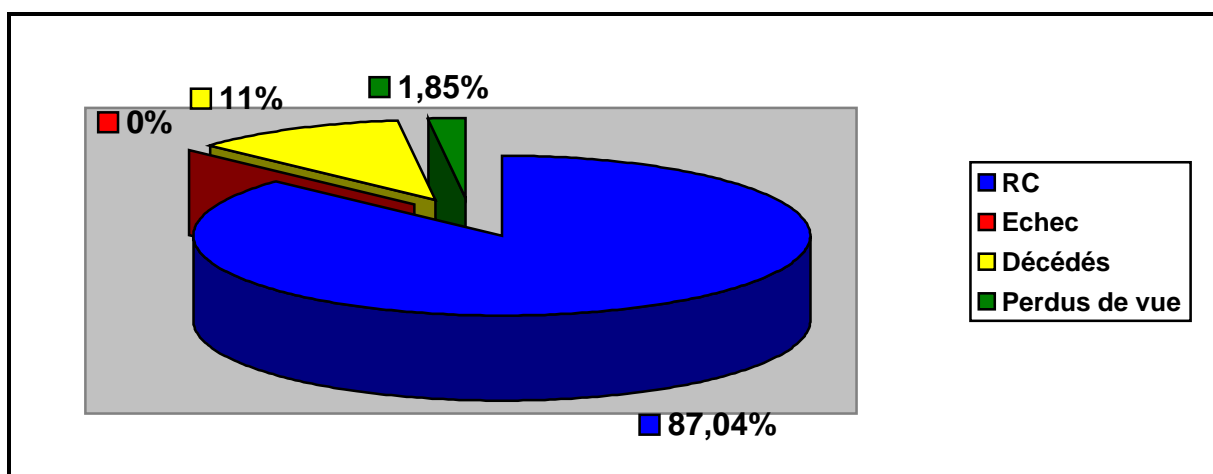


Figure 7 : Résultats après l'intensification n°1

#### 5. Résultats après l'interphase :

Quarante sept patients ont reçu la cure d'interphase.

Dans cette phase tous les patients sont en RC. Aucun décès, ni échec, ni perdus de vue ne sont notés.

#### 6. Résultats après l'intensification n°2 :

Tous les 47 patients restant ont reçu une cure d'intensification n°2.

Quarante quatre sont toujours en RC, et trois sont décédés.

## **7. Résultats après le traitement d'entretien :**

Quarante quatre patients sont arrivés au traitement d'entretien, et sont en RC.

Les résultats de ces 24 Mois de traitement sont ainsi :

**Tableau IX : Résultats après traitement d'entretien**

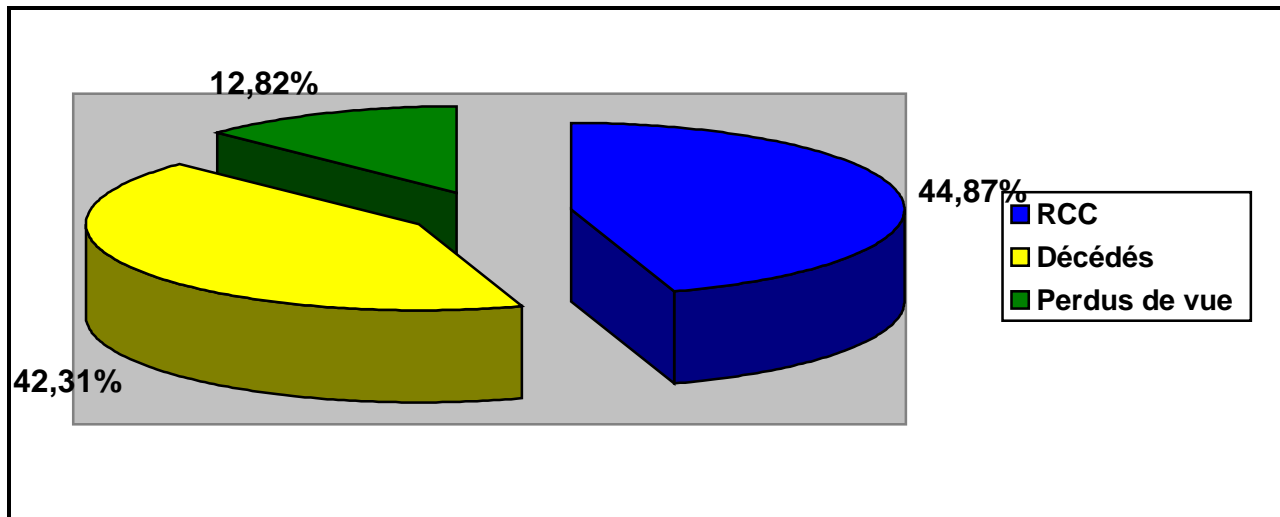
	RC	Echec	Décédés	Perdus de vue	Total
Nombre	34	4	6	0	44
%	77,27%	9,1%	13,63%	0%	100%

## **8. Résultats globaux jusqu'à la date point :**

Soixante dix huit patients ont été retenus pour l'étude.

A la date point :

Trente cinq patients sont en rémission complète maintenue et vont très bien actuellement sous surveillance (44,87%), trente trois patients sont décédés (42,31%) et dix patients sont perdus de vue (12,82%).



**Figure 8** : Résultats globaux jusqu'à la date point

## 9. Rechutes :

On note 14 rechutes au total.

- ❖ Trois patients ont rechuté durant la cure de consolidation deux parmi eux ont reçu comme traitement de deuxième ligne un protocole Cappizzi, un patient est décédé avant de finir son cycle et l'autre a présenté une rémission mais a rechuté une 2<sup>ème</sup> fois au cours du traitement d'entretien. Un patient est décédé avant le traitement de rattrapage.
- ❖ Trois rechutes sont notées durant la cure d'intensification n°2, les malades sont décédés juste après.
- ❖ Six rechutes au cours du traitement d'entretien sont notées : Quatre sont décédés après un traitement palliatif, un patient a reçu un cycle Cappizzi, puis un protocole BMF, actuellement est en RC, il va bien sous surveillance.

Un patient ayant rechuté dans la phase d'entretien a été allogreffé puis décédé.

- ❖ Deux rechutes sont notées un an après la fin du traitement d'entretien.

## 10. Perdus de vue :

Dix patients sont perdus de vue(12,82%).

Au cours de la cure d'induction quatre malades sont perdus de vue. Un patient est perdu de vue après avoir fini sa cure d'induction. Quatre patients sont perdus pendant la cure de consolidation et un malade pendant l'intensification n°1.

## 11. Décès :

Trente trois patients sont décédés durant cette période d'étude (42,31%).

Les causes de décès selon les phases de traitement sont comme suit :

**Tableau X : répartition des décès selon les cures de chimiothérapie**

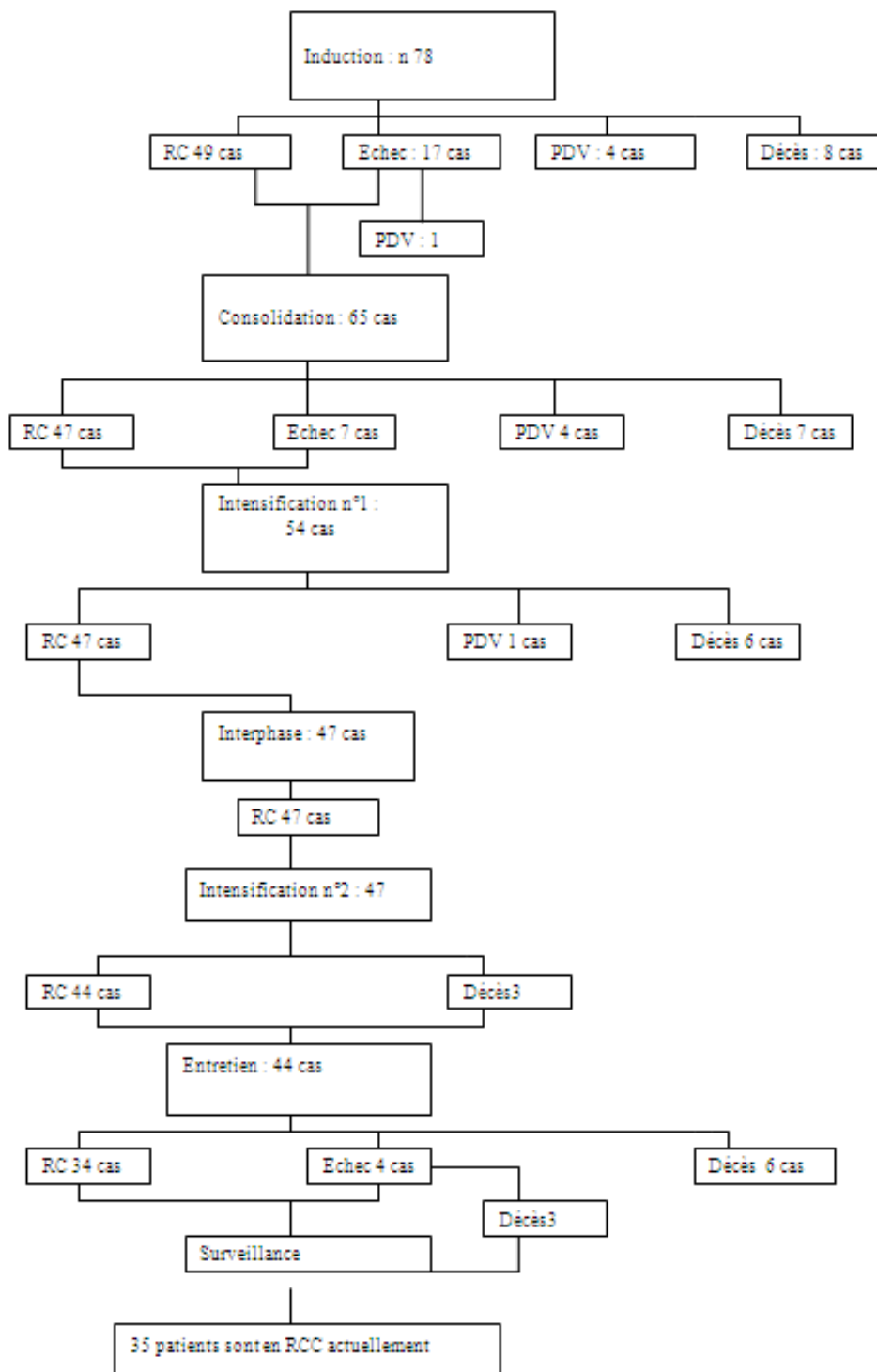
Phase de traitement	Nombre	Causes
Induction	8	2 choc septique 2 causes métabolique 4 non précisés
Consolidation	7	1 choc hémorragique 2 choc septique 4 non précisés
Intensification 1	6	2 causes hémorragiques 4 non précisés
Intensification 2	3	2 Association choc septique et hémorragique 1 non précisé
Entretien	6	6 non précisés
Surveillance	3	Non précisés

## 12. Toxicité du traitement :

**Tableau XI : Toxicité du traitement**

Toxicité	Induction	Consolidation	Intensification n°1	Interphase	Intensification n°2	Entretien
Hématologique	Plusieurs malades présentent des signes hématologiques mais sont en rapport avec la LAL	67,27%	54,54%	41,81%	60%	40%
Infectieux	81,81%	83,63%	87,27%	74,54%	78,18%	67,27%
Digestive	90,9%	85,45%	81,81%	90,9%	87,27%	90,9%
Cardiaque	3,63%	-	-	-	7,27%	-
Hépatique	1,81%	-	-	-	-	-
Rénal	-	5,45%	-	-	3,63%	-
Autres	Pancréatite : 1,81%	-	Neurologique : 3,63%	-	Pancréatite : 3,63%	-

**13. Diagramme représentant les résultats après l'ensembles des cures de chimiothérapie :**



#### IV. ÉTUDE DE LA SURVIE DES PATIENTS :

##### 1. Étude de la survie globale et du taux de rémission par rapport aux facteurs pronostiques :

###### 1-1 Âge :

Dans cette étude, on remarque que la tranche d'âge dans laquelle survient la LAL plus fréquemment est celle comprise entre 1 et 7 ans (43,58%).

C'est aussi la tranche d'âge dans laquelle on remarque un pourcentage de guérison plus élevé (73,53%).

$0,0025 < p < 0,005$ . Donc on peut retenir cette conclusion.

**Tableau XII : Taux de rémission complète en fonction de l'âge.**

	Nombre total des malades	Nombre de malades en RC	Taux de RC
1 - 7 ans	34	25	73,53%
8 - 13 ans	28	8	28,57%
14 - 20 ans	16	2	12,5%
Total	78	35	

**Tableau XIII : Survie globale par rapport à l'âge.**

	10 mois	20 mois	34 mois
1 - 7 ans	35,89%	33,33%	32,05%
8 - 13 ans	20,51%	15,38%	10,25%
14 - 20 ans	3,84%	3,84%	2,56%

La survie est plus importante chez les malades dont l'âge est compris entre 1 et 7 ans.

**1-2 Sexe :**

Dans cette étude le nombre de patients de sexe masculin est plus important que celui de sexe féminin. Le sexe ratio est de (H/F) est de 1,43.

Par contre, par rapport au taux de RC, on remarque que les malades de sexe féminin ont un taux de guérison supérieur (53,12%) à celui observé chez ceux du sexe opposé (39,13%). Mais cela est statistiquement non significatif vu que  $0,15 < p < 0,2$ .

**Tableau XIV : Taux de rémission complète en fonction du sexe.**

	Nombre total des malades	Nombre de malades en RC	Taux de RC
Féminin	32	17	53,12%
Masculin	46	18	39,13%
Total	78	35	

**Tableau XV : Survie globale par rapport au sexe.**

	10 mois	20 mois	34 mois
Féminin	25,64%	23,07%	21,79%
Masculin	34,61%	29,48%	23,07%

**1-3 Les signes cliniques :**

La plupart des patients présentent un syndrome d'insuffisance médullaire associé à un syndrome tumoral. Le taux de RC est plus élevé chez les malades ayant un syndrome d'insuffisance médullaire isolé (50%).

Cela est statistiquement non significatif,  $0,25 < p < 0,2$ .

**Tableau XVI : Taux de RC en fonction des signes cliniques.**

	Nombre total des malades	Nombre de malades en RC	Taux de RC
Sd d'insuffisance médullaire seul	22	11	50%
Sd tumoral associé	56	24	42,85%
Total	78	35	

**1-4 Taux de globules blancs :**

Le taux de guérison (RC) chez les patients dont le chiffre initial de globules blancs est inférieur à 50000 (49,12%) est plus élevé que chez les patient ayant présenté une hyperleucocytose initiale supérieur à 50000 (33,33%).

$p > 0,25$ , et donc cette conclusion ne peut être retenue car elle statistiquement non significatif.

**Tableau XVII : Taux de RC en fonction du chiffre de GB.**

	Nombre total des malades	Nombre des malades en RC	Taux de RC
Inf à 50000	57	28	49,12%
Sup. à 50000	21	7	33,33%
Total	78	35	

**1-5 Taux d'hémoglobine :**

La rémission complète chez les malades avec un chiffre d'hémoglobine supérieur à 5g/dl, est plus importante (48,27%) que chez les malades ayant une anémie initiale inférieure à 5g/dl (35%).

$0,05 < p < 0,1$ . Donc cette différence entre est statistiquement non significatif.

**Tableau XVIII : RC en fonction du taux d'hémoglobine.**

	Nombre total des malades	Nombre des malades en RC	Taux de RC
Inf à 5g/dl	20	7	35%
Sup. à 5g/dl	58	28	48,27%
Total	78	35	

**1-6 Taux de plaquettes :**

En ce qui concerne les plaquettes, on note une RC de 57,57% chez les malades ayant un chiffre de plaquettes initial supérieur à 50000, ce qui est plus important par rapport aux patients avec un chiffre initial inférieur à 50000 (35,55%).

$0,05 < p < 0,1$ . Donc cette conclusion est non significatif.

**Tableau XIX : RC en fonction du chiffre de plaquettes.**

	Nombre total des malades	Nombre des malades en RC	Taux de RC
Inf à 50000	45	16	35,55%
Sup. à 50000	33	19	57,57%
Total	78	35	

**1-7 Groupes pronostiques :**

Le taux de RC est plus important chez les malades appartenant au groupe risque standard (76%) que chez les malades appartenant au groupe risque élevé (30,19%).

P dans ce cas est inférieur à 0,01, donc on peut garder cette conclusion.

**Tableau XX : RC en fonction du groupe pronostique**

	Nombre total des malades	Nombre des malades en RC	Taux de RC
Risque standard	25	19	76%
Risque élevé	53	16	30,19%
Total	78	35	

**1-8 Type cytologique :**

Le taux de RC est plus important chez les malades dont le type cytologique est LAL2 (52,17%) et chez les malades dont le type cytologique n'a pas été précisé.

Ici  $0,005 < p < 0,01$ , et donc statistiquement significatif.

**Tableau XXI : RC en fonction du type cytologique**

	Nombre total des malades	Nombre des malades en RC	Taux de RC
LAL 1	46	16	34,78%
LAL 2	23	12	52,17%
NP	9	7	77,77%
Total	78	35	

**1-9 Immunophénotypage :**

La RC chez les malades dont l'immunophénotypage est de type LALB est plus importante (54,05%), que chez les malades dont l'immunophénotypage est de type LALT (38,88%).

Cette conclusion peut être prise en considération car  $0,025 < p < 0,05$ .

**Tableau XXII : RC en fonction de l'immunophénotypage.**

	Nombre total des malades	Nombre des malades en RC	Taux de RC
LAL B	37	20	54,05%
LAL T	18	7	38,88%
NP	23	8	34,78%
Total	78	35	

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "DISCUSSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***DISCUSSION***

## **I. Définition des LAL :**

Les LAL sont des proliférations malignes aboutissant à l'accumulation clonale dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes, de cellules immatures de la lignée lymphoïde, arrêtées au stade de lymphoblastes de leurs différenciations. Les symptômes de cette maladie résultent de l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie et de l'infiltration des lymphoblastes dans les tissus. Ainsi qu'aux complications liées au syndrome de lyse tumoral et des troubles de l'hémostase et des troubles métaboliques qui en résultent. (1)

Le caractère aigu de la leucémie est défini par le potentiel évolutif rapide des symptômes et les perturbations biologiques de la maladie, mais aussi par l'aspect rapidement létal de cette pathologie via les troubles engendrés en l'absence d'une prise en charge efficace et appropriée.(3,4,).

Les LAL sont observées surtout chez l'enfant, (1/3 des cancers de l'enfant) mais aussi chez l'adulte après 50, 60 ans. (1)

Le traitement des LAL repose sur la chimiothérapie, éventuellement complétée par la greffe de cellules souches hématopoïétiques : environ les  $\frac{3}{4}$  des leucémies aiguës de l'enfant peuvent être guéries. (1)

## **II. Physiopathologie :**

### **1. Hématopoïèse :** (4,5,6)

L'hématopoïèse est l'ensemble des Processus physiopathologiques qui concourent à la genèse, la maturation et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines. Elle est définie comme un système hiérarchique avec à son sommet la cellule souche hématopoïétique qui engendre successivement les pro géniteurs puis les précurseurs et enfin les cellules matures.

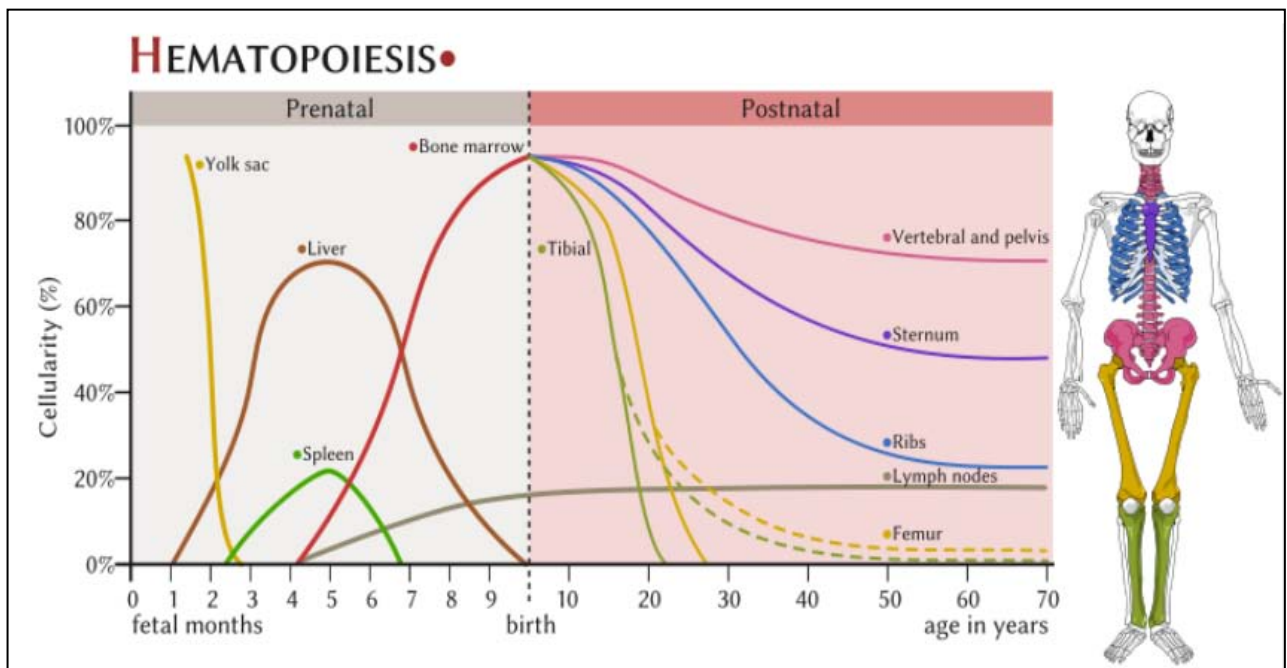
Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui permet d'ajuster très précisément la production cellulaire aux productions de base et aux différentes agressions extérieures de l'organisme.

### 1-1 Lieu de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse embryonnaire est extra médullaire de la 3ème à la 20ème semaine du développement, assurée par le tissu conjonctif jusqu'au 2ème mois de la vie intra utérine, puis par le foie fœtal et la rate jusqu'au 6ème mois.

La production médullaire ne commence qu'à partir du 4ème mois de la vie fœtale.

Après la naissance le site principal de l'hématopoïèse est la moelle osseuse, tandis que les organes lymphoïdes secondaires seront essentiellement responsables de la différenciation terminale lymphocytaire.



**Figure 9 :** Lieu de l'hématopoïèse(5)

**1-2 Les compartiments de l'hématopoïèse :**

Ils réalisent une image pyramidale avec au sommet la population de cellules souches et à la base les cellules sanguines.

Entre ces deux extrêmes, on retrouve toute une série de cellules hématopoïétiques en multiplication et en différenciation.

Il existe 4 compartiments cellulaires :

**a. Les cellules souches multipotentes :**

Ce sont des cellules responsables de la production de toutes les cellules sanguines, ayant un haut pouvoir de prolifération et de différenciation.

**b. Les progéniteurs :**

Ils réalisent des cellules souches engagées dans une ou plusieurs voies de différenciation, ces cellules ne possèdent pas une capacité de renouvellement mais par contre ont un pouvoir de différenciation.

**c. Les précurseurs :**

Ce sont des cellules engagées dans une seule lignée pour donner un seul type de cellules matures. Elles sont reconnaissables dans la moelle osseuse en cytologie optique. Elles sont en cours de maturation avant le passage dans la circulation sanguine.

**d. Les cellules matures :**

Elles représentent des cellules matures et fonctionnelles.

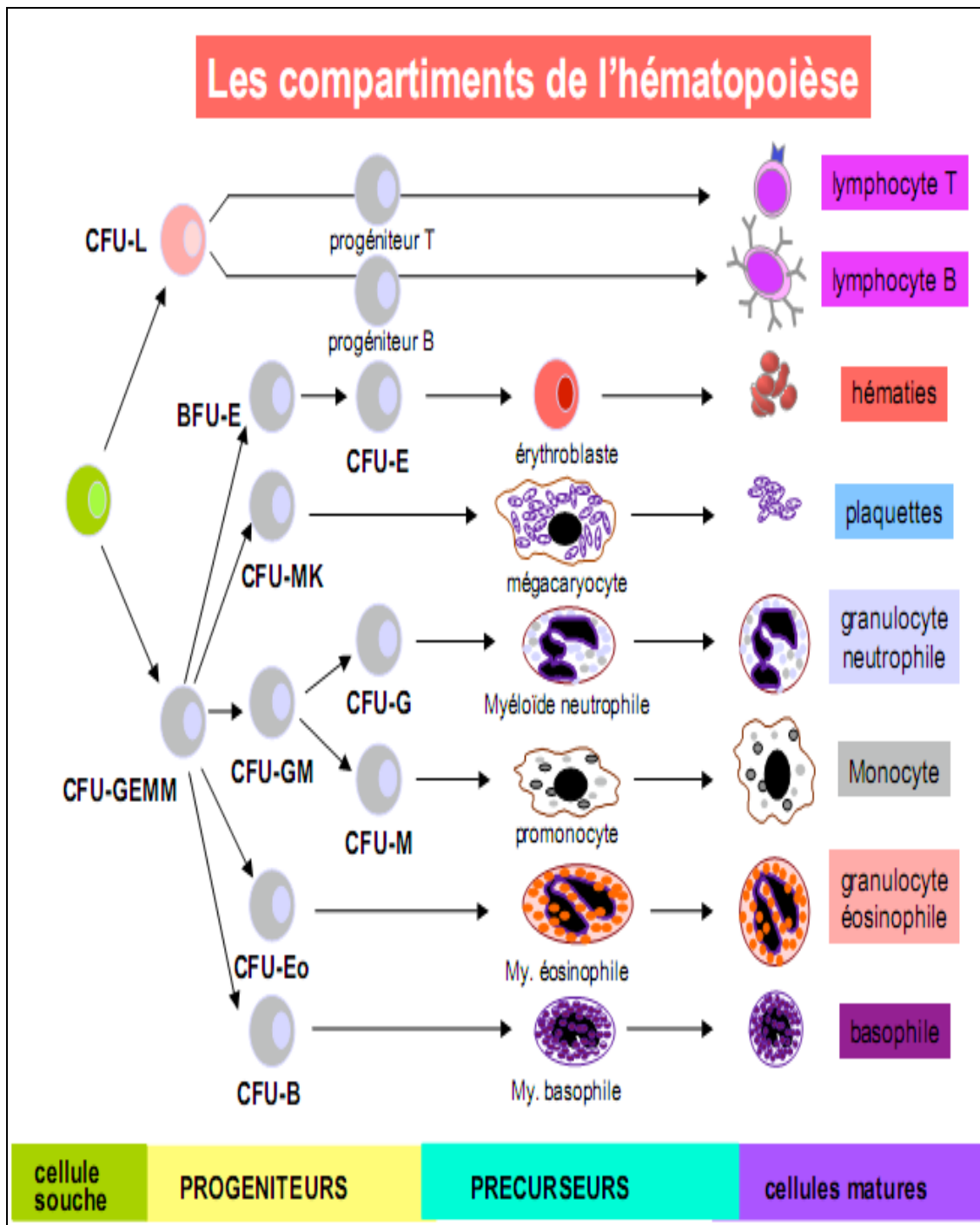


Figure 10 : Les compartiments de l'hématopoïèse.(5)

**1-3 Etapes de l'hématopoïèse :**

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse, seule les cellules terminales vont passer dans le sang.

Durant ces périodes plusieurs événements moléculaires sont observés :

**a. Hématopoïèse primitive :**

Elle débute à J19 de la vie embryonnaire et dure jusqu'à la fin de la 8<sup>ème</sup> semaine. Elle est d'abord mésodermique avec la formation d'îlots sanguins au niveau du sac vitellin extra embryonnaire. Au sein des îlots sanguin les cellules centrales se différencient en érythrocytes nucléés et les cellules périphériques forment les premières cellules endothéliales.

**b. Hématopoïèse définitive :**

Elle commence à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine.

D'abord elle est localisée dans la région splanchnique. A cette étape l'hématopoïèse se poursuivra :

- Soit par l'existence d'une cellule commune mésodermique appelée hémangioblaste, pouvant donner naissance à la fois aux cellules endothéliales et hématopoïétiques.
- Soit que les cellules endothéliales deviennent hématogènes et donnent naissance aux cellules hématopoïétiques.

Dès que les cellules hématopoïétiques primitives sont formées, elles migrent rapidement dans le foie fœtal puis dans la rate.

Vers le 4<sup>ème</sup> mois, la moelle osseuse commence à être colonisée, et sera le site exclusif de l'hématopoïèse à la naissance et pour toute la vie.

## **2. Leucémogénèse : (1,3)**

Les cellules de l'organisme –neurones exceptées– ont un cycle de vie relativement court, de quelques jours à plusieurs semaines ou mois selon le type de la cellule.

Au cours de la leucémie aigue, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologique normaux. Cette même cellule se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, ce qui engendre une accumulation de cellules blastiques dans la moelle osseuse entraînant une défaillance de l'hématopoïèse normale.

En effet, la LAL se caractérise dans un premier temps par l'apparition de mutations somatiques à l'intérieur d'une cellule de la lignée des progéniteurs lymphoïdes médullaires. Cette cellule va subir une transformation maligne et générer une population monoclonale de précurseurs lymphoïdes immatures (lymphoblastes pré-B ou pré-T) incapables de maturation terminale et dont la prolifération et l'apoptose sont dérégées. Cette population de précurseurs lymphoïdes va progressivement envahir la moelle osseuse et entraîner à terme une insuffisance médullaire en perturbant l'hématopoïèse polyclonale normale.

Le mécanisme essentiel de l'inhibition de l'hématopoïèse normale par l'infiltration blastique médullaire est l'encombrement physique de l'espace médullaire. Ainsi, l'augmentation de l'espace médullaire occupée par la population des lymphoblastes au cours du temps se ferait au dépend de celui réservé aux différentes lignées hématopoïétiques normales, qui en se raréfiant génèrent une insuffisance médullaire qui influent sur la numération sanguine des cellules hématopoïétiques matures.

Cependant, il est nécessaire à ce stade de considérer le volume occupé par les cellules des différentes lignées médullaires au sein de la moelle osseuse. En effet, chez un sujet adulte et sain le volume occupé par les cellules des différentes lignées hématopoïétiques au sein de la moelle osseuse est en moyenne de 50%, le reste étant essentiellement occupé par des vésicules adipeuses. Or, chez les patients atteints de LAL on observe que parallèlement à l'infiltration

blastique médullaire, on a également une augmentation de la cellularité qui peut atteindre 100% lors des phases avancées de la pathologie. Dans ce contexte, la compétition spatiale menée par l'accroissement de la population blastique médullaire se ferait conjointement au dépend de l'espace occupé par les cellules des différentes lignées hématopoïétiques et de celui occupé par le tissu adipeux.

Une notion a longtemps été admise : ce blocage de différenciation cellulaire pouvait être expliqué par la survenue d'un événement majeur qui est le plus souvent une translocation chromosomique.

Par la suite et grâce à des technologies de plus en plus fines de l'étude du génome, il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies présentes dans les génomes des cellules leucémiques et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus de leucémogénèse.(5,6)

Au cours des LAL, on a remarqué qu'une région du bras court du chromosome 9 abritant le gène PAX5, qui est un régulateur transcriptionnel de la différenciation lymphoïde B est fréquemment amputée.(4)

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

### III. Profil épidémiologique :

#### 1. Épidémiologie :

##### 1-1 Fréquence :

La leucémie aigue lymphoblastique est une affection qui se rencontre plus fréquemment chez l'enfant. Elle représente 40% des cancers de l'enfant (3), 80% des leucémies aigues de l'enfant et 20% des LA de l'adulte. (1, 9, 10, 11).

Parmi les LAL, 80% dérivent de précurseurs ou pro géniteurs des lymphocytes B (LAL pré B, resp. early pré B) et ont un pic d'incidence vers 4 ans, alors que moins de 5% dérivent de cellules B matures. Quinze à vingt pour cent sont des LAL à cellules T.

Les LAL T ainsi que les LAL B matures se rencontrent plus fréquemment chez l'enfant plus âgé (scolaire, pré-puberté). (11,12)

En ce qui concerne l'âge adulte, la leucémie représente un peu moins de 3% des cancers de l'homme, et un peu plus de 2% de ceux de la femme. (9)

Au-delà de 60 ans, la LAL représente 16 à 31 %de l'ensemble des cas de leucémie aigue observés chez l'adulte. (13,14,15)

En France, son incidence est estimée à 4,02 pour 100000 personnes par année, soit environ 500 nouveaux cas par an, intermédiaire entre des extrêmes allant de 5,94 au Costa Rica à 1,18 au Nigeria. (10,16)

Chez l'adulte, son incidence est approximativement de 1 cas pour 100 000 habitants.

Cette incidence augmente de 0,39 pour 100000 habitants chez l'adulte entre 35 et 39 ans à 2,1 pour 100000 habitants au-delà de 85 ans.

En angletere, 458 nouveaux cas de leucémies chez l'enfant âgé entre un an et quatorze ans sont diagnostiqués par an. (17)

Aux états unis, 2400 nouveaux cas de LAL âgés de moins de vingt ans sont diagnostiqués chaque année.(17)

A Rabat, les leucémies représentent 27,37% des cancers de l'enfant (au CHOP de rabat de 2006 à 2011). Les leucémies représentent 30% des hémopathies malignes chez l'homme, et 26% des hémopathies malignes chez la femme. (registre de rabat)

A Casablanca, Les leucémies représentent 2,7% de l'ensemble des cancers de l'homme, et 1,7% chez la femme. (Registre de cancer de casablanca)

### **1-2 Âge :**

L'incidence de la LAL en fonction de l'âge est bimodale avec :

Une incidence de 7 à 8 cas pour 100000 habitants âgés de 1 à 4 ans, puis une décroissance pendant la fin de l'enfance, l'adolescence et le début de l'âge adulte.

Une réascension est notée entre 25 et 50 ans avec une incidence de 0,6 à 0,8 cas pour 100000 habitants, et une incidence deux à trois fois plus importante après 60 ans qui varie entre 0,9 et 1,7 cas pour 100000 habitants. (11,17)

Dans cette série d'étude, l'âge moyen est de : 8 ans.

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

Donc une prédominance est notée pour les deux sexes qui se situent particulièrement entre 1 et 7 ans, ce qui rejoint les données de la littérature. Dans lesquelles on retrouve un pic de fréquence chez l'enfant de 2 à 10 ans. (17)

En comparaison avec la littérature, l'âge moyen est supérieur à celui retrouvé à rabat qui est de 6 ans, il est proche de celui retrouvé à casa qui est de 8,25 ans.

### **1-3 Sexe :**

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

Dans notre série, le sexe ratio (M/F) est de : 1,43.

Soit 58,97 % pour le sexe masculin, contre 41,03% pour le sexe féminin.

Ce qui reste proche des données de la littérature. (18)

#### **1-4 Facteurs ethniques et géographiques : (9)**

L'incidence des LAL varie selon les pays.

Le pic de fréquence de 1 à 5 ans est surtout marqué dans les pays occidentaux, peu marqué en Afrique, en Asie et dans la population noire américaine.

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

L'incidence la plus basse est observée en Afrique Noire (1,18 à 1,61 pour 100000 habitants sur une étude faite sur 105 enfants de moins de 15 ans) et l'incidence la plus élevée dans les populations hispaniques (Costa-Rica et aux états unis) est de 5,94 et 5,02 pour 100000 habitants respectivement.

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

## **2. Étiologies :**

La prolifération non contrôlée de cellules anormales (les blastes) que l'on observe dans la LAL est comme dans d'autres cancers, le résultat d'une perturbation des mécanismes de régulation de la croissance cellulaire et de sa différenciation. Ces mécanismes sont régulés par des gènes. L'altération de ces gènes peut conduire à la formation de cancers par des mécanismes que nous ne comprenons qu'en partie.

Il est maintenant possible d'étudier ces gènes par des techniques sophistiquées, comme la cytogénétique, l'hybridation in situ et la biologie moléculaire.

L'étude de ces gènes contribue au diagnostic de la LAL, à sa classification et au choix du traitement.

Les raisons pour lesquelles ces altérations des gènes surviennent et entraînent la maladie ne sont que partiellement connues.

On pense que des facteurs génétiques et environnementaux et même certaines infections peuvent jouer un rôle dans l'altération des chromosomes et des gènes qui les constituent. (1,14)

#### **2-1 Facteurs exogènes :**

Parmi les facteurs environnementaux constituant des facteurs de risques, l'exposition in-utero aux radiations ionisantes ou la radiothérapie, la chimiothérapie et en particulier les agents alkylants (cyclophosphamide) et les inhibiteurs des topoisomérases II (VP16) sont les plus en cause. (1,18)

L'association de l'irradiation et de la leucémie chez les humains a été clairement établie dans les études sur les victimes du réacteur nucléaire de Tchernobyl ( le 26 avril 1986 Ukraine qui faisait partie à l'époque de l'URSS) et les bombes atomiques à Hiroshima et Nagasaki(6 et 9 août 1945). (20)

Des facteurs infectieux sont également notés :

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

**2-2 Facteurs endogènes :**

Différentes observations suggèrent l'intervention de facteurs génétiques.

Le risque de développer une LAL dans l'année est estimé à 20-25 % pour le jumeau monozygote d'un patient atteint de la LAL .

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

Le risque de leucémie est 10 à 20 fois plus élevé dans la population des enfants atteints de trisomie 21. (19)

D'autres affections génétiques sont associées à une plus grande fréquence que dans la population générale. Il s'agit en particulier de l'agammaglobulinémie congénitale, du syndrome de Bloom, du syndrome de Shwachman, de l'ataxie télangiectasie, du syndrome de Li-Fraumeni, de la neurofibromatose, du syndrome de Blackfan-Diamond et de la maladie de Kostmann.

Des formes familiales sont également décrites. (20,21)

Dans l'immense majorité des cas, il n'y a pas de contexte étiologique particulier chez l'enfant atteint de LAL.

Actuellement, la théorie la plus souvent citée pour les LAL de l'enfant est l'hypothèse de Greaves. Celui-ci envisage, pour les LAL de la lignée B, une leucémogénèse en deux temps avec un premier événement mutationnel survenant pendant la vie fœtale, lors de l'expansion numérique des précurseurs des lymphocytes B, et un deuxième événement survenant chez le nourrisson, lors des réponses immunes aux infections virales. Un argument immunologique récent en faveur de cette théorie est la constatation que près de 90 % des LAL de la lignée B survenant avant 3 ans ont des réarrangements de la chaîne lourde des immunoglobulines de type foetal. (15)

#### **IV. Classification :**

Des catégories de LAL peuvent être distinguées sur la base des caractéristiques des lymphoblastes comme la présence ou l'absence de certaines molécules à la surface de ces cellules, la présence d'anomalies des chromosomes ou des gènes.

La classification des LAL en catégories repose sur l'utilisation de techniques complémentaires comme :

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

##### **1. Classification cytomorphologique :**

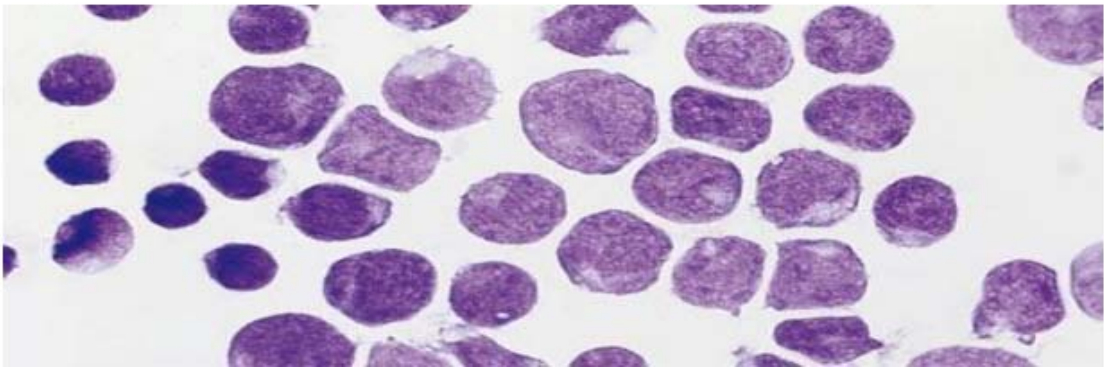
La classification FAB est basée sur les caractéristiques cytomorphologiques des cellules leucémiques, elle décrit 3 groupes selon leur taille, l'aspect du noyau et du cytoplasme :

On distingue L1, L2 et L3 :

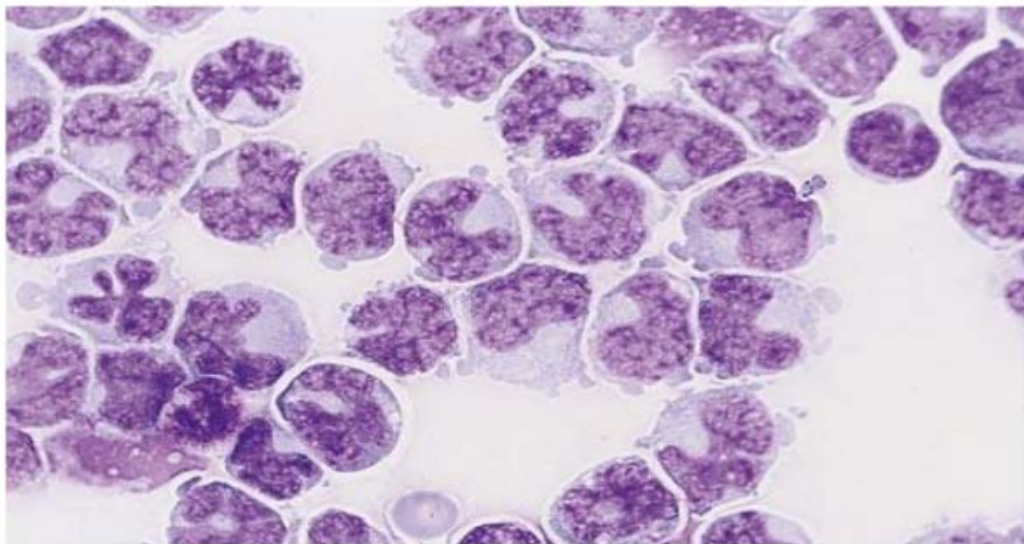
- L1 : très fréquente chez l'enfant, assez rare chez l'adulte ; les cellules sont petites, monomorphes, le rapport Nucléole/Chromatine (N/C) est élevé, la basophilie du cytoplasme est faible à modérée.

- L2, caractérisée par l'hétérogénéité des blastes, dans leur taille comme dans leur aspect, le rapport N/C est bas ,avec une variable basophilie du cytoplasme parfois intense (Figure 4)
- L3, de type Burkitt : Les cellules malignes sont de taille grande et homogène, le rapport N/C est bas, très particulières par leur cytoplasme intensément basophile contenant des vacuoles. (Figure 5) (20).

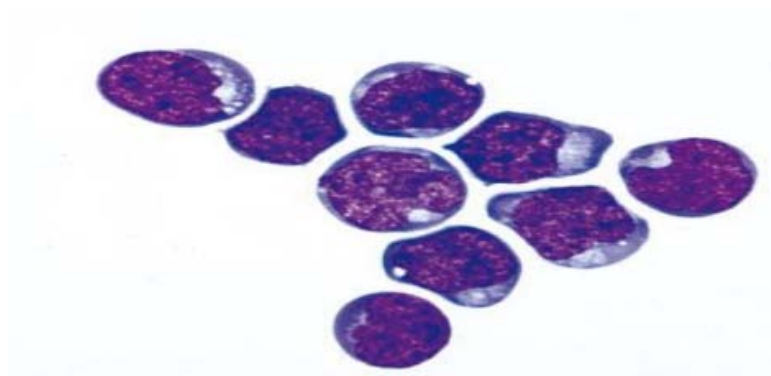
A la cytochimie : on trouve la myéloperoxydase négative (contrairement à la LAM).



**Figure 11 : Aspect des blastes type : L1 (20)**



**Figure 12: Aspect des blastes type : L2 (20)**



**Figure 13 : Aspect des blastes type : L3 (20)**

Les limites de cette classification FAB résident d'une part dans l'impossibilité de classer par la morphologie 25 % environ des leucémies aiguës, d'autre part dans l'absence de toute corrélation entre l'aspect cytologique et l'appartenance à une lignée B ou T, à l'exclusion notable de la LAL 3 qui est toujours B. On conçoit l'apport qu'a pu constituer la détermination de l'immunophénotype des cellules leucémiques grâce à la disponibilité d'anticorps monoclonaux. (20)

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

## **2. Classification immunophénotypique :**

On distingue deux grands types immunophénotypique :

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

**NB** : une forme particulière : les B matures (LA de type Burkitt avec translocation (8;14)). (1,22)

Ces constatations constituent la base de la classification immunophénotypique de l'EGIL (european group of immunological markers for leukemia), largement utilisée aujourd'hui et qui reconnaît quatre sous-groupes au sein des LAL B et quatre sous-groupes au sein des LAL T.

Au sein de ces groupes sont individualisés les cas dont les blastes coexpriment un marqueur myéloïde (LAL My +). (20) (tableaux XXIII, XXIV).

**Tableau XXIII. – Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes B selon le European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias (EGIL). (20)**

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs	Marqueurs myéloïdes
BI	LAL pro B 3-5%	CD19+, CD79a+/- Cyt/m CD22+/ (au moins deux des trois marqueurs) DR+	TdT + ; CD10- ; cIgM- ; IgS-	CD15+/- CD65+/- <b>BI My</b>
BII	LAL B commune 60-70%		TdT+ ; CD10+ ; cIgM- ; IgS-	CD13 et/ou CD33 <b>BII My+</b>
BIII	LAL préB 15-20%		TdT+ ; CD10+ ; cIgM+ ; IgS-	CD13 et/ou CD33 <b>BIII My+</b>
BIV	LAL B mûre 1-2%		TdT- ; CD10+ ; cIgM+ ; IgS+	CD13 et/ou CD33 <b>BIV My+</b>

**TdT** : terminal desoxyribonucleotidyl transferase.

**cIgM** : immunoglobuline intracytoplasmique

**IgS** : Immunoglobuline de surface (membranaire).

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

**Tableau XXIV : Classification immunophénotypique des leucémies lymphoïdes T selon le european group for the immunological characterization of leukaemias (EGIL) (20)**

EGIL	Equivalent "physiologique"	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T I	LAL pro T	cCD3 +	Aucun
T II	LAL pré T 15%	CD7 +	CD2+ CD5+/- CD3-CD1-
T III	LAL T cortical 15%	TdT +	CD2+CD5+CD4+/-CD8+/-CD1+CD3--
T IV	LAL T mûre 15%	DR -	TIVa : CD2+CD5+CD3+TCRa/b+D4+/CD8+ TIVb: CD5+CD3+TCRc/d+CD2-CD4-CD8-

Si les blastes des différents sous-groupes de l'EGIL coexpriment un ou plusieurs marqueurs myéloïdes, la classification prévoit des sous-groupes supplémentaires : T1+My, TII+My, TIII+My, TIV+My.

cCD3 : CD3 intracytoplasmique.

### **3. Classification cytogénétique :** (24,25,26)

Cette classification est basée sur la détection d'anomalies chromosomiques qui sont de deux types :

Des anomalies quantitatives et d'autres qualitatives.

#### **3-1 Anomalies quantitatives :**

##### **a. Leucémies aiguës lymphoïdes hyperdiploïdes à plus de 50 chromosomes** (entre 51 et 64) :

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

Le bon pronostic chez l'enfant est maintenant établi.

##### **b. Leucémies aiguës lymphoïdes hypodiploïdes à moins de 45 chromosomes :**

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

Le mauvais pronostic de ces formes est reconnu.

##### **c. Leucémies aiguës lymphoïdes pseudohaploïdes : 24–28 Chromosomes.**

Elles sont très rares, mais ont un très mauvais pronostic.

##### **d. Leucémies aiguës lymphoïdes tétraploïdes :**

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

**3-2 Anomalies qualitatives :**

**a. Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t(12;21) (p13;q22)**

Cette forme est fréquente chez l'enfant.

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

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

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

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

Cette forme est rare chez l'enfant (de 3 à 4 %), malgré les traitements intensifs par chimiothérapie suivie rapidement d'une transplantation médullaire dont bénéficient ces patients, le taux de rechutes reste très élevé et le pronostic sombre. La translocation (9;22) résulte de la fusion du gène BCR sur le bras long du chromosome 22 et du gène ABL sur le bras long du chromosome 9. Dans la moitié des cas, le transcrite de fusion (BCR/ABL) est une protéine (p210) identique à celle de la leucémie myéloïde chronique. Dans les autres cas, le transcrite de fusion (BCR/ABL) est une protéine (p190) de plus bas poids moléculaire. (27,28)

**d. Leucémies aiguës lymphoïdes B avec anomalies du gène MLL (11q23) :**

Sa fréquence chez l'enfant est estimée à 2-3 %, mais elle constitue 60 % environ des LAL B de l'enfant de moins de 1 an. Ces patients sont souvent hyperleucocytaires et le profil immunophénotypique est de type pro-B (BI) avec un marqueur myéloïde, CD15 et/ou CD65.

La survie des patients est plus courte que dans les LAL B sans anomalie du gène MLL. Le gène MLL, situé sur le bras long du chromosome 11, est impliqué dans un nombre élevé de

translocations ; la plus fréquente d'entre elles est la t (4;11) (q21;q23) qui résulte de la fusion du gène MLL et du gène AF4 sur le bras long du chromosome 4.

**e. Leucémies aiguës lymphoïdes à cellules de Burkitt :**

Les formes leucémiques pures sont rares et ont été jusqu'à présent analysées avec les formes à forte masse tumorale que l'OMS individualise comme phases leucémiques de lymphome de Burkitt. Le diagnostic est fortement suspecté sur la morphologie des blastes et sur leur nature lymphoïde B mature (BIV). Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence de la t(8;14) (q24;q32) ou ses variantes t(2;8) ou t(8;22). (23)

**f. Leucémies aiguës lymphoïdes T avec t(5;14) (q35;q32)**

Cette translocation n'est pas détectée en cytogénétique conventionnelle, mais par des techniques moléculaires (FISH) ; elle est associée à l'expression anormale du gène Hox11L2.

Cette anomalie est présente dans 25 % des LAL T de l'enfant et semble associée, dans les formes hyperleucocytaires, à un plus mauvais pronostic que celui des LAL T Hox11L2 négatifs. (28)

Cette catégorie, décrite récemment, ne figure pas dans la classification de l'OMS (25,26).

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

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

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

- Leucémie aigue lymphoblastique B avec t(9;22), (q34;q11.2) ; BCR-ABL1 :

Elle survient chez 3% des enfants et plus de 30% des adultes, elle est toujours de type LALB2.

- Leucémie aigue lymphoblastique B avec t(v ;11q23) :

Celle-ci s'observe chez 60% des enfants de moins de 2ans et 10% des adultes, elle est souvent de type LAL B3.

- Leucémie aigue lymphoblastique B avec t(12 ;21) (p13 ;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX-1) :

Elle se voit chez 25% des enfants et 3% des adultes, elle est très souvent de type LALB 2.

- Leucémie aigue lymphoblastique avec hyperdiploidie :

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

- Leucémie aigue lymphoblastique avec hypodiploidie :

Elle survient chez 5% des enfants et 5% des adultes.

- Leucémie aigue lymphoblastique B avec t(5 ;14), (q31 ;q32) ; IL3-IGH(rare).

- Leucémie aigue lymphoblastique B avec t(1 ;19), (q23 ;p13.3) ; TCF3-PBX1 . :

Elle s'observe chez 5% des enfants et 5% des adultes, elle est souvent de type LAL B3 .

3. Leucémie aigue/Lymphome lymphoblastique T :

4. Entité provisoire : Leucémie aigue lymphoblastique/ Lymphome à cellules NK (classé actuellement parmi les leucémies aigues de lignée ambiguë)

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

## **V. Aspects cliniques :**

Il n'existe pas de signes spécifiques de la maladie. La présentation est variable allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente en milieu spécialisée. (1,28)

Les signes cliniques de la leucémie aigue lymphoblastique résultent de deux conséquences de la maladie : L'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes.

Il arrive que la leucémie soit dépistée par hasard, lors d'une prise de sang faite pour d'autres raisons mais, souvent, il existe des symptômes, dont voici les principaux :

### **1. Des symptômes généraux : (1,30,31,32)**

Il s'agit de plaintes résultant d'une altération de l'état général perçue comme une sensation de malaise et qui peut comprendre :

- Une asthénie produite essentiellement par l'anémie.
- Une anorexie
- Un amaigrissement
- La fièvre
- Des douleurs osseuses ou articulaires que l'on observe chez un tiers des malades, particulièrement chez les enfants.

## **2. Des symptômes qui résultent de l'infiltration de la moelle osseuse par les blastes : (1,33,34)**

- Syndrome hémorragique : Il résulte de la diminution de la production des plaquettes par la moelle osseuse. Ces hémorragies sont d'intensité habituellement modérée et affectent le plus souvent la peau et les muqueuses responsables de purpura cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives et gynécologiques ainsi que des hémorragies neuro-méningées qui contrairement aux autres sont souvent fatales.



**Figure 14 : Gingivorrhagie en rapport avec le syndrome hémorragique chez un enfant atteint de LAL. (35)**

- Syndrome infectieux : Il est la conséquence de la leucopénie. Les infections peuvent être responsable de pneumonies, d'infection urinaires, d'angines, de stomatites, de septicémies... Ces infections se manifestent éventuellement par de la fièvre.



**Figure 15 : enfant atteint de LAL présentant une candidose bucco-pharyngée(35)**

- Syndrome anémique : secondaire à la diminution du taux d'hémoglobine et qui comprend une pâleur, une dyspnée, une tachycardie, un angor, des vertiges...

**3. Des symptômes qui résultent du syndrome tumoral :** (1,30, 34).

- L'hypertrophie des organes hématopoïétiques se manifestant par des polyadénopathies superficielles, une splénomégalie et une hépatomégalie. (3/4 des enfants et ½ adultes), et quelquefois par des adénopathies profondes médiastinales, plus évocatrices d'une LAL - T.



**Figure 16:** Polyadénopathies cervicales.(35)

- Il existe aussi des localisations particulières, représentant le syndrome infiltratif, qui apparaissent d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie, parfois sous forme de rechutes isolées : Ils sont représentés comme suit :
  - Des localisations méningées responsables de céphalées, de paralysies des nerfs périphériques (neuropathies le plus souvent des 6ème et 7ème paire de nerfs crâniens, augmentation de la pression intracrânienne avec nausées, vomissements, maux de tête, œdème papillaire).
  - Des localisations cutanées sous forme de leucémides.
  - Des gingivites hypertrophiques.
  - Des localisations osseuses responsables de douleurs prédominant aux diaphyses proximales.
  - Une atteinte testiculaire, essentiellement chez l'enfant.



**Figure 17 :** localisation testiculaire chez un enfant atteint de LAL.(35)

#### **4. Signes cliniques de gravité :** (34,35)

Les signes cliniques de gravité sont nombreux dont :

O L'hyperleucocytose qui n'a de traduction clinique que quand elle est majeure (supérieure à 100G/L), s'accompagnant d'un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires et cérébraux, dont les signes sont représentés au niveau pulmonaire par une hypoxie réfractaire parfois sévère avec détresse respiratoire et au niveau cérébral par des troubles de conscience voir un coma ou des convulsions.

O *Le syndrome hémorragique diffus* qui est grave par la coagulopathie de consommation résultant de la libération par les blastes de substances entraînant une CIVD et/ou une fibrinolyse. La CIVD aggrave le risque hémorragique déjà présent du fait de la thrombopénie.

O La défaillance viscérale (rein, foie et cœur) qui est due à un état infectieux, à une atteinte de la maladie, ou au syndrome de lyse tumorale. (36)

#### **AU TOTAL,**

Le diagnostic de la leucémie aiguë lymphoblastique s'évoque souvent dès l'étape clinique devant l'association d'un tableau d'insuffisance médullaire (anémie, hémorragie, infection), d'un syndrome tumoral (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies...) ou infiltratif.

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont très fréquentes, de taille très variable en fonction du degré d'avancement du clone lymphoblastique. Les adénopathies sont typiquement indolores, de taille et de localisation très variable. (34)

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

Dans cette étude, on retrouve un syndrome anémique presque constant chez 89,74% des patients.

Les signes prédominants sont la pâleur cutanéomuqueuse et l'asthénie.

Ces données correspondent à ce qui est rapporté par la littérature, où on retrouve que le syndrome anémique est constaté dans 84,2 à 92 % des cas. (37,38,39)

Le syndrome hémorragique est retrouvé chez 64,10% des patients de notre série, marqué surtout par les ecchymoses, purpura, et gingivorragies.

Dans la littérature on retrouve le syndrome hémorragique dans 31 à 61% des cas, des pourcentages légèrement plus bas que les résultats retrouvés dans notre étude.

Quand au syndrome infectieux, il est retrouvé dans notre série d'étude chez 75,64% des patients, dominé essentiellement par la fièvre.

Ce pourcentage est en accord avec les données de la littérature, dans lesquelles on trouve que le syndrome infectieux est présent dans 44 à 79% des cas. (38)

Concernant le syndrome tumoral, il est noté chez 70,51% des malades de notre série. L'hépatosplénomégalie est présente dans 55% des cas, tandis que la splénomégalie isolée est retrouvée dans 69% des cas. Les adénopathies sont présentes dans 61% des cas.

Ce qui rejoint les données de la littérature, à part pour la splénomégalie, dans lesquelles on retrouve, une hépatomégalie et une splénomégalie dans respectivement 75% et 50% des cas, alors que les adénopathies sont retrouvées dans 60 à 80% des cas. (38)

## **VI. Explorations paracliniques : (22,35,36)**

Le diagnostic de la LAL s'évoque souvent dès l'étape clinique devant l'association d'un tableau d'insuffisance médullaire, d'un syndrome tumoral ou infiltratif.

Néanmoins, le recours à des explorations para cliniques est indispensable tant pour la confirmation du diagnostic que pour permettre une classification et un pronostic de la maladie.

## **1. Biologie : Examens à visée diagnostique**

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

L'hémogramme, le myélogramme et l'immunophénotypage représentent la clé du diagnostic. L'examen à réaliser en première intention est l'hémogramme associé au frottis sanguin.

### **1-1 Hémogramme et frottis sanguin : (35,37)**

L'hémogramme permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de la Leucémie aigue, il est demandé en premier lieu devant des signes cliniques faisant suspecter la maladie.

Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang et éventuellement le nombre de blastes circulants.

Cette analyse retrouve :

- Une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative.

Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques.

- Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50000/mm<sup>3</sup>. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000/mm<sup>3</sup>, il faut craindre une hémorragie cérébroméningée de pronostic grave.

- Un nombre de leucocytes qui peut être normal (dans 15 à 20 % des cas), diminué (25 % des cas) ou augmenté (dans 50 à 60 % des cas), il existe donc des formes leucopéniques et des formes hyperleucocytaires.

- Dans la plupart des cas on a une neutropénie voire une agranulocytose responsable du syndrome infectieux.
- Parfois on aura un taux de GB supérieurs à 100000/mm<sup>3</sup> qui constitue la forme hyperleucocytaire, grave et urgente vu les risques qu'elle peut présenter, notamment le syndrome de leucostase.

– Une blastose périphérique, qui lorsqu'elle existe; permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë. Son absence est possible et n'exclut pas ce diagnostic. Elle peut aussi être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques.

En ce qui concerne cette étude, l'hémogramme a été réalisé chez tous les patients, tous ayant présenté des anomalies.

Pour les GB :

- Quarante huit virgule soixante dix huit pour cent des malades (48,72%) présentent une hyperleucocytose, dont : 19,23 % des patients avec un taux supérieur à 10000/mm<sup>3</sup> et inférieur à 50000/mm<sup>3</sup>, 11,54% entre 50000/mm<sup>3</sup> et 100000/mm<sup>3</sup>, et enfin 17,95% supérieur à 100000/mm<sup>3</sup>.
- Vingt et un virgule soixante dix neuf pour cent des malades (21,79% ) présentent une leucopénie.
- Vingt neuf virgule quarante neuf pour cent des malades (29,49% ) présentent un taux normal.

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

Ce qui n'est pas exactement superposable avec nos résultats, mais qui ne sont pas tout de même très loin.

A propos de l'anémie, les résultats de notre étude montrent que :

Tous les malades présentent une anémie, dont 15,38% ont une hémoglobine supérieure à 9 g/dl, tandis que le reste (84,62%) a une anémie inférieure à 9g /dl.

Parmi les 78 patients suivis, 68 cas présentent une thrombopénie soit 87,18%, tandis que seulement 12,82% des cas ont un nombre de plaquettes normal. Dans la littérature, on retrouve une thrombopénie dans 90% des cas de LAL, ce qui est proche de nos résultats.

L'examen du frottis sanguin montre une blastose sanguine chez 67 patients soit 85,9%, alors qu'elle est présente dans 31,7 % des cas dans la littérature. (35)

### **1-2 Myélogramme : (1)**

Examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants.

Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie lorsque l'examen du frottis sanguin ne permet pas de le porter définitivement (pancytopénie sans ou avec de très rares cellules anormales circulantes sans signes de différenciation cytologique).

Le myélogramme est habituellement richement cellulaire. Dans 10% des cas, la moelle est hypocellulaire (liée à une discrète myélofibrose).

Il montre une infiltration médullaire souvent massive par des blastes. On parle de leucémie aigue lorsque le pourcentage de blastes dépasse 20% de la cellularité médullaire. Les autres lignées sont diminuées. (21)

Les lymphoblastes se caractérisent par leur taille souvent petite (10 à 14  $\mu$ ), leur noyau à chromatine souvent dense et homogène et peu ou pas nucléolé et cytoplasme peu abondant et non granuleux.

Concernant cette étude :

La moelle était riche dans 83,33% des cas. Dans la littérature, la richesse de la moelle varie de 81 à 95%. (36)

La leucémie étant affirmée devant l'envahissement médullaire par les blastes à plus de 20%(OMS), la majorité des patients de notre série (83,4%) présentent une blastose supérieure à 50%, le reste soit 16,6% des cas ont une blastose supérieure à 20%.

L'étude cytologique des blastes retrouvent : dans 58,98% des cas une LAL 1, chez 29,49% des patients on retrouve une LAL2, non précisé chez 11,53% des cas. Les cas de LAL 3 ont été exclus de notre série.

Dans la littérature, on trouve à peu près les mêmes pourcentages pour la LAL 1 qui se voit dans 60 à 80% des cas, les LAL 2 représentent 15 à 30% des LAL, tandis que la LAL 3 est rare.

Le diagnostique nécessite des examens complémentaires, notamment une étude cytochimique, une étude des phénotypes des blastes, une étude cytogénétique et de biologie moléculaire. (35)

- Réactions cytochimiques : (1,26)

Le type cytologique est précisé au myélogramme après colorations au May-Grünwald-Giemsa et à la myéloperoxydase (MPO).

La cytochimie de la myéloperoxydase : négative (ou inférieur à 3% pour tenir compte des éventuels myéloblastes résiduels). C'est la seule cytochimie réalisée aujourd'hui.

D'autres cytochimies ont été réalisées autrefois, mais ne sont plus d'usage actuellement :

- PAS ou Periodic Acid Schiff qui met en évidence le glycogène. Parfois positif également dans des LAM.
- Phosphatase acide : positivité dans les lymphoblastes T.

### **1-3 Immunophénotypage : (23,36)**

Concernant l'immunophénotypage, il est réalisé par cytométrie de flux et apporte des éléments diagnostiques et pronostiques importants.

Il permet de déterminer, à l'aide d'anticorps monoclonaux, le type de lignée : lignée B ou T, ainsi que le stade de maturation.

Il permet également de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes associés (le CD13, le CD33 et parfois le CD34 un marqueur de progéniteur).

Les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intra cytoplasmique de CD79a pour la lignée B et CD3 pour la lignée T.

La Classification EGIL, permet de les définir :

**Tableau XXV : Classification EGIL des LAL B.(36)**

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

**Tableau XXVI : Classification EGIL des LAL T(36)**

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

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

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

Il existe un score pour pouvoir les classer (voir tableau ci dessous).

Il faut au moins un score de deux points dans une lignée pour affirmer l'appartenance des blastes à cette lignée (les scores doivent être  $< 2$  dans les autres lignées sinon il s'agit d'un biphénotypisme cellulaire).

**Tableau XXVII : Score d'identification de la lignée en cause(36)**

	Lignée B	Lignée T
<b>2 points</b>	CD79, CD22	CD3, TCR
<b>1 point</b>	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10
<b>0 point</b>	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a

Dans notre série, 55 malades ont réalisé un immunophénotypage, les autres n'ont pas pu le faire par faute de moyens.

Pour les résultats, la LAL B est retrouvée chez 37 malades (47,43% de l'ensemble des malades inclus dans l'étude et 70,43% de ceux ayant réalisé l'immunophénotypage), la LAL T n'est retrouvée que chez 18 malades (23,08% de l'ensemble des malades et 32,72% des patients ayant réalisé l'immunophénotypage).

Dans la littérature, le phénotype B constitue 70% à 80 % des LAL et le phénotype T constitue 15%.

Ces pourcentages sont différents de ceux qu'on a retrouvés dans notre étude, essentiellement pour les LAL de type T. Ceci dit, les LAL de phénotype B sont plus fréquentes que celles de phénotype T dans notre étude aussi.

Cela peut être expliqué par le fait que plusieurs malades (39,48%) n'ont pas pu bénéficier d'immunophénotypage. (23))

A Rabat, au centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (CHOP), la LAL B est présente dans 75% des cas, alors que la LAL T est présente dans 21% des cas, ce qui est différent aussi de nos résultats.

**1-4 Cytogénétique :** (23,26,27)

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

L'étude génétique fait appel au caryotype recherchant les anomalies de nombre et de structures des chromosomes et aussi aux techniques de biologie moléculaire plus sensibles dans la mise en évidence des gènes de fusion. Ces anomalies retrouvées influent sur la nature du traitement et conditionnent le pronostic de la maladie.

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

Le gène de fusion TEL/AML1 [t(12 ;21)] est également retrouvé chez 25% des patients et est également associé à une bonne réponse au traitement, avec plus de 80% de survie sans événement à 8 ans. (39)

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

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

Dans les LAL3, on retrouve les translocations des gènes d'immunoglobulines qu'on retrouve dans le lymphome de Burkitt. (27)

Chez l'adulte, le pronostic est globalement péjoratif, quelle que soit l'anomalie cytogénétique retrouvée.

Dans les LAL-T : Les locis des gènes du TCR sont souvent impliqués : delta en 14q11, gamma en 7p14, bêta en 7q35 ; ils sont transloqués avec divers partenaires (TAL1 ou RBTN 1 ou 2 = rhombotine).

Ces divers anomalies sont de bon pronostic, avec un taux de survie sans événement supérieur à 70% à 8 ans.

### **1-5 Génétique moléculaire et DNA microarrays :**

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

La technique des DNA microarrays permet d'étudier l'expression de plus de 15 000 gènes dans un échantillon donné (détermination de la quantité relative de c DNA complémentaire).

Les techniques dites "supervisées" permettent la prévision de classe (on classe les cas étudié dans un groupe déjà connu), et les techniques "non supervisées" sont utilisées pour trouver de nouvelles classes de pathologies (on classe les points selon le profil d'expression génique).

Il est possible d'identifier et de séparer les LAL-B des LAL-T et des LAM, mais aussi de faire des classes en fonction des anomalies moléculaires : E2A-PBX1[ t(1;19)], TEL-AML1 [t(12;21)], BCR-ABL [t(9;22)], hyperdiploidie.

Il est également possible d'identifier les patients qui ont un risque élevé de rechute, et ceux qui sont sensibles à la chimiothérapie.

## **2. Bilan d'extension :( 38,40)**

### **2-1 Étude du liquide céphalorachidien :**

Elle permet de rechercher les cellules blastiques au niveau du liquide céphalo-rachidien, témoignant d'une atteinte neuro-méningée de mauvais pronostic. Elle permet aussi une administration intrathécale de chimiothérapie.

Un nombre supérieur à 5 leucocytes/ $\mu$ l et la présence de blastes au niveau du LCR sont le signe d'une localisation méningée.

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

Il est théoriquement conseillé d'effectuer la ponction lombaire après la disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie pour éliminer la possibilité de contamination du LCR par les cellules leucémiques.

Dans notre étude, la PL était anormal chez 5 patients seulement.

#### **2-2.Echocardiographie:**

Elle a été réalisée chez 34 (43,58%) patients, dans notre série, elle est normale dans 25 cas (32,05%) et pathologique dans 9 cas (11,53%), avec une fraction d'éjection systolique inférieure à 55% chez cinq malades (6,41% des cas).

#### **2-3 Radiographie du thorax :**

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

La radio de thorax est normale chez 76,92% des cas, et elle est anormale chez 20,52%, montrant des cas d'élargissement médiastinal, de pneumopathies et de pleurésies.



**Figure 17** : Tumeur médiastinale et épanchement liquidien droit dans une LAL-T (36)

#### **2-4 Echographie abdominale :**

Elle est réalisée à la recherche d'adénopathies profondes ou d'épanchements intra-abdominaux ou pour confirmer la présence d'une hépato-splénomégalie qui n'est pas franche à l'examen clinique.

L'échographie abdominale est normale chez 20 cas (25,65%), et anormale chez 58 cas (74, 35%), retrouvant des adénopathies profondes, hépatomégalies et splénomégalies.

### **3. Bilan de retentissement : (3)**

#### **3-1 Bilan d'hémostase :**

Doit être fait d'une façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours des LAL .

Il comporte : le temps de Quick, le TCA, le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

La CIVD se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de la coagulation et la présence de complexes solubles.

Le bilan d'hémostase dans notre étude est perturbé chez 3 patients soit 3,84%, le taux de prothrombine étant bas chez les trois patients, mais aucun cas de CIVD n'a été noté.

#### **3-2 Bilan métabolique :**

L'ionogramme sanguin, le dosage de l'urée, de la créatinémie sont faits à la recherche d'un syndrome de lyse tumoral particulièrement menaçant dans les leucémies comportant une hyperleucocytose majeure, ou une masse tumorale importante.

Deux cas (2,56%) d'insuffisance rénale sont retrouvés dans notre étude.

#### **3-3 Autres examens :**

Le groupage ABO, Rhésus avec recherche d'anticorps irréguliers sont obligatoires en vue d'une éventuelle transfusion du malade.

## VII. Diagnostiques différentiels : (1)

### 1. Chez l'adulte :

#### 1-1 Phase de dissémination des lymphomes non hodgkiniens.

Dans ce cas, c'est surtout les LNH diffus à grandes cellules lors des rechutes qui peuvent prêter à confusion avec les LAL, mais également parfois les LNH de la zone manteau, voir certains LNH folliculaires.

#### 1-2 Crise lymphoblastique de LMC : (LMC est très rare chez l'enfant)

L'immunophénotype est toujours B et CD10+ (exceptionnels cas de phénotype T). L'histoire de la maladie est différente. Dans quelques cas on se pose la question d'une crise blastique inaugurale de LMC ou d'une LMC non diagnostiquée à la phase chronique.

### 2. A tous les âges :

#### 2-1 Les LAM peu différenciées (M0, M7)

On retrouve les mêmes cytopénies à l'hémogramme.

S'il n'y a pas de granulations azurophiles dans les blastes l'aspect peut être très proche d'une LAL à grands lymphoblastes, mais réaliser d'une manière systématique une cytochimie de la myéloperoxydase permet d'identifier les LAM 1 sans granulations (MPO positive). Le diagnostic différentiel morphologique avec la LAM 0 et LAM 7 n'est pas toujours facile. L'immunophénotypage est nécessaire et permet de faire le diagnostic.

### **3. Chez l'enfant :**

#### **3-1 Les hyperlymphocytoses infectieuses :**

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

L'hyperlymphocytose est constituée d'éléments matures au noyau parfois irrégulier ou encoché.

#### **3-2 Les syndromes mononucléosiques :**

Notamment la mononucléose infectieuse de l'adolescent. Dans la grande majorité des cas, la numération globulaire est beaucoup moins perturbée que dans les LAL, mais le tableau clinique, parfois bruyant, peu être inquiétant. Cependant, l'hyperleucocytose est souvent modérée, les formes supérieures à 50000/mm<sup>3</sup> sont rares, l'anémie et la thrombopénie sont rares aussi.

Habituellement la grande hétérogénéité de taille, de forme, de basophilie cytoplasmique et de rapport N/C des lymphocytes stimulés sont déterminants pour la discrimination morphologique.

##### **a. Les hématomies dans la moelle :**

Ce sont des cellules de petite taille, au rapport N/C élevé, exclusivement médullaire, pouvant être retrouvées en nombre élevé (jusqu'à plus de 50%) dans les myélogrammes, surtout chez les enfants dans diverses situations : régénération post chimiothérapie ou post greffe, cytopénies non immunes ou immunes (Purpura thrombopénique auto-immun), tumeurs solides, Sida...

Sa morphologie est hétérogène allant du lymphoblaste au lymphocyte dépourvu de cytoplasme.

La cytométrie de flux permet dans les cas limites de bien les différencier des lymphoblastes tumoraux, notamment par un profil phénotypique non homogène, une expression plus faible du CD10 et un continuum de cellules dépourvus de CD34 exprimant le CD20 et une IgS.

**b. Localisation métastatique médullaire de tumeurs à petites cellules :**

Les tumeurs malignes de l'enfant sont essentiellement des tumeurs à petites cellules rondes : neuroectodermiques (neuroblastome, rhabdomyosarcome), ou épithéliales comme les néphroblastomes et les rétinoblastomes.

Les cellules ressemblent parfois à des lymphoblastes, mais on retrouve très souvent des aspects pseudosyncytiaux et de nombreuses cellules en lyse (catécholamines urinaires, scintigraphie, immunohistochimie des cellules, cytogénétique aident au diagnostic).

Certaines cellules de rhabdomyosarcome ont une morphologie proche du LNH de Burkitt.

**c. La leucémie à plasmocytes :**

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

## **VIII. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques : (22,34,39,40)**

Plusieurs éléments cliniques et biologiques sont connus pour influencer le résultat du traitement des LAL. La conjugaison de ces différents facteurs pronostiques permet de distinguer les leucémies à risque standard des leucémies à haut risque.

L'intérêt de la détermination des facteurs pronostiques est de permettre une désescalade thérapeutique pour le groupe favorable, et une intensification précoce pour le groupe le plus défavorable.

Ces facteurs peuvent être classés selon qu'ils soient liés à l'hôte, à la maladie ou à la réponse initiale au traitement :

## **1. Facteurs liés à l'hôte :**

### **1-1 L'âge :**

L'âge au diagnostique est un critère retrouvé dans toutes les études avec un bon pronostic pour les enfants de 1 à 9 ans. Les enfants de moins de 1an, particulièrement avant 6 mois ont un pronostic très péjoratif.

Les adolescents ont classiquement un pronostic plus défavorable que les jeunes enfants, mais les résultats se sont améliorés avec l'utilisation de traitements plus intensifs. L'usage de protocoles thérapeutiques pédiatriques de LAL chez les adolescents semble plus efficace que celui des protocoles de l'adulte. (42,43)

### **1.2. Le Sexe:**

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

## **2. Facteurs liés à la maladie :**

### **2-1 Leucocytose :**

L'hyperleucocytose initiale supérieure à 100000/mm<sup>3</sup> est toujours considérée comme facteur de mauvais pronostic. Par contre une leucocytose basse est favorable.

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

– Un groupe de risque standard : pour les enfants de 1 à 9 ans et présentant des leucocytes inférieurs à 50000/mm<sup>3</sup>.

- Un groupe de risque élevé pour les enfants âgés de plus de 10 ans ou de moins de 1 an ou ayant une leucocytose supérieure à 50000/mm<sup>3</sup>. (2, 45)

**2-2 Atteinte du système nerveux central (SNC) :**

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

**2-3 Immunophénotypage :**

Dans les études les plus récentes, les LAL T, classiquement plus péjoratives, ont un pronostic identique à celui des LAL développées aux dépens des précurseurs B, les patients sont cependant traités dans le groupe de risque élevé .(46,47,48)

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

**2-4 Cytogénétique :**

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

Les patients présentant une translocation t(12;21), ont un pronostic favorable tout au moins à moyen terme, La valeur précise quant au pronostic de cette translocation nécessite un très long suivi.(51)

### 3. GROUPES PRONOSTIQUES : (2)

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

Critères au diagnostique	Risque standard	Risque élevé
Age	>1 an et <10 ans	< 1 an ou ≥10 ans
GB	<50000/mm <sup>3</sup>	≥50000/mm <sup>3</sup>
Immunophénotypage	Lignée B	Lignée T
SNC	Non atteint	Atteint

**Groupe Risque Standard** : Les quatre critères doivent être réunis. Cependant les patients initialement classés dans le groupe risque standard, mais corticorésistants (Blastes périphériques ≥ 1000/mm<sup>3</sup> à J8 de l'induction) et/ou chimiorésistants (Blastes médullaires ≥25% à J21 de l'induction) et les patients non mis en rémission complète en fin d'induction passent dans le groupe risque élevé.

**Groupe Risque Elevé** : Un seul critère est suffisant.

### 4. FACTEURS THERAPEUTIQUES :

Les facteurs déterminant la réponse thérapeutique sont la réponse à la préphase (corticossensibilité), la réponse complète à la fin de l'induction, ainsi que la persistance de la maladie résiduelle.

**Tableau XXIX : Classification en groupes pronostiques selon la classification NCI**

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

**Tableau XXX : Principaux facteurs pronostiques des LAL: (28, 52)**

Facteur	Favorable	Défavorable
Age	1-9 ans	<1 ou >9 ans
Sexe	Féminin	Masculin
Globules blancs	<50000/mm <sup>3</sup>	>50000/mm <sup>3</sup>
Type immunologique	PréB CD10+	PréB CD10-, T
Anomalies génétiques	Hyperdiploidie (>50 chrom) TEL/AML1 ou t(12 ;21)	Hypodiploidie (<45 chrom), t(9 ;22) ou BCR/ABL ;t(4 ;11) ou MLL/AF4
Réponse à la prédnisone	<1000 blastes circulants/mm <sup>3</sup> à J8	≥1000 blastes circulants/mm <sup>3</sup> à J8
Réponse à la chimiothérapie	<5% des blastes médullaires à J15 de l'induction.	>25% des blastes médullaires à J15 de l'induction
Maladie résiduelle	<10 <sup>4</sup> blastes médullaires après 5 semaines de l'induction	≥10 <sup>3</sup> blastes médullaires après 5 semaines de l'induction

En ce qui concerne notre série :

Parmi les malades inclus dans l'étude,

Trente sept malades appartiennent à la tranche d'âges 1 à 9 ans (47,43%), alors que 41 malades ont un âge ≥ 10 ans (52,57%).

Vingt trois malades ont une hyperleucocytose supérieure à 50000/mm<sup>3</sup>.

Trente sept patients présentent une LAL B, et 18 malades présentent une LALT.

Au total, en considérant tous ces paramètres, on arrive à classer nos malades comme suit : 32,05% appartient au groupe risque standard et 67,95%, soit 53 cas au groupe Risque élevé.

## **IX. Traitement :**

### **1. Signes de gravité : (34,36)**

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

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

#### **1-1 Syndrome infectieux :**

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

#### **1-2 Syndrome de lyse tumorale :**

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

On retrouve une insuffisance rénale avec hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie.

Parfois, l'insuffisance rénale est liée à une infiltration rénale par des cellules leucémiques.

Dans cette série, un syndrome de lyse est retrouvé chez 7,69%. Ce syndrome de lyse a été révélé chez nos patients par une anurie, ainsi que des troubles du rythme cardiaque dus à

l'hyperkaliémie, hypocalcémie. Le pronostic de ces malades était péjoratif vu que quatre patients d'entre eux ont décédé.

**1-3 Syndrome hémorragique:**

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

Le risque est la survenue d'une CIVD, ou une hémorragie cérébro-méningée.

**1-4 La forme hyperleucocytaire :**

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

Dans cette série, la forme hyperleucocytaire avec des globules blancs supérieurs à 50000/mm<sup>3</sup>, est présente chez 29,5% de l'ensemble des malades inclus dans l'étude. Ce qui rejoint les données de la littérature dans lesquelles on retrouve un pourcentage de 33,33%.

**2. Prévention et traitement des complications : (52,53,54,55)**

**2.1. Le bilan préthérapeutique :**

La réalisation d'un bilan préthérapeutique est essentielle pour une prise en charge adéquate des malades atteints de LAL.

Ce bilan comporte les examens regroupés dans le tableau ci-dessous ( Tableau XXXI).

**Tableau XXXI: Examens paracliniques d'admission**

<b>Examens</b>	<b>Intérêt</b>
Hémogramme et frottis sanguin	Diagnostique et niveau de risque
Ionogramme plasmatique, urée, créatinémie, calcémie, phosphorémie, uricémie	Syndrome de lyse tumorale
Fibrinogène, TQ, TCA	Troubles de l'hémostase
Bilan hépatique, LDH	Syndrome de lyse tumorale
Hémocultures, ECBU, prélèvements bactériologiques des sites suspects, Radio thorax	Recherche d'un foyer infectieux
Groupage ABO, Rhésus, phénotype, RAI	Bilan pré-transfusionnel
Sérologies HIV, HVB, HVC, CMV, et échocoeur	Bilan pré-thérapeutique

**Traitement des complications :**

**a. Le syndrome de lyse tumoral :**

Ce syndrome est aggravé lors de la chimiothérapie d'induction, et est d'autant plus grave dans la LAL hyperleucocytaire.

D'où l'intérêt de le prévenir et le traiter systématiquement avant de démarrer la chimiothérapie.

**b. Traitement préventif du syndrome de lyse tumoral :**

➤ **L'hyperhydratation alcaline :**

L'hyperhydratation se fait par voie intraveineuse de 3 à 4 l/m<sup>2</sup>/j.

Une alcalinisation des urines est indiquée si présence d'acidose avec PH < 7,20, ou en cas d'hyperkaliémie

➤ **Traitement hypo-uricémiant :**

On utilise systématiquement en préventif et en curatif un uricolitique.

**Traitement curatif :**

Il faut poursuivre l'hyperhydratation en surveillant la diurèse.

L'alcalinisation est à discuter, car elle peut favoriser la précipitation du produit phosphocalcique, en particulier si une hyperphosphorémie est présente.

**Pour l'hyperuricémie :**

Il faut réaliser une alcalinisation, et administrer de l'urate oxydase qui transforme l'acide urique en un produit soluble et plus vite excrété dans les urines.

**Pour l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie :**

Le chélateur du phosphore, l'hydroxyde d'alumine ne fait que chélater les apports oraux ce qui est inutile. Le calcium IV est totalement proscrit du fait du risque de précipitation dans les hypocalcémies asymptomatiques.

Dans l'hyperphosphorémie (et contrairement à l'hyperuricémie), il faut une diurèse abondante non alcaline, sinon les cristaux de sels de calcium risquent de précipiter dans les reins et d'être responsable d'une néphrocalcinose.

**En ce qui concerne l'hyperkaliémie :**

Il faut arrêter les apports, et administrer des chélateurs du potassium, du gluconate de calcium s'il existe des signes à l'ECG, du bicarbonate de sodium (qui agit sur l'hyperkaliémie via un transfert intracellulaire de K<sup>+</sup>), du sérum glucosé hypertonique et de l'insuline qui va permettre de faire pénétrer le potassium dans les cellules, avec la surveillance de la glycémie.

Lorsque le syndrome de lyse conduit à une insuffisance rénale, l'hémodialyse est nécessaire.

**Surveillance :**

**a. Clinique :**

Pour s'assurer de l'absence de signes de surcharge hydrosodée : Il faut surveiller le poids quotidiennement ainsi que la diurèse. Il faut rechercher les œdèmes des membres inférieurs ou dans les zones déclives chez les sujets alités, ainsi que les signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.

**b. Biologique :**

La surveillance biologique doit être réalisée 1 à 2 fois par jour, les paramètres à surveiller sont : l'ionogramme sanguin, l'urée, la créatinine, la calcémie, la phosphorémie, l'uricémie, et la kaliémie.

**La CIVD :**

On peut éviter la CIVD en corrigeant la thrombopénie par la transfusion de concentrés plaquettaires et l'apport de plasma frais congelé en cas d'hypofibrinogénémie sévère inférieur à un gramme par litre, et/ou d'effondrement du temps de Quick jusqu'à 30%.

**2.6. Traitement des infections :**

Il faut débiter l'antibiothérapie sans attendre les résultats des hémocultures ou l'apparition d'un foyer clinique :

Une antibiothérapie bactéricide à large spectre à type de céphalosporine de troisième génération ou de pénicilline à large spectre visant les bacilles gram négatif à laquelle on peut associer un aminoside en cas d'instabilité hémodynamique.

Si cette conduite est inefficace à 48h, il faut ajouter un anti staphylococcique. En cas d'échec à 72 heures, il faudra élargir le spectre en visant notamment le pseudomonas si le malade reste fébrile.

### **3. Moyens thérapeutiques :**

#### **3-1 Chimiothérapie :**

##### **a. Traitement systémique :**

Le traitement fait appel à une polychimiothérapie qui a pour objectif :

- ❖ D'obtenir une rémission complète :
  - Disparition du syndrome tumoral.
  - Hémogramme normal.
  - Moins de 5% de blastes médullaires.
- ❖ D'obtenir une guérison :

L'utilisation optimale des mêmes drogues qui étaient développées dans les années cinquante aux années quatre vingt, avec une application stricte des facteurs pronostiques, a donné lieu à une constante amélioration des résultats thérapeutiques. (40)

La LAL de l'enfant est un des exemples les plus frappants de la maîtrise possible par chimiothérapie d'une maladie dont la malignité est très élevée. Cette maîtrise est due plus à la mise au point au fil des années des protocoles et de programmes de chimiothérapie de plus en plus efficaces qu'à l'introduction de nouveaux médicaments qui ont aussi permis de réaliser un certain progrès dans la prise en charge de cette pathologie, ce qui explique qu'actuellement plus de 95 % des enfants sont mis en RC et qu'environ 80 % d'entre eux sont guéris.(15,44)

Dans ce travail, le but est d'évaluer le protocole MARALL 2006 pour le traitement des LAL.

En général, la durée totale du traitement est de 2ans 10 mois et 11j, ce qui correspond bien à celle citée dans la littérature. Or, cette durée peut varier en cas de survenue de complications au cours du traitement, ce qui nécessite des arrêts provisoires des cures et ainsi un décalage du planning du traitement. La durée augmente aussi en cas des rechutes.

La phase d'induction dure en général entre 4 et 5 semaines, est destinée à obtenir la RC cytologique en fin d'induction. (56)

L'association vincristine + prédnisone donne plus de 90 % de RC, mais l'association de plusieurs drogues permet d'obtenir une réduction plus importante de la masse blastique (modèle de Goldie et Coldman). Actuellement la plupart des protocoles utilisent une induction avec 4 agents : VCR, PRED, asparaginase et anthracycline (adriamycine ou daunorubicine). (57,58)

Le taux de RC est de 95% à 98 %. La rémission complète est définie par un examen clinique normal, une numération associant plus de 1 000 PNN/mm<sup>3</sup> et plus de 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> et un myélogramme avec moins de 5 % de blastes dans une moelle de richesse normale dont toutes les lignées sont représentées. Les échecs initiaux se répartissent entre 1 à 3 % de résistance primaire et 1 à 2 % de mortalité toxique. (59)

Dans cette série, pour la phase d'induction, une RC a été noté chez 62,82% des cas. Le taux d'échec est de 21,8% des cas, alors que en ce qui concerne les décès, ils représentent 10,26%. Le pourcentage de RC reste bas par rapport à la littérature.

La phase de consolidation, consiste souvent en une série de cycles de chimiothérapie courte, répétés toutes les 2 à 3 semaines.

Il s'agit d'une chimiothérapie administrée à doses élevées, en utilisant souvent des médicaments différents de ceux qui ont été utilisés pendant l'induction pour éviter la sélection de clones résistants (modèle de Norton et Simon). Le but poursuivi pendant cette phase est de diminuer encore le nombre de cellules leucémiques qui peuvent persister chez les malades en rémission. (58,59)

Dans notre série, cette phase est marquée par un taux de RC à 72,30%.

La phase d'intensification, phase de chimiothérapie lourde, similaire à l'induction, réalisée 12 à 18 semaines après l'obtention de la RC, dont l'intérêt a été démontré par les équipes allemandes et a été adopté par de nombreux protocoles. Historiquement, l'introduction de ces intensifications a amélioré de manière très notable le taux de guérison. Actuellement de nombreux protocoles de chimiothérapie comportent deux cures d'intensification (notamment le MARALL06). (56,57)

La phase d'entretien est prolongée durant deux ans. L'interruption précoce du traitement d'entretien conduit dans un nombre élevé de cas à une rechute. (59,60)

Les protocoles actuels cherchent à maintenir les PNN dans une fourchette relativement serrée, 1000 à 1500/mm<sup>3</sup>, dans le but d'améliorer la survie sans rechute. Ceci expose en revanche à des complications infectieuses plus fréquentes, septicémies en cas de neutropénie importante (PNN inférieur à 500/mm<sup>3</sup>) et viroses graves ou pneumopathies interstitielles, en cas de grande lymphopénie associée. [61,62,63,64]

Le protocole MARRALL 2006 est ; comme cité précédemment ; administré selon l'appartenance du malade aux groupes pronostiques.

**b. Prophylaxie méningée :**

Elle est systématique dans ce type de leucémie qui a un tropisme pour le système nerveux central et un tropisme testiculaire marqué. Le SNC constitue un sanctuaire pour les cellules leucémiques du fait de l'existence d'une barrière hémato-méningée s'opposant à la pénétration de la plupart des chimiothérapies. En l'absence de prophylaxie, l'incidence des rechutes méningées peut atteindre 70 %. (59,60,61)

Les injections IT de chimiothérapie peuvent assurer à elles seules une prophylaxie suffisante et qui apparaît surtout adaptée aux groupes de bas risque et de risque intermédiaire à condition que les IT soient répétées longtemps, y compris en entretien, et associées à une chimiothérapie vigoureuse. On a pu montrer en effet que l'intensité de la chimiothérapie dite systémique joue un rôle important sur l'incidence des rechutes méningées. [65, 66, 67]

**c. Traitement des enfants atteints de trisomie 21 : (2)**

Les enfants ayant une trisomie 21 constitutionnelle développent des effets secondaires plus fréquents et plus sévères lors des protocoles de chimiothérapie.

Ces enfants seront tous traités selon le groupe Risque Standard.

Par rapport aux enfants inclus dans le protocole, les modifications sont les suivantes :

L'induction est faite sans anthracycline et ils ne recevront pas d'intensification.

Pour le traitement d'entretien : Si le méthotrexate à 25 mg/m<sup>2</sup> n'est pas bien tolérée réalisant une neutropénie sévère nécessitant des arrêts de traitement, ou une mucite grade 4, il faudra diminuer la dose à 20 mg/m<sup>2</sup>, et si nécessaire à 10 mg/m<sup>2</sup>. Si la mauvaise tolérance persiste, il faut administrer à ces patients de l'acide folinique à 5 mg/m<sup>2</sup>/6h en quatre doses, et cela est à débiter à partir de H42.

### **3-2 Radiothérapie :**

L'irradiation cérébrale initialement décrite par Penkel, fut un moment décisif de l'histoire du traitement de cette pathologie, car avant son introduction dans le programme thérapeutique des LAL de l'enfant, le risque de rechute méningée de la maladie était majeur. (47)

#### **a. Irradiation prophylactique crânienne :**

C'est la prophylaxie qui donne les meilleurs résultats. La dose de 24 grays (Gy) avait été déterminée comme efficace par Pinkel. L'association à des injections intrathécales (IT) permet d'éviter l'irradiation spinale. Il a été démontré que l'irradiation pouvait être diminuée à 18 Gy. Une désescalade à 12 Gy est actuellement tentée pour les LAL de bas risque. [57]

Néanmoins l'irradiation prophylactique n'est pas n'est pas à réaliser dans les LAL, car elle ne semble indispensable que pour les LAL ayant un risque élevé de rechute méningée. [68,69]

#### **b. Traitement curatif des atteintes méningées :**

Il repose sur l'irradiation à la dose de 24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2. La chimiothérapie a remplacé la radiothérapie des enveloppes méningées qui avait un impact purement local et comportait des risques non justifiés, même chez l'adulte [70]

### **3-3 Place de la greffe de Moelle :**

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

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

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

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

Les résultats globaux des allogreffes sont de 50 à 70% de survie, alors que 30% à 50% peuvent décéder d'infection ou de réaction du greffon contre l'hôte. La limitation de cette technique est que seulement 25% ont un espoir de donneur compatible parmi leurs proches. Pour les trois quarts restants, il n'existe pas de solution thérapeutique d'où l'idée de tenter une autogreffe chez des patients en RC à partir de leur propre moelle débarrassée des cellules malignes. (71)

La greffe allogénique est associée à des complications plus sévères que la greffe autologue. Par contre, elle offre de meilleures perspectives de guérison. Le type de greffe (autologue ou allogénique) est décidé par l'équipe médicale sur la base de la catégorie de LAL, de l'âge, de l'état général du patient et de la présence d'un donneur convenable. Si la LAL appartient à une catégorie à risque de rechute élevé, on peut déterminer la compatibilité du malade avec ses frères et soeurs, dès le traitement d'induction, en identifiant leurs groupes HLA. Il s'agit de simples prises de sang. Si aucun parent n'est compatible, on peut rechercher un donneur dans les bases de données spécialisées. Il existe des bases de données mondiales répertoriant les donneurs volontaires et les sangs de cordon. [72,73]

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

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

Les greffes à partir de donneurs volontaires inscrits sur un fichier national ou international sont plus difficiles avec, en particulier, un risque important de maladie sévère du greffon contre l'hôte et un déficit immunitaire prolongé. Leurs résultats néanmoins s'améliorent, en particulier chez l'enfant. [74]

En règle générale, la greffe de moelle en première intention a des indications limitées et son usage est réservé aux patients dont le pronostic est mauvais d'emblée.

La greffe de moelle est réalisable dans le service d'hématologie du CHU de Marrakech. Un enfant en a bénéficié après une rechute de sa LAL, mais l'évolution a été marquée par son décès.

### **3-4 Complications du traitement :**

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

De nombreuses études prospectives sont en cours pour évaluer, au mieux, l'importance de ces séquelles. Les études déjà disponibles se réfèrent à des protocoles anciens et ne sont donc pas forcément prédictives pour les enfants actuellement traités. [51,75]

Les thérapeutiques les plus pourvoyeuses de séquelles tardives sont l'irradiation cérébrale prophylactique ou curatives, et les greffes de cellules souches hématopoïétiques, notamment lorsqu'une irradiation corporelle totale est utilisée en préparation à la greffe, et pour cela, elle a vu ses indications réduites. [57]

Les troubles de croissance staturale qui sont liés à la radiothérapie spinale sont en nette diminution. Le risque de surpoids et d'obésité est augmenté chez les adultes guéris d'une leucémie dans l'enfance. Des séquelles endocriniennes sous forme d'atteinte testiculaire potentielle et de stérilité sont notés. La myocardopathie par chimiothérapie doit être prévenue (dose limitée des anthracyclines et cardioprotecteurs). [56,57]

L'irradiation du corps entier donne des cataractes fréquentes généralement peu évolutives. La corticothérapie prolongée peut également expliquer cette complication chez les enfants non irradiés. Les articulations peuvent aussi être atteintes de nécroses dues aux corticoïdes touchants particulièrement les hanches, mais peuvent également être situées au niveau des genoux ou des épaules. L'ostéoporose est favorisée par la chimiothérapie, la corticothérapie prolongée et l'insuffisance gonadique. [56,57]

### **3-5 Nouvelles approches : Thérapie ciblée et Essais cliniques :**

#### **a. Thérapies ciblées :**

Le domaine de la thérapie ciblée est en plein essor et de nouvelles perspectives sont explorées comme les associations des différentes modalités thérapeutiques et le ciblage. Ces

nouvelles approches thérapeutiques nécessitent la mise en œuvre d'essais cliniques adaptés incluant des marqueurs biologiques pertinents pour mettre en évidence un potentiel thérapeutique réel.

Une meilleure compréhension des anomalies de la cellule tumorale et du processus de transformation ont permis de décrire les protéines à activité tyrosine kinase, comme une nouvelle cible pour le traitement de la LAL. [76]

Deux approches pour atteindre ces récepteurs à activité tyrosine kinase (TK) : d'une part, des anticorps qui reconnaissent le domaine extracellulaire, site de liaison au ligand, et d'autre part de petites molécules inhibitrices comme l'imatinib dirigée contre la TK intracellulaire du récepteur. (77)

L'imatinib mésylate s'administre oralement en une prise par jour. Les résultats de l'étude de phase 1 réalisée par le Children's Oncology Group chez des enfants atteints de différents types de leucémies avec une translocation t [9,22] en rechute ou réfractaire ont montré des effets secondaires à type de nausées, vomissements, fatigue avec une fréquence inférieure à 5 %. En France il est utilisé en pédiatrie dans la LMC et dans les LAL avec présence du transcrite de fusion BCR-ABL. [78]

Le récepteur FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) est une cible intéressante en pédiatrie, son inhibition chez les nourrissons atteints d'une LAL avec MLL réarrangé est en cours d'exploration. [77,78]

Dans les LAL de l'enfant, les mutations qui touchent ces récepteurs sont rares (1 %) sauf dans les LAL du nourrisson avec MLL réarrangé, sous groupe de très mauvais pronostic où elles sont présentes dans 18 % des cas [77,79]. L'oncogène modèle en hématologie est probablement la tyrosine kinase fusion BCR-ABL qui résulte de la translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie, Ph1). L'imatinib mésylate est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible cet oncogène. Son activité s'étend à d'autres kinases notamment KIT et PDGF-R..Il a été associé à la chimiothérapie à toutes les phases du traitement des LAL Ph1+. (80)

Le STI571, qui bloque l'activité tyrosine-kinase de la protéine BCR-ABL et peu ou pas celles des autres tyrosine-kinases, se substitue à l'ATP, dans le site actif de l'enzyme. Il en résulte un blocage de la cascade d'autres protéines kinases et de l'expression d'un certain nombre de gènes de contrôle du cycle cellulaire. Le résultat final est l'entraînement de la mort sélective des cellules porteuses du chromosome Philadelphie. [81]

L'efficacité de nouveaux inhibiteurs de BCR-ABL est actuellement évalués pour les LAL Ph1+ résistantes à l'imatinib. Il s'agit du dasatinib (BMS-354825, Bristol-Myers Squibb) et du Nilotinib dont le spectre d'action est plus large que celui de l'imatinib. Les résultats sont prometteurs. [81]

Le rituximab est un anticorps monoclonal non conjugué (Anti-CD20) dont l'efficacité est principalement démontrée dans les hémopathies B matures [82].

L'évaluation du rituximab dans les LAL est plus récente, du fait principalement de l'hétérogénéité d'expression de la cible dans cette pathologie. [83]

Dans les LAL, d'autres anticorps sont en cours d'évaluation comme les anticorps anti-CD19 couplés à des toxines, l'anti-CD52 et l'anti-CD22. [84]

L'immunothérapie par utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes exprimés par les cellules leucémiques et couplées à des toxines (par exemple, anti-CD33 et calicheamycine) où l'immunothérapie cellulaire pourrait permettre à l'avenir d'accroître l'arsenal thérapeutique [3,49].

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

Comprendre la biologie des tumeurs a une importance majeure pour mieux identifier les altérations pouvant servir de cibles thérapeutiques. Pour cela la création d'une collection prospective systématique des échantillons biologiques pour tout malade traité pour une LAL est essentielle. [80]

L'administration de composants chimiothérapeutiques sous forme liposomale modifie les propriétés pharmacologiques et la toxicité du produit généralement dans le sens d'une augmentation d'efficacité et d'une diminution de toxicité. [84]

**b. Essais cliniques :**

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

Voici un exemple du type d'études en cours :

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

De nouveaux traitements ciblés pour la LLA Ph+ sont en cours d'élaboration.

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

Des médicaments appelés kinases Aurora sont également à l'étude pour le traitement de la LLA Ph+. Les kinases Aurora peuvent aider les patients qui ne répondent pas à l'Imatinib et aux autres médicaments. On utilise la nélarabine pour traiter les adultes

atteints de LLA-T. Ce médicament est aussi à l'étude pour le traitement des jeunes patients qui ont une LLA-T de novo.

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

**Cas particuliers de LAL des enfants âgés de moins d'un an :**

Les leucémies constituent la deuxième cause de cancer après le neuroblastome chez l'enfant de moins de un an, et la première cause de décès par tumeur maligne en période néonatale.

Il s'agit de formes graves, heureusement peu fréquentes, se présentant en général avec un fort syndrome tumoral, une hyperleucocytose marquée, une atteinte méningée, des altérations chromosomiques péjoratives (translocations impliquant les 11q23 ou 9p21-22) et une chimiorésistance.

Compte tenu de leur plus mauvais pronostic, les leucémies lymphoblastiques survenant avant l'âge d'un an sont traitées selon un protocole international dénommé "interferant" tenant compte des particularités du nourrisson. C'est un protocole de traitement administré chez les nourrissons de moins de un an souffrant d'une leucémie aigue lymphoblastique ou biphénotypique.

Sa réalisation nécessite une stratification des malades en trois groupes de traitement.

Un groupe à risque faible : incluant les nourrissons sans réarrangement MLL.

Un groupe à risque élevé incluant les nourrissons avec réarrangement MLL âgés de moins de 6 mois et ayant un taux de globules blancs supérieur à 300000/mm<sup>3</sup> ou en cas de corticorésistance.

Un troisième groupe incluant le reste des patients. [85,86].

**a. Traitement des LAL de Burkitt :**

Les LAL3 avaient classiquement un très mauvais pronostic. Ceci a conduit à leur exclusion des protocoles de LAL et à une intensification thérapeutique par des polychimiothérapie lourdes, mais plus courte du type utilisé dans les lymphomes agressifs.

Les résultats thérapeutiques ont pu, de cette façon, être améliorés. Les taux de guérison sont ainsi de 78 % dans l'étude du BFM-86 et de 86 % dans l'étude LMB-89 de la Société française d'oncologie pédiatrique. [74]

Ces résultats sont encore améliorés par l'addition d'anticorps monoclonaux, comme le rituximab, à chaque cycle du traitement. C'est pourquoi, dans ce type particulier de LAL, la greffe n'est pas indiquée. [84]

#### **4. Suivi thérapeutique :**

**4-1 Rémission complète et survie :**

Le taux de rémission complète est proche de 90 % dans les pays développés selon les données de la littérature où la fréquence de la RC obtenue après traitement d'attaque dans les différentes séries varie de 32 à 90%. [85,86,87]

A Chicago, aux États-Unis, plus de 80% des enfants leucémiques guérissent après chimiothérapie. Mais, sans traitement, la durée de vie est d'environ 3 mois.

La survie globale est de l'ordre de 90%, la survie sans événement est supérieure à 85% à 5 ans.

Dans notre étude la RC est estimé à 44,87%, la survie globale est de 44,87% également.

**Tableau XXXII : Comparaison avec d'autres protocoles de traitement des LAL. (85)**

	Cette série	EORTC	FRALLE 2000	SAINT-JUDE XV
<b>Année d'étude</b>	2006-2012	2000-2011		2010-2012
<b>Nombre de patient</b>	107	138	612	26
<b>Rechute</b>	17,95%	25%		5 patients
<b>Survie globale</b>	44,87% (7ans)	65%(10 ans)	93%(5 ans)	74% (16mois)

**Tableau XXXIII : comparaison avec les résultats d'autres centres (86 87)**

	Cette série	Tunisie	Rabat	Casa
<b>Année d'étude</b>	2006-2012	2000-2011	2006-2011	2006-2009
<b>Nombre de patients</b>	107	51	146	124
<b>Rechute</b>	17,95%	26%	28,68%	
<b>Survie globale</b>	44,87%	49%	44,96%	55%
<b>Décès</b>	42,31%		48,06%	

**4-2 Rémission complète et survie en fonction des facteurs pronostiques :**

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

Parmi les facteurs pronostiques liés au malade, l'âge, le sexe, la race, et comme facteurs pronostiques liés à la maladie les facteurs cliniques, biologiques (cytologiques, immunologiques, génétiques), radiologiques et thérapeutiques.

Dans notre série :

Selon les renseignements obtenus dans les dossiers des patients et compte tenu de l'étude des facteurs pronostiques selon l'âge, le sexe, les facteurs cliniques, les résultats obtenus à partir de l'hémogramme, l'étude cytologiques des blastes après le myélogramme et la sensibilité des patients à la corticothérapie et à la chimiothérapie : 67,95% des patients ont été classés dans le groupe Risque Elevé de mauvais pronostic, contre 32,05% dans le risque standard.

Soixante treize virgule cinquante trois pour cent (73,53%) des patients inclus dans la tranche d'âge entre 1 et 7 ans sont en rémission complète, contre 28,57% pour la tranche d'âge entre 8 et 13 ans, et 12,5% pour les malades entre 14 et 20 ans.

En ce qui concerne le sexe, 53,12% des patients de sexe féminin ont présenté une RC contre 39,13% seulement de sexe masculin.

Pour les signes cliniques, 50% des patients présentant un syndrome d'insuffisance médullaire sont en RC, alors qu'avec un syndrome tumoral associé 42,85% sont en RC.

Par rapport au taux de globules blancs, 33,33% des malades avec une hyperleucocytose supérieur à 50000 sont en RC, alors que 49,12% des malades avec un taux de GB inférieur à 50000 sont en RC.

Quarante huit pour cent des malades avec une hémoglobine supérieure à 5 g/dl sont en RC, contre 35% avec une hémoglobine inférieure à 5g/dl.

Pour les plaquettes, 57,57% des malades avec un taux de plaquettes supérieur à 50000 sont en RC contre 35,55% des patients avec un taux de plaquettes inférieur à 50000.

Pour tous ces facteurs, cette différence retrouvée n'est pas statistiquement significative, vu que  $p > 0,05$ .

Cinquante quatre virgule zéro cinq pour cent des malades dont l'immunophénotypage est LAL B sont en RC, alors que pour les patients avec une LAL T, 38,88% sont en RC.

Soixante seize pour cent des malades inclus dans le groupe risque standard sont en RC, contre 30,19% des malades du groupe risque élevé.

Pour ces deux facteurs, cette conclusion peut être retenue vu que  $p < 0,05$ .

#### **4-3 Toxicité du traitement :**

##### **a. Toxicité hématologique : (64)**

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

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

##### **❖ Anémie :**

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

❖ Thrombopénie :

Si le taux des plaquettes est inférieur à 10 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, ou en présence d'un syndrome hémorragique, on peut discuter la transfusion de culot plaquettaire.

❖ Leucopénie :

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

**b. Toxicité cardiaque : (2, 86,87,88)**

Elle est due à l'utilisation des anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine...) à cause des perturbations des taux de kaliémie dont ils sont responsables.

La gravité potentielle de ces complications cardiaques tardives encourage à rechercher des moyens de prévention. Le plus efficace est de limiter la dose totale administrée.

Actuellement, la dose cumulée ne doit pas dépasser les 400 mg/m<sup>2</sup> même dans les formes de LAL de plus mauvais pronostic, et reste inférieure à 180 mg/m<sup>2</sup> dans les formes de bon pronostic. Certains auteurs ont préconisé une augmentation du temps de perfusion, espérant ainsi réduire la toxicité cardiaque par diminution de l'intensité du pic de concentration.

En cours de traitement, le dosage sanguin de la troponine T, ou de peptides natriurétiques, pourrait être utile pour la détection précoce des sujets à plus haut risque de toxicité cardiaque sévère.

Une échographie cardiaque doit être effectuée avant la première administration d'anthracycline, cet examen étant ensuite régulièrement contrôlé avant chaque phase comportant les anthracyclines.

Après l'examen systématique du bilan de fin du traitement, le rythme de la surveillance est à adapter en fonction de la dose totale reçue et des résultats obtenus.

Un examen annuel est recommandé si une modification, même minime, de la fonction cardiaque est observée. En absence d'anomalie, une échographie tous les 4 à 5 ans peut être proposée, en rapprochant la surveillance au moment de la puberté.

Dans tous les cas d'atteinte myocardique, la prise en charge de l'enfant doit être confiée à un cardiologue pédiatre. Le traitement de première intention est généralement un inhibiteur de l'enzyme de conversion, en sachant que même si une amélioration initiale est le plus souvent obtenue, certains patients devront tout de même ultérieurement être transplantés.

**c. Toxicité rénale : (2,89)**

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

d. Puberté, fonctions gonadiques, fertilité, descendance : (90)

**Tableau XXXIV: Effets potentiels des traitements sur les fonctions gonadiques et reproductives.**

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

e. Autres complications :

D'autres complications sont observées, notamment des complications gastrologiques à type de pancréatite aigue, de mucite, d'inflammation des muqueuses digestives, des complications neurologique (paresthésies, faiblesse musculaire), des complications pulmonaires.

Les vomissements et les nausées sont habituellement observés, ce sont des symptômes qui régressent sous antiémétiques

Le faciès cushinoïde et l'alopecie n'ont pas de traitements particuliers, mais disparaissent progressivement après la chimiothérapie et la corticothérapie.

Dans notre étude :

Les principaux effets secondaires retrouvés pendant toutes les phases de chimiothérapie sont : digestives surtout les nausées et vomissements dans 90% des cas, infectieux dans 80% des cas, et hématologiques chez 80% des malades.

#### **4-4 Rechutes : (91)**

Les rechutes peuvent survenir pendant le traitement ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement, ou bien encore tardivement après l'arrêt du traitement. Cette distinction a un impact important sur le pronostic des rechutes.

Le plus souvent les rechutes touchent la moelle osseuse (MO). Il existe cependant des formes extra médullaires isolées qui sont généralement testiculaires ou méningées.

D'autres types de rechutes de LAL sont possibles et moins rares: au niveau de la peau, des ovaires et du tube digestif.

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

Les auteurs allemands ont conçu une classification à valeur pronostique de S1 à S4, la gravité de la rechute augmentant de S1 à S4. (voir tableau XXXIV ) [56,57]

Tableau XXXV : Classification des rechutes chez les enfants atteints de LAL. [57]

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

Dans notre série, un taux de rechute de 17,95% est observé, dans la littérature on retrouve des taux de rechute inférieur à 20%.

**a. Rechutes médullaires :**

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

Deux tiers de ces rechutes surviennent pendant le traitement. [21]

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

En dehors des rechutes très tardives, la gravité du pronostic fait discuter une allogreffe de cellules souches chaque fois que possible. [91]

**b. Rechutes méningées**

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

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

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

Dans certains cas de rechutes dans le SNC, le LCR peut rester normal plusieurs semaines à plusieurs mois, il faut alors répéter les PL (atteinte des nerfs crâniens ou des racines ou hyperphagie d'origine centrale en particulier). [92]

#### **c. Rechutes oculaires**

Elles peuvent intéresser la chambre antérieure ou le nerf optique. L'œil fait partie des sanctuaires des blastes des LAL. Le traitement est proche de celui des rechutes méningées et doit comprendre une radiothérapie oculaire. [57,93]

#### **d. Rechutes testiculaires (RT)**

Elles sont rares observées chez seulement 5 % des garçons malades.

Les testicules sont également un sanctuaire. Le diagnostic est affirmé par la ponction ou la biopsie testiculaire.

Le diagnostic peut aussi être fait lors de biopsies testiculaires systématiques en fin de traitement. Les RT imposent une nouvelle chimiothérapie et une irradiation testiculaire (24 Gy) qui doit toujours être bilatérale. Les rechutes tardives ont un espoir de guérison dans 50 à 90% des cas. [94,95]

**e. Rechutes ovariennes**

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

Le traitement reste discuté, en particulier la place de l'irradiation et de la greffe de moelle osseuse. [96]

**4-5 Décès :**

Dans notre étude le pourcentage de décès est de 42,31% soit 33 malade, ce qui représente un pourcentage élevé par rapport aux données de la littérature.

Les causes de décès sont nombreuses, toxiques, hémorragique, mais dans la plupart des cas non précisés.

**5. Prise en charge psychologique : (97)**

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

Le patient atteint de LAL nécessite une prise en charge psychologique, d'autant plus que le cancer en général est une maladie mettant en jeu à plus ou moins long terme le pronostic vital. C'est une maladie qui s'accompagne de traitements pénibles, et dans l'imaginaire collectif son image est déplorable.

Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie.

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

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

L'annonce de la maladie est perçue par le patient comme un choc traumatique. Annoncer un cancer à un patient entraîne un écroulement de l'illusion de l'immortalité. Le mot cancer est associé dans l'inconscient des personnes à la mort, la souffrance, la mutilation, l'isolement, l'incurabilité. De ce fait, la communication du diagnostique doit tenir compte de la souffrance psychologique qu'elle entraîne.

Les traitements oncologiques sont fréquemment mal vécus en raison des effets secondaires physiques la souffrance morale et la souffrance morale qu'ils impliquent. La chimiothérapie est associée par les patients à l'alopécie, le passage à l'état de malade, aux vomissements. C'est pourquoi des effets secondaires disproportionnés au traitement reçu devront faire rechercher une souffrance psychologique.

En ce qui concerne l'enfant, l'annonce du diagnostique nécessite toujours du temps, vu la difficulté de compréhension de la part des parents de ce qui leur est annoncé.

L'annonce du diagnostique aux parents par le médecin doit tenir compte des réactions d'incrédulité, de sidération psychique, puis de révolte et de désespoir. L'annonce de la maladie doit être claire, elle doit préciser les risques réels encourus par l'enfant mais aussi laisser la place à un espoir dans la mesure du possible.

L'information donné à l'enfant doit tenir compte du niveau de compréhension des parents et leur capacité à accepter qu'on l'informe. Adaptée à son âge, elle sera aussi claire que possible sur le déroulement des processus thérapeutiques et des soins. L'enfant est capable de percevoir la gravité de son état à travers la détresse de ses parents, leurs non-dits et ceux de l'équipe soignante. Ce silence est souvent plus angoissant et effrayant pour lui que la réalité du diagnostique. Le diagnostique du cancer, provoque chez l'enfant comme chez ses parents un intense sentiment de culpabilité. La quête de l'origine, du pourquoi est toujours intense.

Il faut toujours un certain temps à l'enfant pour s'adapter à cette nouvelle situation où son corps, en pleine maturation et recherche d'indépendance, et dont il peut se sentir dépossédé, devient objet d'intrusions multiples, douloureuses, parfois effrayantes.

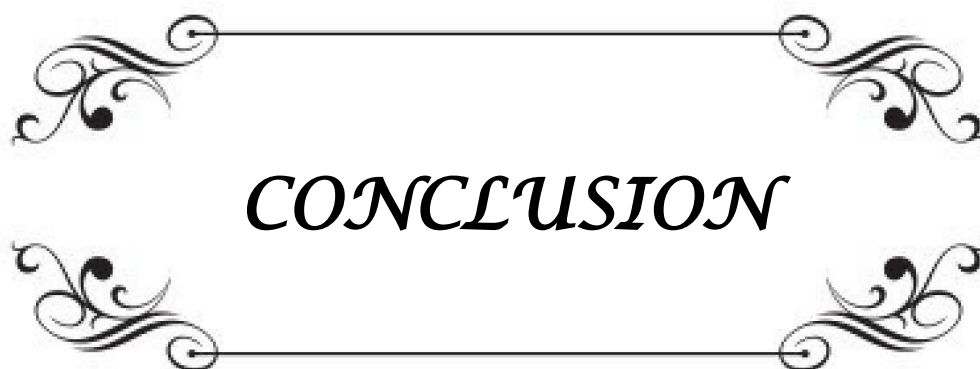
Les psychologues interviennent après proposition du service où est hospitalisé le patient. Les soignants proches du malade sont souvent les premiers à repérer sa souffrance. Une consultation peut aussi être demandée par le malade ou ses proches.

Les psychologues organisent leur prise en charge par des entretiens individuels, des entretiens en couple ou en famille, des entretiens avec l'enfant et ses parents, ou des consultations communes avec les médecins soignants.

Le psychiatre peut prescrire des antidépresseurs ou des anxiolytiques si cela est nécessaire.

Cela dit, il est nécessaire d'avoir dans tout service d'hématologie oncologie, un psychologue à plein temps pour la prise en charge des malades ayant besoin d'un soutien psychique.

Dans notre série, le service d'hématologie n'a eu accès au service de psychologie qu'à partir de 2011.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "CONCLUSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***CONCLUSION***

Ce travail réalisé au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU de Marrakech sur un ensemble de 107 malades atteints de LAL, nous a permis de préciser les aspects épidémiologique, cliniques et thérapeutiques et de les comparer avec ceux de la littérature.

Dans cette série de patients, on note une prédominance masculine avec un pourcentage de 58,97%. La moyenne d'âge est de 8 ans. Soixante huit pour cent des cas sont d'origine urbain et seul 14,10% des patients sont pris en charge par des organismes mutuelles.

Cliniquement 89,74% des patients présentaient un syndrome anémique, 75,64% présentaient un syndrome infectieux et 64,1% manifestaient un syndrome hémorragique. Ceci est généralement proche des données retrouvées dans la littérature.

Par ailleurs les syndromes tumoral et infiltratif sont observés avec une fréquence inférieure à celle des séries consultées. Biologiquement 84,62% des malades avaient des taux d'Hb < 9 g/dl, 87,18% des malades présentaient une thrombopénie. Quant à l'hyperleucocytose, 48,72% des malades avaient des taux supérieurs à 10000/mm<sup>3</sup>. Les LAL étaient de type 1, selon la classification FAB dans 58,98% des cas.

L'immunophénotypage était de type B dans 47,43% des cas et de type T dans 23,08% des cas, et n'a pas été réalisé chez 29,49% des malades par faute de moyens.

Par ailleurs, 68% des enfants ont été classés dans le groupe à risque élevé de mauvais pronostic, contre 32% de risque standard.

La survie globale est actuellement de l'ordre de 90% dans la littérature, alors que dans notre étude la survie globale reste très loin de cela, elle est de 44,87%.

Les rechutes dans notre étude sont observées chez 17,95% des patients, tandis que les décès sont observés dans 42,31% des cas.

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

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "ANNEXES" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***ANNEXES***

## Annexe 1 :

### Fiche d'exploitation : Protocole de prise en charge des LAL

Nom : N°dossier IP

Sexe : Masculin  Féminin

Date de naissance :

Ville :

Date du diagnostique :

Lieu d'habitation : Urbain  Rural

Niveau scolaire : Illettré  primaire  secondaire  Université

Niveau socio-économique Bas  moyen  élevé

Prise en charge : Aucune  Autre  : préciser

Délai du diagnostique :

#### Clinique :

Fièvre : Non  <38,5  ≥38,5  Oui NP

Douleurs osseuses : Non  Oui

Arthralgies : Non  Oui

Asthénie : Non  Oui

Signes hémorragiques : Non  Oui

Si oui préciser :

Signes infectieux : Non  Oui

Ganglions : < 3cm  ≥3cm

Hépatomégalie : Non  < ombilic  > ombilic

Splénomégalie : Non  < ombilic  > ombilic

Médiastin : Normal  Pathologique  Douteux

Atteinte testiculaire : Non  Oui

Atteinte neurologique :

Atteinte neuroméningée clinique : Non

Paralysie des nerfs crâniens

Sd d HTIC

Sd méningé

Convulsions

PL nb d'éléments / mm3 :

si blastes nb :

Cytospin fait : Non  Oui   
LCR : Normal < 5 él + Blastos ≥ 5 él + Blastos  
Complications révélatrices :  
Sd de lyse cellulaire Non  Oui   
CIVD Non  Oui   
Sd de leucostase Non  Oui

**BIOLOGIE INITIALE :**

**Hémogramme :**

GB/ mm<sup>3</sup> (chiffre max) :

Blastos sang % :

Myélémie : Non  Oui

Hb g/dl (avant transfusion chiffre max) :

Pq / mm<sup>3</sup> (chiffre le plus bas avt transfusion) :

**Myélogramme :**

Richesse myélogramme :

Désertique  pauvre  moyenne  normal  riche

Blastose moelle % :

FAB : L1  L2  NP

**Cytogénétique :**

Cytogénétique : non fait  échec  normale  anormale

Nombre d'exams faits : un  deux  >deux

Caryotype fait sur : sang  moelle  les deux

Anomalies détectées :

**Immunophénotypage :** Fait  Non fait

CD 19 négatif  positif   
CD 22 négatif  positif   
CD 79a négatif  positif   
CD 2 négatif  positif   
CD 3 négatif  positif   
CD 7 négatif  positif   
CD 13 négatif  positif   
CD 33 négatif  positif

CD 117                      négatif                       positif   
MPO                        négatif                       positif   
CD 34                      négatif                       positif   
CD 45                      négatif                       positif

***Ionogramme sanguin :***

Calcium :                      Potassium :                      Sodium :  
Glycémie :                      Urée :                      Créat :  
Uricémie :                      Phosphorémie :

***Bilan hépatique :***

Bilirubine totale :                      Bilirubine directe :                      Phosphatases  
alcalines :                      LDH :                      GGT :

***Bilan d'hémostase:***

TP:                      TCK:                      Fibrinogène:

***Bilan radiologique :***

Rx thorax :                      Normal                       Pathologique

***Echographie abdominale :***

Echocoeur : Non                      Oui                      Fraction d'éjection  
Classification Pronostique :  
Risque standard                       Risque élevé

**Traitement :**

**Phase d'induction :**

Date de début :  
Durée :  
Frottis sanguin (J8 : test de corticosensibilité) :  
Examen clinique à la fin d'induction :  
Hémogramme en fin d'induction :  
    Hb :  
    Pq :  
    GB :  
    Blastes %:  
Myélogramme :

Richesse :

- |            |                          |                          |
|------------|--------------------------|--------------------------|
| Désertique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pauvre     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Moyenne    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Normal     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Riche      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Blastes %:

Incidents :

- Infectieux  Métaboliques  Hémorragiques  Toxiques

Réponse au ttt : RC  Echec  Décès

Si décès : date :  
cause :

Phase de consolidation :

Date de début :

Durée

Examen clinique à la fin de consolidation :

Hémogramme :

Hb :

Pq :

GB :

Blastes %:

Myélogramme :

Incidents :

- Infectieux  Métaboliques  Hémorragiques  Toxiques

Réponse au ttt : RC  Echec  Décès

Si décès : date :  
cause :

Phase d'intensification 1 :

Date de début :

Durée :

Examen clinique :

Hémogramme :

Hb :

Pq :

GB :

Blastes %:

Myélogramme :

Incidents :

Infectieux  Métaboliques  Hémorragiques  Toxiques

Réponse au ttt : RC

Echec

Décès

Si décès : date :

cause :

Interphase :

Date de début :

Durée :

Examen clinique :

Hémogramme :

Hb :

Pq :

GB :

Blastes %:

Myélogramme :

Incidents :

Infectieux  Métaboliques  Hémorragiques  Toxiques

Réponse au ttt : RC

Echec

Décès

Si décès : date :

cause :

Phase d'interphase :

Date de début :

Durée :

Examen clinique :

Hémogramme :

Hb :

Pq :

GB :

Blastes %:

Myélogramme :

Incidents :

Infectieux  Métaboliques  Hémorragiques  Toxiques   
Réponse au ttt : RC  Echec  Décès   
Si décès : date :  
cause :

Intensification n 2 :

Date de début :  
Durée :  
Examen clinique :  
Hémogramme :  
Hb :  
Pq :  
GB :  
Blastes %:

Myélogramme :

Incidents :

Infectieux  Métaboliques  Hémorragiques  Toxiques

Réponse au ttt : RC  Echec  Décès   
Si décès : date :  
cause :

TRAITEMENT D ENTRETIEN :

Date de début :  
Durée  
Examen clinique :  
Hémogramme :  
Hb :  
Pq :  
GB :  
Blastes %:

Myélogramme :

Incidents :

Infectieux  Métaboliques  Hémorragiques  Toxiques

Réponse au ttt : RC  Echec  Décès   
Date des dernières nouvelles :  
Recul :



## Annexe 2 :

### Récapitulatif des IT :

Enfants non irradiés	Enfants irradiés (patients SNC+)
Préphase : 1	Préphase : 1
Induction : 2	Induction : 2+1
Consolidation : 3	Consolidation : 3
Intensification n°1 : 3	Intensification n° : 1
Interphase : 4	Interphase : 3
Intensification n° 2 : 2	Intensification n° 2 : 0
Entretien : 3	Entretien : 0
Soit 18 Intrathécales en tout	Soit 14 Intrathécales en tout

## **Annexe 3 :**

### **Traitement des formes avec atteinte initiale du SNC**

Le traitement des formes SNC+ au diagnostique comprendra en plus :

- Une IT à J21 de l'induction.
- Une IT au cours de l'intensification n°1 (J43)

L'irradiation curative (24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2) sera faite entre J40 et J55 de l'interphase.

Récapitulatif du traitement :

- 14 ITT
- 4 cures de MTX à 5 g/m<sup>2</sup>.
- Irradiation à 24 Gy.

## Annexe 4 :

Toutes les IT du protocole sont des IT triples ( MTX, ARA-C, Hydrocortisone)

Age	Médicaments	Posologies
1 à 2 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	8 mg 8 mg 15 mg
2 à 3 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	10 mg 10 mg 20 mg
3 à 10 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	12 mg 12 mg 25 mg
> 10 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	15 mg 15 mg 30 mg

Spécialités utilisables :

Hémisuccinate d'hydrocortisone. Ampoules à 100 mg à diluer dans le sérum physiologique (ne pas utiliser le solvant) : 100 mg dans 2 ml donnent 0,3 ml pour 15 mg.

Il est indispensable d'utiliser du Méthotrexate sans conservateur. La présentation sous forme de flacons 5 mg = 2 ml est la mieux adaptée et prête à l'emploi.

Cytarabine : Aracytine : Lyophilisat à 100 mg. A reconstituer avec du NaCl isotonique et non le solvant fourni.

N.B 1 : A près l'IT, la position de Trendelenbourg est conseillé (diminue la stagnation du produit au niveau du cône terminal et favorise sa diffusion vers l'encéphale).

NB 2 : Attention de ne pas confondre la Vincristine et le Méthotrexate pour l'injection IT. Ce type d'erreur est constamment et rapidement mortel.

## Annexe 5 :

### Mode d'administration des médicaments du protocole

Dénomination commune	Posologie, voie d'administration et présentation
ADRIAMYCINE ou DOXORUBICINE	25 mg/m <sup>2</sup> IVL en 60 mn dans 50 ml de G5 1 flacon = 10 ou 20 ou 50 mg
L-ASPARGINASE	10000 ou 6000 UI/m <sup>2</sup> /j IM IVL en 1 h si pq < 50000/mm <sup>3</sup> 1 flacon = 10000 unités
CYTARABINE	30 mg/m <sup>2</sup> × 2/j SC 1 flacon = 100 mg
DEXAMETHASONE	6 ou 10 mg/m <sup>2</sup> /j PO ou en IV en 2 fois 1 cp = 0,5 mg
MERCAPTOPURINE	50 mg ou 75 mg/m <sup>2</sup> /j PO 1 cp = 50 mg
METOTREXATE	25 mg/m <sup>2</sup> /sem IM ou PO en une prise le matin 1 cp = 2,5 mg
METHYL-PREDNISOLONE	60 mg/m <sup>2</sup> /j IVL en 2 fois
PREDNISONE	60 à 40 mg/m <sup>2</sup> /j PO en 2 fois 1 cp = 5 ou 20 mg
VINCRISTINE	1,5 mg/m <sup>2</sup> IVL sur 1 mn sans dépasser 2 mg 1 flacon = 1 mg



***RESUMES***

## Résumé :

Les leucémies aigues lymphoblastiques représentent un groupe de maladie hétérogène. Plusieurs facteurs cliniques, biologiques et thérapeutiques sont importants à connaître pour bien définir les modalités optimales de traitement.

Ce travail, est une étude rétrospective à visée évaluative et pronostique, étalée sur 7 ans (2006–2012), à propos de 107 cas de leucémies aigues lymphoblastiques de novo, diagnostiqués et traités selon le protocole MARALL 2006 au niveau du centre d'hématologie oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Dans le but de bien cerner cette pathologie dans notre contexte, une détermination des aspects épidémiologiques, diagnostiques ainsi que la prise en charge thérapeutique des malades incluent dans cette étude a été réalisée.

La moyenne d'âge est de huit ans, avec une prédominance masculine.

Les syndromes anémique, infectieux et hémorragique sont retrouvés respectivement dans 89,74%, 75,64%, 64,1%. Le syndrome tumoral est retrouvé dans 70,51% des cas.

Les formes hyperleucocytaires avec un taux de globules blancs supérieur à  $50000/\text{mm}^3$ , représentent 29,49% des cas. Les leucémies aigues lymphoblastiques de type 1 selon la classification cytomorphologique sont retrouvés dans 58,98% des cas. Le phénotype B est retrouvé dans 47,43%, contre 23,08% de phénotype T. En ce qui concerne les groupes pronostiques, 67,95% des malades sont classés dans le groupe risque élevé, alors que 32,05% sont inclus dans le groupe risque standard.

Le taux de rémission complète dans cette étude, après la fin de l'ensemble des cures de chimiothérapie est de 44,87%. Les rechutes sont observées dans 17,95% des cas.

A la lumière de ces données et de ceux retrouvés dans la littérature, une comparaison des différents aspects est réalisée.

## **Abstract :**

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

This study is a retrospective review spread over 7 years (2006–2012), including 107 cases of acute lymphoblastic leukemia de novo diagnosed and treated according to the protocol MARALL 2006 in the center of Hematology oncology CHU Mohammed VI of Marrakech.

In order to properly identify this condition in our context, a determination of the epidemiological, diagnostic and the therapeutic support of all the patients included in this study was achieved.

The mean age is 8 years with male predominance.

The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes are found respectively in 89,74%, 75,64%, 64,1%. Tumor syndrome was found in 70,51% of cases.

The hyperleucocytosis forms with a rate of white blood cells higher than 50000/mm<sup>3</sup>, represents 29.49% of cases. Acute lymphoblastic leukaemia type 1 according to the cytomorphic classification is found in 58,98%. The B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is found in 47, 43 %, against 23, 08% of T-cell phenotype.

In term of prognosis, 67,95% of patients are classified in the high risk group, against 32,05% of standard risk.

The complete remission rate in this study is about 44,87%. The relapse is noted in 17,95% of cases.

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

## ملخص

سرطان الدم اللمفاوي الحاد هو مجموعة غير متجانسة على المستوى السريري، البيولوجي، النذيري والعلاجي.

هذا العمل هو دراسة رجعية على مدى سبع سنوات (2006 – 2012) حين جمعنا 107 حالة تم تشخيصها وعلاجها وفق بروتوكول مارال 2006 في مصلحة أمراض الدم والأورام بالمستشفى الجامعي - محمد السادس - لمدينة مراكش.

من أجل فهم متعمق لخصوصيات هذا المرض في سياقنا، تم تحديد كل من المظهر الوبائي، التشخيصي وكذلك التكلفة العلاجية للمرضى الذي تم إدماجهم في هذا العمل. بينناهم متوسط العمر 8 سنوات، مع غلبة الذكور.

المتلازمة الفقرية، التعفنية والنزيفية سجلت على التوالي في 89,74%، 75,64% و 64,1% من الحالات. من حالات المتلازمة الورمية عثر على 70,51%.

أشكال زيادة الكريات البيضاء فوق 3م/50000 تمثل 29,49% . وفقا لتصنيف الأنماط الشكلية يمثل

النوع 1 نسبة 58,98% من الحالات. أما النمط الظاهري في 47,43% من الحالات من النوع "ب"، مقابل 23,08% من النوع "ت".

من الحالات صنفت 67,95% من الحالات ضمن مجموعة الخطر المرتفع دان النذير السئي، مقابل

32,05% بالنسبة للانداز النموذجي .

نسبة الهدأة الكاملة قاربت 44,87%، بينما سجلت انتكاسات في 17,95% من الحالات.

في ظل هذه البيانات والمعالجة الأدبية، أجرينا مقارنة بين مختلف الجانب.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **J.R.Passweg ; Y.Chalandon ; T.Matthes et All.**  
Les leucémies Aigues.  
Rev. Med. Suisse 2008 ;4 ;1272-8
2. **Protocole de traitement des leucémies aigues lymphoblastiques.**  
Protocole MARALL 2006 (Version du 19 Juillet 2006)
3. **M. Poirée, N. Sirvent.**  
Cancers de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques (144)  
Service de Pédiatrie, Unité d'onco-hématologie, CHU Nice.  
Février 2006 (mise à jour février 2006)
4. **Meydoug H, Alcade H, Berthier C,et al.**  
Targeting calcineurin activation as a therapeutic strategy for T cell acute lymphoblastic leukemia. ...  
Nature Med 2007, 13: 736-41.
5. **Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al.**  
Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia.  
Nature 2007, 446: 758-64.
6. **Kenneth Kaushansky, M.D.**  
Lineage-specific hematopoietic growth factors.  
N Eng J Med 2006;354:2034-2045
7. **Jens Pedersen-Bjergaard, M.D,Ph.D**  
Insights into Leukemogenesis from Therapy-Related Leukemia.  
N Eng J Med 2005; 352:1591-1594
8. **Claude P.**  
Biologie moléculaire et leucémies aigues  
Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344
9. **Ch.Bouchardie ; Jean michelle Lutz ; C.Kuhni**  
Le cancer en Suisse :Etat et évolution de 1983 à 2007. Neuchâtel, 2011  
OFS, NEUCHATEL 2011. 1178-1000

10. **Lewis B. Silverman, MD**  
Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy.  
Pediatric Blood Cancer 2007;49:1070-1073.
11. **Nicolas von der Weid, Lausanne**  
Spécificités du cancer de l'enfant et de l'adolescent.  
PEDIATRICA :Vol. 17 No. 2 2006.
12. **Thierry Leblanc , André Baruchel , Marie-Françoise Auclerc , Marie-Françoise Auclerc .**  
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant .Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2010
13. **Dessandes. E ; Clavel.J ; Berger.C ; Bernard J.L et al**  
Cancer incidence among children in France.  
Pediatr Blood cancer 2004; 43:749-757.
14. **Xavier THOMAS,Emmanuelle TAVERNIER, Quoc-Hung LE**  
Service d'hématologie clinique, Hôpital Edouard-Herriot, 69437 Lyon  
Leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé :pronostic et traitement  
Acute lymphoblastic leukemia in elderly: prognosis and treatment. Bull Cancer 2004  
91(9) : 713-20
15. **Clavel.J; Goubin.A; Auclec.C ; Auvrignon.A ; Waterkeyn.C et al**  
Incidence of childhood leukaemia and lymphoma  
Eur J cancer Prev 2004; 13:97-103.
16. **Dominique LAURIER, Marie-Odile BERNIER, Sophie JACOB, Klervi LEURAUD, Camille METZ, Éric SAMSON**  
Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants  
Patrick LALOI :Service de radiobiologie et d'épidémiologie  
Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte : revue critique Rapport scientifique et technique 2008.
17. **Lisa Diller ; M.D**  
Adult primary care after childhood ALL.  
N Eng J Med 2011; 365: 1417-1424

18. **John Walter. Acute lymphoblastic leukemia.**  
Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Statistical Research and Applications Branch, updated June 30, 2010.
19. **Friederike Erdmann, Peter Kaatsch, Hajo Zeeb, Eve Roman, Tracy Lightfoot, Joachim Schuz**  
Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany: Does socio-demographic background matter?
20. **X.Thomas .**  
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Hématologie 2007.
21. **Valensi F. Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de**  
l'Organisation mondiale de la santé. Encyclàpédie Médico Chirurgicale (Editions , Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris ). Hématologie, 13-018-G-05, 2003, 7 p.
22. **Xavier THOMAS, Quoc-Hung LE. Service d'hématologie clinique,**  
Hôpital Edouard-Herriot, 69437 Lyon 03  
Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte  
Bull Cancer 2003  
90(10) : 833-50
23. **XFrank Zhao ; Ivana Gojo ; T. York et All**  
Diagnosis of biphenotypic acute lymphoblastic leukaemia a paradiagnostic approach.  
Janv 2010.  
Inter. Journ. Of clinical experimental pathology 3(1) -75-88.
24. **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW.**  
Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Health Organization classification of tumors.  
Lyon : IARC Press (International Agency for research of cancer), 2001
25. **Mullighan.C.G; MBBS; M.D et All.**  
Advances in the biology of Acute Lymphoblastic Leukemia: From genomics to the clinic.  
Journal of adolescent and young adult oncology.  
Volume 1, (2) 2011.

26. **David I. Markd; Anthony . Moorman; Lucy Chilton et all.**  
The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with ALL and t(4;11)(q21; q23)/MLL prospectively treated in the UKALLXII/ ECOG 2993 trial.  
Ferrato Sorti Foundation 2013-10. 3324
27. **Francine Mugnaret; Christiane chorine**  
Cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans le leucémies aiguës.  
Original research article, revue 55 des laboratoires. Science direct, vol 2002 ; issue344.  
June 2002 page 31-40.
28. **Cimino G, Pane F, Elia L, Finolezzi E, et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial.** Haematologica 2006; 91:377-380.
29. **Stefania Paolini, Anna Gazzola, Elena Sabattini, Francesco Bacci, Stefano Pileri, Pier Paolo Piccaluga.**  
Pathobiology of acute lymphoblastic leukemia .Seminars in Diagnostic Pathology, Volume 28, Issue 2, May 2011, Pages 124-134
30. **K.Abdelouahed ,M.laghmari , S.Tachfouti , W.Cherkaoui , M.Khorassani , F.Alaoui M'Seffer ,Z.Mohcine. ,**  
Leucémies aiguës lymphoblastiques T/Lymphome lymphoblastique orbitale chez l'enfant.  
Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,28,2 ,197-200,2005
31. **Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, et al.**  
Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma,  
1990-1999.Eur J Cancer Prev 2004;13:97-103.
32. **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A et al.**  
Proposals for the classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).  
Leukemia1995;9:1783-1786
33. **S. de Botton\*, P. Fenaux, B. Quesnel .**  
Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes : Réanimation 2002 ; 11 : 306-16. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2002

34. **G .Michel .**  
Leucémies aigües lymphoblastiques de l'enfant et l'adolescent: clinique et traitement :  
Éditions Scientifiques et médicales Elsevier SAS,4-080-D-10 ,2008.
35. **Ching-Hong Pui; M.D; Mary V. Relling; Pharm.D et al**  
Mechanisms of disease: Acute Lymphoblastic Leukemia  
N Eng J Med 2004 ; 350 :1535-1548.
36. **Christian. B**  
Leucémies aigües lymphoblastiques  
Publié le : 20 décembre 2004.
37. **Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al.**  
Acute lymphoblastic leukaemia, Children's Cancer Group trials in childhood: 1983-1995.  
Leukemia 2000;14:2223-2233
38. **Whitlock JA, Gaynon PS.**  
Acute lymphocytic leukemia. . . .  
In : Wintrobe's clinical hematology. Baltimore: Williams and Wilkins1999 : 2241-2271
39. **Friedmann AM, Weinstein HJ.**  
The role of prognostic features in the treatment of childhood acutelymphoblastic  
leukemia.  
The Oncologist 2000; 5: 321-328
40. **Ching-Hon Pui, M.D., and William E. Evans, Pharm.D.**  
Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia.  
N Engl J Med 2006;354:166-78.2006 Massachusetts Medical Society
41. **Yves Bertrand.**  
Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aigües de l'enfant.  
Revue française des laboratoires. Science direct ; 2002 : Issue 344 :p :47-54.
42. **D. Srdelmann M., Reiter A., Borkhardt A., Ludwig W-D, GStz N., Viehmann S., Gadner H.,Riehm H., Schrappe M.**  
Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in Infant acute  
lymphoblastic leukemia, Blood g4 , 1999,1209-1217.
43. **Timothy.A ; Graubed; M.D.**  
A call to action for Acute Lymphoblastic Leukemia.  
N Eng J Med 2014; 371: 1064-1066.

44. **Rosemarie F. ; Christiane..S; Micheala.B et al**  
Glucocorticoids in treatment of children with ALL and Hodgkin's disease.  
Clin Cancer Res 2007; 13(23); December 2007.
45. **Boissel.N**  
Thérapeutiques ciblées dans les Leucémies Aigues.  
Réanimation 15(2006) ; 278-284.
46. **Martin shrappe ; M.D ; Stephen. P; Ching-Hon Pui et al.**  
Outcomes after induction failure in Acute Lymphoblastic Leukemia.  
N Eng J Med 2012; 366; 1371-1381.
47. **Patte C., Auperin A., Michon J., Behrendt H, Leverger G., Frappaz D., Lutz P., Coze C., Perel Y., Raphael M., Terrier-Lacombe M.J.**  
Société française d'oncologie pédiatrique LMB89 protocole : highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia.  
N Eng J Med 2001;(3);370-3379.
48. **Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, et al.**  
Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma,  
1990-1999.Eur J Cancer Prev 2004;13:97-103.
49. **Chin-Hon Pui; M.D; William. Evans; Pharm.D**  
Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia.
50. **Mrózek K, Harper DP, Aplan PD.**  
Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology / Oncology Clinics of North America 2009;  
23: 991-1010.
51. **Rubnitz J.E., Downing J.R., Pui C.H., Shurtleff ,S.A., Raimondi S.C., Evans W.E., Head D.R., Crist W.M., Rivera G.K., Hancock M.L., Boyett J.M., Buijs ,A., Grosveld G., Behm EG.,**  
TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia : a new genetic marker with prognostic significance, J. Clin. Oncol.15(1997) 1150-1157.
52. **Boissel N.**  
Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës  
Réanimation 15 (2006) 278-284

53. **F Rosemarie, Christian Michaela B.**  
Glucocorticoids in the Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Hodgkin's Disease  
Clin Cancer Res 2007; 13(23) December 1, 2007
54. **Y Perel, A .Auvrignon, T Leblanc, G Michel, Y Reguerre, J-P Vannier**  
Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia For the Group LAME of the Société Française des Cancers de L'Enfant (SFCE), Leukemia (2005) 19, 2082-2089
55. **Syndrome de lyse tumoral. Diagnostique et traitement.**  
DESC de réanimation médicale  
Limoges, septembre 2009.
56. **G .Michel .**  
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et l'adolescent :clinique et traitement :  
Éditions Scientifiques et médicales Elsevier SAS,4-080-D-10 ,2008
57. **Thierry Leblanc, André Baruchel, Marie-Françoise Auclerc, Marie-Françoise Auclerc .**  
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant .Éditions Scientifiques et Médicales  
Elsevier SAS, 2010
58. **ABROMOWITCH M, OCHS J, PUI CH , et al.**  
High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia : St Jude total therapy study  
X. Med Pediatr Oncol 1988 ; 16 : 297-303
59. **Katie Georgopoulos; Ph.D.**  
Acute Lymphoblastic Leukemia- on the wings of IKAROS.  
N Eng J Med 2009; 360: 524-526.
60. **Gameiro P, Moreira I, Yetgin S, et al.**  
Polymerase chain reaction (PCR)- and reverse transcription PCR-based minimal residual disease detection in long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2002 ; 119 : 685-96.
61. **Baruchel A, Leverger G.**  
Protocole FRALLE 2000-A : Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Hôpital saint Louis, Paris. 2000 : 10-67.
62. **RIVERA GK, RAIMONDI SC, HANCOCK ML , et al.**  
Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. Lancet 1991 ; 337 : 61-66

63. **Bauduer F.**  
Aspects cliniques des leucémies aiguës.  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie 2002 ; 13-018-G-10 : 8 p.
64. **Shanon.L.Maude ; M.D ; Ph.D ; Noelle Frey ; Pamela.A.Show et al.**  
Chimeric Antigen Receptor T cells for sustained remissions in leukaemia.  
N Eng J Med 2014, 371; 1507-1517.
65. **Lanningham FH, Kun LE, Reddick WE, et al.**  
Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae.  
Neuroradiology 2007; 49: 873-888.
66. **Sirvent N, Suciú S, Riolland X, et al.**  
Prognostic significance of the initial cerebro-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. European Journal Of Cancer 2010 : 1-9.
67. **Yves Bécouarn, Bernard Hoerni ,**  
Cancérologie et hématologie. Hématologie.  
page 217,218.2001
68. **Ching-Hon Pui; M.D; Dario Campana; W. Paul Bowman et al.**  
Treating childhood without cranial irradiation.  
N Eng J Med 2009; 360; 2730-2741.
69. **Mary.J Laughlin; M.D; Mary Eapen; Pablo Rubinstin; John.E et al.**  
Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukaemia.  
N Eng J Med 2004; 351: 2265-2275.
70. **Maillard N, Buzyn A.**  
Leucémies aiguës: 2 partie -Leucémies aiguës lymphoblastiques  
: diagnostic, évolution. La revue du praticien 2006; 56:303 308.
71. **Eurocord-Cord Blood Transplant Group.**  
Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukaemia. Blood 1999 ; 93 : 3662-71.

72. **N.Boissel.**  
Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. Réanimation 2006 ; 15: 278 – 284
73. **C. Jubert, B. Georger \*, J. Grill, O. Hartmann, G. Vassal,**  
Thérapies ciblées en oncologie pédiatrique : nouvelle approche thérapeutique, Archives de pédiatrie 13 du département de pédiatrie, pharmacologie et nouveaux traitements des cancers, institut Gustave-Roussy ,France 2006 189-194
74. **Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M,et al.**  
Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. Blood 2004;2655-2660.
75. **Taketani T, Taki T, Sugita K, Furuichi Y, Ishii E, Hanada R, et al.**  
FLT3 Mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with MLL rearrangements and pediatric all with hyperdiploidy. Blood 2004;103(3):1085-8.
76. **Brown P, Levis M, Shurtleff S, Campana D, Downing J, Small D.**  
FLT3 Inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of FLT3 expression. Blood 2005;105(2):812-20.
77. **Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, et al.**  
Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. Lancet 2002;359 (9321):1909-15.
78. **Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al.**  
Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell 2005;7:129-41.
79. **Peffault de Latour R, Robin M, Bay JO.**  
Place des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des lymphomes et des leucémies en 2005.Bull Cancer 2006;93:107-18.
80. **Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia- Manero G, et al.**  
Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or ALL. Cancer 2006;106:1569-80.

- 81. Thomas X.**  
Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie : traitement par les inhibiteurs de kinases.  
Bulletin du Cancer 2007; 94(10) : 871-880.
- 82. ALLEN PB, MORGAN GJ, WIEDEMANN LM .**  
Philadelphia chromosome-positive leukemia : the translocated genes and their genes products.  
Bailliere's Clin Haematol 2001 ; 5 : 897-930.
- 83. Fielding AK, Buck G, Lazare H, et al.**  
Imatinib améliore de façon significative à long terme des résultats positifs à Philadelphie la leucémie lymphoblastique aiguë; les résultats définitifs de l'essai UKALLXII/ECOG2993. Le sang 116: 493. 2010
- 84. Ribera JM, Un Oriol, Gonzalez M, et al.**  
Chimiothérapie concomitante intensive et l'imatinib avant et après transplantation de cellules souches dans les nouveaux diagnostic de leucémie à chromosome Philadelphie positive lymphoblastique aiguë. Les résultats définitifs de l'essai CSTIBES02 Haematologica 95 (1): 87. - 95. 2010
- 85. Achour B, Ben sayed N, Regaieg H, Zahra K, Zaier M, Ben Youssef Y, Khélif A**  
Résultats thérapeutiques des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant traités selon le protocole Saint -Jude XV. Service d'hématologie clinique Hôpital Farhat Hached Sousse. 2013
- 86. Arch Pein, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J.**  
Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention.  
Pédiatr 2001 ; 2 : 988-999
- 87. Steven E. Lipshultz, M.D., Nader Rifai, Ph.D., Virginia M. Dalton, M.S., P.N.P., Donna E. Levy, M.S., Lewis B. Silverman, M.D., Stuart R. Lipsitz, Sc.D., Steven D. Colan, M.D., Barbara L. Asselin, M.D., Ronald D. Barr, M.D., Luis A. Clavell, M.D., Craig A. Hurwitz, M.D., Albert Moghrabi, M.D., Yvan Samson, M.D., Marshall A. Schorin, M.D., Richard D. Gelber, Ph.D., and Stephen E. Sallan, M.D.**  
The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.  
The new england journal of medicine. [www.nejm.org](http://www.nejm.org). July 8, 2004

88. **Kirsten.K. Nessi; Sara. H. Armenian; Nina Kadan et all.**  
Adverse effects of treatment in childhood Acute lymphoblastic leukemia: General overview and implications for long term cardiac health.  
Exper. Rev. hematol. 2011 april 4(2): 185-197.
89. **Peter. H. Asdahl; Linda F. Warner; Krud Bendix et all.**  
Acute renal failure and normal blood count: A rare presentation of T-Cell acute lymphoblastic leukaemia.  
Nov 2013.  
ELSEVIER (3) 14-16
90. **Roth C, Schmidberger H, Lakomek M, Witt O, Wuttke W, JarryH**  
Reduction of gamma-aminobutyric acid-ergic neurotransmission as a putative mechanism of radiation induced activation of the gonadotropin releasing hormone pulse generator leading to precocious puberty in female rats.  
Neurosci Lett 2001; 297: 45-48
91. **BILLET AL, KORNMEHL E, TARBELL NJ et al.**  
Autologous bone marrow transplantation after a long first remission for children with recurrent acute lymphoblastic leukemia.  
Blood 2002 ; p 98
92. **Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT.**  
Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000; 96(10): 3381-3384
93. **Marie-Dominique Tabone .**  
Surveillance et devenir des enfants traités pour leucémie aigue lymphoblastique.  
Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier SAS ,Paris),Pédiatrie ,4-080-D- 30, 2003 , 7p
94. **SMITH SD, WOFFORD M, SHUSTER J.**  
Treatment of testicular leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia : a Pediatric Oncology Group. Proceedings of the 26th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2001 ; p 218
95. **Oeffinger KC .Mertens AC. Sklar CA .Kawashima T . Hudson MM . Meadows AT. et al.**  
Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.  
N. Engl J. Med 2003; 349: 640-9.

96. **G.Vaudre \***, N. Trocmé, J. Landman-Parker, F. Maout, M.D. Tabone, B. Tourniaire, F. Gouraud, C. Dollfus, A. Auvrignon, G. Leverger  
Vécu des adolescents guéris d'une leucémie aiguë lymphoblastique.  
Quality of life of adolescents surviving childhood acute lymphoblastic leukemia  
Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital d'enfants Armand-Trousseau,  
Assistance publique-hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France  
<http://france.elsevier.com/direct/ARCPED/>. 28 juillet 2005
97. **Benchekroun. S et coll .**  
Information des enfants atteints de cancers et de leurs parents, Msefer Alaoui. F et coll p  
99-101 (2002)

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلا وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله،

بأدلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأداه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أبا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة 80

سنة 2014

## تقييم البروتوكول الوطني للتكفل بعلاج سرطان الدم اللمفاوي الحاد : تجربة مصلحة أمراض الدم والأورام عند الطفل.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 15 / 12 / 2014  
من طرف

السيدة هاجر اليشكري

المزداد في 03 شتنبر 1988 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الدم اللمفاوي الحاد – بروتوكول مارال 2006 – علم الأوبئة – العلاج –  
الانتكاس – الهدأة الكاملة.

اللجنة

الرئيس	السيد م. حريف
المشرف	السيد ل. مهمال
الحكام {	السيدة ل. السعدوني
	أستاذة في الطب الباطني
	أستاذة في أمراض الدم السريرية
	أستاذة في أمراض الدم