



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 63

La Leucemie aigue Lymphoblastique chez l'enfant

Aspects épidémiologiques, cliniques et Biologiques :
étude retrospective a propos de 54 cas
(janvier 2016 – décembre 2018) menée dans le Laboratoire
central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina Rabat

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Jihane HIDA
Née le 19 Décembre 1993 à Témara

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : LAL; Epidémiologie; Clinique; Immunophénotypage; Enfants

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mona NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

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

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

* Enseignants Militaires

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoulina	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICACES



Je dédie cette thèse :

A mes chers parents Khadija Bridaa et Chafaai Hida

Aucune dédicace ne serait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tout formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

A mon mari Ahmed Drif

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi, après le soutien de mon père durant toutes ces années, j'ai commencé ma vie et mon rêve et tu as devenu l'homme de ma vie, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, j'oublierai jamais tes sacrifices pour que je réalise mon rêve d'enfance.

Quoi je fasse ou je dise, je ne saurai point de te remercier comme il se doit .Ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon adorable petite sœur Rajae

Qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille, qui m'a soutenu dans les difficiles moments que j'ai passé durant ces années. Que dieu te protège et vous offre la chance et le bonheur dans ta nouvelle vie avec ton époux.

A mon cher frère Mohcine et son épouse laila et son fils Mohamed Bakr

Que dieu vous protège et je vous remercie pour votre amour et votre encouragement

A ma meilleure ami Mahassine

La deuxième sœur que Allah m'a offert, que dieu te protège et je te souhaite une nouvelle vie pleine de joie et de chance avec ton époux.

A la famille Drif

*Je vous remercie personne par personne, vous êtes ma deuxième famille,
que dieu vous protège.*

A mon beau-père l'hajj Drif et ma belle-mère Khadija Drif

*Merci pour votre soutien et vos prières que dieu vous prête une longue vie
et beaucoup de santé et de bonheur.*

***A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses, a mes chers cousins et
cousines.***

*Veillez trouver ce travail l'expression de mon respect le plus profond et
mon affection la plus sincère.*

A mes chers amis et collègues,

*Jazouli ma chère binôme je te remercie pour votre soutien et vos conseils et
ma chère Kaoutar, FZ Larsa et FZ Lasri je vous aime trop et je vous
remercie pour tous les moments qu'on a passé ensemble, que dieu vous
prête beaucoup de joie, de réussite et de bonheur.*

*A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail, à
tous ceux que j'ai omis de citer.*



REMERCIEMENTS



À notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur AZLARAB MASSRAR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Chef de service Hématologie Biologique CHU Rabat

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

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

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

À notre maitre et directeur de thèse

Monsieur le professeur ANASS JEAIDI

Professeur d'hématologie biologique

Permettez-nous, Monsieur le professeur, d'exprimer nos profonds remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié son élaboration avec patience et disponibilité, pour vos conseils et la confiance que vous nous avez fa. Votre œil critique nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré vos multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée. Veuillez accepter Professeur, l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande estime.

A notre Maitre et Juge de Thèse

Madame Le Professeur Souad Benkirane

Professeur d'hématologie biologique

Je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme professeur durant mon cursus mais les nombreux éloges entendus en votre faveur font que c'est pour moi un immense honneur de vous voir accepter de siéger dans notre jury avec autant de spontanéité.

Qu'il nous soit permis, chère maître, de vous exprimer notre grande estime et notre sincère reconnaissance.

A Notre Maitre et Juge de thèse

Madame Le Professeur Mouna Nazih

Professeur d'hématologie Biologique

Nous sommes immensément touchés par l'insigne honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres du jury de notre thèse.

Nous avons eu la chance de faire partie de vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Veillez trouver à travers ce modeste travail l'expression de notre admiration et nos sincères remerciements



***LISTE
DES ABREVIATIONS***

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ARN m	: ARN messenger
BFU	: Burst Forming Unit
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CCD	: Charge Coupled Device
CFU	: Colony Forming Unit
CGH	: Comparative Genomic Hybridization
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	: Complexe majeure d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra acétique
FDA	: Food and Drug Administration
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization
G/l	: Giga par litre
GB	: Globule blanc
HDL	: High density lipoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigen
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique

LAM	: Leucémie aigue myéloblastique
LCR	: Liquide Céphalorachidien
LMC	: Leucémie Myéloïde Chronique
MOP	: Myéloperoxydase
NFS	: Numération Formule Sanguine
NP	: Non précisé
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PL	: Ponction Lombaire
PLQ	: Plaquette
RC	: Réémission complète
RT	: Rechute testiculaire
SA	: Segment Antérieur
SNC	: Système Nerveux Central
Tdt	: Terminal déoxynucléotidyl transférase
TSH	: Thyroïd Stimulating Hormon
VHB	: Virus d'hépatite B
VHC	: Virus d'hépatite C
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VZV	: Virus Varicelle-Zona
%	: Pourcentage



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***

Liste des figures

Figure 1: les compartiments de l'hématopoïèse	8
Figure 2: taux d'incidence des leucémies aigues selon l'âge en France (2000-2004)	11
Figure 3: variation annuelle moyenne de l'incidence de la LAL par sexe (Etats- Unis registre SEER, 1975-2000)	12
Figure 4: radiographie osseuses : élargissement du médiastin supérieur chez un enfant avec LAL-T.....	16
Figure 5: radiographie des membres inférieurs : lésions ostéolytiques multiples (principalement métaphysaires) chez un enfant âgé de 2 ans présente une LAL.	18
Figure 6: scanner coupe-coronale : lésions ostéolytiques multiples de tout le squelette chez un enfant de 2 ans présente une LAL.	18
Figure 7: frottis sanguin avec blastes (cellules colorées en violet) chez un enfant de 4 ans (Gauche) et chez un enfant de 11 ans (Droite).....	21
Figure 8: réalisation d'un myélogramme	22
Figure 9: la réalisation d'un frottis médullaire	23
Figure 10: blastes MPO négatifs dans une LAL (moelle, GX100)	24
Figure 11: le principe de la cytométrie en flux	26
Figure 12: les étapes de réalisation d'un caryotype	29
Figure 13: la méthode de la réalisation de la technique de FISH.....	30
Figure 14: le caryotype spectral	31
Figure 15: le principe de la CGH sur chromosome	32
Figure 16: la différence entre la CGH sur chromosomes et la CGH microarray.....	33
Figure 17: le principe de PCR.....	34
Figure 18: les principales anomalies chromosomiques dans les LAL	36
Figure 19: structure des gènes BCR et ABL 1 et principaux gènes de fusion impliqués	41

Figure 20: aspect des blastes de type L1 selon la classification FAB	51
Figure 21: aspect des blastes de type L2 selon la classification FAB	52
Figure 22: aspect des blastes de type L3 selon la classification FAB	52
Figure 23: schéma de traitement de LAL selon l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)	73
Figure 24: les étapes de production des Car-T cells : Du prélèvement à l'injection	77
Figure 25: Nombre de cas diagnostiqués par année	89
Figure 26: répartition des enfants en fonction de leur tranche d'âge	90
Figure 27: la répartition des cas selon leur sexe.....	91
Figure 28: La répartition annuelle selon le sexe	92
Figure 29: La répartition géographique en fonction de la province	92
Figure 30: Nombre de cas en fonction de l'association syndromique.....	96
Figure 31: la répartition des cas selon la classification FAB	101
Figure 32: La répartition des cas selon l'immunophénotypage	102
Figure 33: Répartition de LAL selon le groupe pronostique	102

Liste des tableaux

Tableau 1: la classification cytomorphologique (FAB) de LAL	51
Tableau 2: la classification immunologique de la LAL-B	54
Tableau 3: la classification immunologique de la LAL-T	54
Tableau 4: score d'identification de la lignée en cause	55
Tableau 5: les translocations récurrentes observées dans les LAL et leurs pronostics	62
Tableau 6: les principaux facteurs pronostiques des LAL	63
Tableau 7: La répartition géographique des cas diagnostiqués	93
Tableau 8 : selon : Répartition le syndrome anémique	93
Tableau 9: La répartition selon le syndrome hémorragique	94
Tableau 10: La répartition selon le syndrome infectieux	94
Tableau 11: La répartition selon l'association du syndrome anémique avec le syndrome hémorragique ou infectieux	94
Tableau 12: la répartition des cas selon l'association des trois signes d'insuffisance médullaire	95
Tableau 13: la répartition selon le syndrome tumoral.....	95
Tableau 14: La répartition selon le type de syndrome tumoral	95
Tableau 15: La répartition selon l'association syndromique	96
Tableau 16: Les résultats de l'hémogramme	98
Tableau 17: la répartition des cas selon l'anémie	98
Tableau 18: la répartition des cas selon la thrombopénie.....	99
Tableau 19: la répartition des cas selon la leucopénie	99
Tableau 20: la répartition des cas selon l'hyperleucocytose.....	99
Tableau 21: la répartition des cas selon la neutropénie.....	99
Tableau 22: la répartition des cas selon la pancytopénie.....	100

Tableau 23: Les résultats de myélogramme	100
Tableau 24: la répartition des cas selon l'âge pronostic	105
Tableau 25: la comparaison des résultats de l'étude cytomorphologique de LAL chez l'enfant.....	109
Tableau 26: critères pour la classification des LAL selon les groupes pronostiques.....	110



SOMMAIRE



LA PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	1
I. Introduction	2
A. Historique	2
B. Généralités	4
II. Définition	5
III. Physiopathologie	5
1. Hématopoïèse	5
a) Compartiment des cellules souches	5
b) Compartiment des progéniteurs	5
c) Compartiment des précurseurs	6
d) Compartiment de maturation	7
2. La lymphopoïèse	7
3. Leucémogénèse	9
IV. Profil épidémiologique	10
1. Epidémiologie	10
a. Incidence	10
b. La survie	11
2. Facteurs étiologiques	12
2.1 Facteurs exogènes	12
a. Les radiations ionisantes	12
b. Les radiations non ionisantes, champs électromagnétiques	13
c. L'exposition aux pesticides	13
d. Certaines expositions chimiques	13
e. Les infections virales	14
2.2 Facteurs endogènes	14
a. Facteurs génétiques	14
V. Les signes cliniques	14
1. Le syndrome d'insuffisance médullaire	14
a. Le syndrome anémique	14
b. Le syndrome hémorragique	15
c. Le syndrome infectieux	15
2. Le syndrome tumoral	15
a. Atteintes tumorales lymphoïdes	15
b. Atteintes tumorales non lymphoïdes	17
b.1 Atteinte neuroméningée	17

b.2 L'atteinte testiculaire	17
b.3 L'atteinte ostéo-articulaire	17
b.4 Atteinte cutanée	19
VI. Diagnostic biologique	19
1. Diagnostic positif	19
a. L'hémogramme	19
a.1 Définition	19
a.2 prélèvement	19
a.3 interprétation	20
a.4 Le frottis sanguin	20
b. Myélogramme	21
b.1 Définition	21
b.2 Prélèvement	22
b.3 La préparation	22
b.4 Interprétation	23
c. Biopsie ostéo-médullaire	23
d. Cytochimie	24
e. Immunophénotypage	25
e.1 Définition	25
e.2 Objectifs de l'immunophénotypage	25
e.3 Principe de la cytométrie en flux	26
e.4 Technique	27
e.5 Les étapes du diagnostic immunologique	27
i Fenêtrer la population blastique anormale	27
ii Rechercher l'expression de marqueurs d'immaturité	27
iii Déterminer l'appartenance à la lignée B, T	27
iv Evaluer le niveau de maturation de la population blastique	27
v Rechercher des marqueurs d'expression aberrants(LAIP)	28
f. Cytogénétique	28
f.1 La cytogénétique conventionnelle	28
f.2 La cytogénétique moléculaire	29
f.2 .1 FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)	29
f.2 .2 Caryotype spectrale ou technique de peinture chromosomique	30
f.2 .3 CGH Array (Comparative Genomic Hybridation)	32
f.2 .4 Les puces à ADN (DNA microarray)	32
g. Biologie moléculaire	34
g.1 La technique de PCR	34

g.2 La RT-PCR (Reverse Transcription-PCR)	35
g.3 Les anomalies chromosomiques des LAL	36
h. Autres examens.....	46
h.1 Bilan d'extension tumorale	46
h.2 Bilan de retentissement	47
2. Diagnostic différentiel	48
2.1 Les proliférations bénignes.....	48
2.2 Les syndromes mononucléosiques.....	48
2.3 La mononucléose infectieuse.....	49
2.4 La polyarthrite rhumatoïde	49
2.5 Métastases médullaires de tumeurs à petites cellules	49
2.6 Les LAM peu différenciées (M0, M7).....	49
VII. La classification de LAL.....	50
1. Classification cytomorphologique : FAB	50
2. Classification EGIL (European Group for Immunophenotyping of Leukemias)	53
3. Classification de l'OMS.....	55
3.1 Classification de l'OMS 2001	55
a. Classification de LAL sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes	55
b. LAL avec anomalies génétiques non significatives	57
3.2 Classification de l'OMS 2008	57
3.3 Classification de l'OMS 2016	58
VIII. Les facteurs pronostiques	59
1. Facteurs liés au patient.....	59
a. Age.....	59
b. Le sexe	60
2. Facteurs nutritionnelles et ethniques	60
3. Facteurs liées à la maladie	60
a. Masse tumorale	60
b. L'immunophénotypage	61
c. Cytogénétique	61
4. Facteurs thérapeutiques.....	62
IX. Traitement des LAL.....	64
1. Les moyens thérapeutiques	64
a. La chimiothérapie.....	64
a.1 Les molécules utilisées en chimiothérapie : mécanisme d'action et effets indésirables	65
b. La radiothérapie	68

c. Greffe de cellules souches	68
C.1 L'allogreffe de CSH.....	68
C.2 L'autogreffe de CSH.....	69
d. Les traitements adjuvants	70
2. Les différentes phases de chimiothérapie	71
a. Induction.....	71
b. Traitement préventif du SNC	72
c. Intensification ou consolidation.....	72
e. Entretien.....	73
3. Nouvelles approches thérapeutiques	74
3.1 Nouvelles molécules de chimiothérapie.....	74
3.2 Les thérapies ciblées	74
4. Les Car-T cells	76
X. Les modalités évolutives	78
1. Les complications.....	78
1.1 Complications précoces.....	78
1.2 Toxicité de chimiothérapie	78
1.3 Complications infectieuses.....	78
2. Les rechutes.....	79
1.1 Rechute médullaire	79
1.2 Rechute neuroméningée	79
1.3 Rechute testiculaire.....	80
1.4 Rechute ovarienne.....	80
1.5 Rechute oculaire.....	81
3. La maladie résiduelle.....	81
4. Les séquelles tardives	82
4.1 Poids et taille définitive.....	82
4.2 Obésité et syndrome métabolique.....	82
4.3 Fonction gonadique et fertilité.....	83
4.4 Thyroïde	83
4.5 Cœur.....	83
4.6 Œil.....	84
4.7 Articulations	84
4.8 Tumeurs et leucémies secondaires.....	84
XI. Le rôle du pharmacien en onco-hématologie pédiatrique	85
LA DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE	86
I. Matériels et méthodes	87

1. Matériels	87
1.1 Type et période d'étude.....	87
1.2 Cadre d'étude.....	87
1.3 L'objectif de l'étude.....	87
1.4 Critères d'inclusions.....	87
1.5 Critères d'exclusion	87
1.6 Les limites d'étude	88
2. Méthodes.....	88
2.1 Modalités de collecte des données.....	88
2.2 Analyse statistique	88
II. Résultats.....	89
A. Aspects épidémiologiques.....	89
1. La répartition annuelle de LAL	89
2. Les caractéristiques socio-économiques	90
a) Répartition selon l'âge.....	90
b) Répartition selon le sexe.....	91
c) Répartition géographique.....	92
B. Aspects cliniques	93
1. Syndrome d'insuffisance médullaire	93
a) Le syndrome anémique.....	93
b) Le syndrome hémorragique	94
c) Le syndrome infectieux	94
d) Le syndrome anémique+ le syndrome hémorragique ou infectieux.....	94
e) Les trois signes d'insuffisance médullaire associés	95
2. Le syndrome tumoral	95
3. L'association syndromique.....	96
C. Etude biologique.....	97
1. L'hémogramme.....	97
1.1 Examen quantitatif.....	97
a) Globules blancs.....	97
b) Hémoglobine	97
c) Plaquettes	97
1.2 Examen qualitatif.....	97
a) Taux de blastes	97
1.3 Les anomalies de l'hémogramme.....	98
a) L'anémie.....	98
b) La thrombopénie.....	99

c) La leucopénie.....	99
d) L'hyperleucocytose.....	99
e) La neutropénie	99
f) La pancytopénie	100
2. Myélogramme.....	100
D. La classification.....	101
1. La classification cytomorphologique FAB.....	101
2. La classification immunologique EGIL.....	102
E. Groupes pronostiques.....	102
LA TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	103
A. Epidémiologie	104
1. La répartition annuelle de LAL.....	104
2. La répartition selon l'âge	104
3. La répartition selon le sexe	105
4. La répartition géographique	105
B. Etude clinique.....	106
1. Le syndrome d'insuffisance médullaire.....	106
2. Le syndrome tumoral.....	106
3. L'association syndromique	107
C. Etude biologique	107
1. Myélogramme	109
D. La classification	109
1. La classification cytomorphologique FAB	109
2. La classification immunologique EGIL.....	110
E. Groupes pronostiques	110
CONCLUSION	111
RESUMES	113
BIBLIOGRAPHIE	117



***LA PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA
LITTERATURE***

I. Introduction

A. Historique

* Le 14 Juin 1810 : L'écossais P. Cullen rapporte pour la première fois que le sérum d'un patient de 35 ans présente une couleur et une consistance laiteuse. Suspectant une absorption importante de graisse, il ne relie pas cette observation avec l'hyperplasie splénique de cet homme. En Mars 1825, A. Velpeau décrit de façon précise dans un rapport d'autopsie, les symptômes de la leucémie. Il met en relation un sang rempli de pus et l'hyperplasie de la rate et du foie observé chez un homme de 63 ans. Deux autres cas présentant des symptômes similaires sont décrits par J.Collineau en 1829 et par A.Duplay en 1833. [1]

* En 1844 A. Donné, pionnier en microscopie à qui l'on doit la première identification des plaquettes, décrit la cytologie sanguine d'une patiente de 44 ans décédée et présentant une splénomégalie. Il observe que l'aspect laiteux du sang est dû à une grande quantité de globules, identiques aux globules normaux. Il est le premier médecin à avoir effectué une description et une illustration de la composition modifiée du sang que l'on observe au microscope chez les patients leucémiques. [1]

* En Octobre 1845, l'écossais J.Bennett publie un nouveau cas, nomme la maladie « leucocythemia » et propose que l'accumulation des leucocytes de la leucocythemia, soit due à une maladie primaire systémique. [1]

* Un mois plus tard, à Berlin, R.Virchow publie l'apparence altérée du sang est due à une dérégulation de la balance entre globules blancs et globules rouges entraînant une suppression de ces derniers. En 1847, il nomme cette maladie « Leukämie ». Il est le premier à distinguer, en 1856, la leucémie splénique et la leucémie lymphatique. Ses observations ont permis une meilleure compréhension des leucémies. [1]

* En 1846, Fuller est le premier à diagnostiquer une leucémie chez un patient encore en vie. [1]

* En 1869, E. Newmann observe que la moelle osseuse d'un patient mort de leucémie à une couleur inhabituelle. Il en conclue que la moelle osseuse est un site important pour la production des cellules du sang pathologiques et normales. Il suggère l'existence de leucémies « myélogéniques » à côté des leucémies « lymphatiques » décrites par R. Virchow. [1]

* Le développement de méthodes de coloration des cellules du sang par P. Ehrlich permet une avancée dans la classification des leucémies publiée en 1891. Ces travaux permettront de regrouper la leucémie de Virchow et celle de Newmann dans la famille des leucémies « splénomyélogéniques ». [1]

* A partir du début du 20^{ème} siècle, l'identification de leucémies par des méthodes de coloration de frottis sanguin, est de plus en plus précoce chez des patients présentant peu de symptômes. Le nombre de cas rapportés augmente en parallèle de la capacité des médecins à identifier et classer les leucémies dans diverses catégories. [1]

* En 1976, une équipe hématologiste français, américains et britanniques propose un nouveau système international de classifications des leucémies basé essentiellement sur une approche morphologique de frottis de moelle. [1]

* En 1995, grâce au développement des anticorps monoclonaux, l'EGIL (European Group for the Immunological classification of Leukemia) propose un classement des leucémies aigues basé uniquement sur des critères immunophénotypiques. [1]

* Actuellement, ces classements sont complétés voire remplacés par la classification plus exhaustive de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Elle se base sur un ensemble de critères dont les critères génétiques qui prennent une importance croissante. [1]

B.Généralités

La leucémie aigue lymphoblastique est un cancer hématologique de la lignée lymphoïde, les lymphoblastes demeurant immatures et se reproduisant d'une façon anarchique. [2]

Les enfants atteints de leucémie aigue lymphoblastique consultent généralement pour les signes et les symptômes suivants : fatigue, fièvre, infection persistante, ecchymoses ou saignement, douleur osseuse, arthralgies ou adénopathies. Ces signes et symptômes sont le reflet d'une hématopoïèse déficiente causée par l'invasion de la moelle osseuse par les cellules leucémiques.

La LAL est le cancer le plus fréquent chez l'enfant, représentant environ 30% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques. [3]

Le diagnostic repose sur la présence dans la moelle osseuse et/ou le sang de plus de 20% de blastes identifiés comme lymphoblastique par un immunophénotypage. L'examen cytogénétique et moléculaire sur le prélèvement médullaire permet de compléter la caractérisation de la LAL. [4]

Le traitement est essentiellement chimiothérapique tout au moins dans les formes de risque standard de LAL .60 à 70% des enfants traités pour LAL sont actuellement guéris par un traitement de première ligne, et les efforts tendent à accroître ce pourcentage tout en diminuant les séquelles potentielles (cardiaques, endocriniennes, tumeurs secondaires). [5]

Le traitement de LAL en rechute ou réfractaire reste un enjeu majeur en pédiatrie. Actuellement un nouveau traitement appelé CAR-T cells sont des lymphocytes issus du patient transfectés in vitro par un vecteur lentiviral leur permettant d'exprimer un récepteur chimérique capable de reconnaître les cellules tumorales .Des taux de réémission complète atteignant 90% avec des réponses durables ont été rapportés en utilisant des CARs anti CD19 dans le traitement de LAL-B en rechute ou réfractaire. [6]

II. Définition

La leucémie aiguë lymphoblastique est caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs des lignées lymphoïdes, morphologiquement anormaux, associée à un blocage de maturation. [7]

Cette prolifération siège initialement dans la moelle osseuse puis envahit le sang et certains organes. Il en résulte une insuffisance médullaire responsable de cytopénies (anémie ± thrombopénie ± neutropénie). [7]

III. Physiopathologie

1. Hématopoïèse

L'hématopoïèse correspond à l'ensemble des processus qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Elle se réalise en quatre compartiments fonctionnels. [8]

a) Compartiment des cellules souches

Ce sont des cellules à haut pouvoir d'auto renouvellement, capables d'assurer à long terme la production de l'ensemble des lignées hématopoïétiques. C'est la population la plus rare du tissu, correspondant à des cellules non identifiables morphologiquement et majoritairement quiescentes. [9]

Les CSH prolifèrent au contact des travées osseuses, qui constituent une véritable niche hématopoïétique. Il existe un équilibre entre la production de cellules souches par auto renouvellement et leur perte par différenciation. [8]

b) Compartiment des progéniteurs

Ce compartiment désigne une population de cellules également non identifiables et présentant des propriétés de différenciation variable. Parmi eux les progéniteurs immatures possèdent une grande capacité de prolifération et sont multipotents, c'est-à-

dire capable de générer plusieurs lignées. Les progéniteurs matures ont quant à eux, un potentiel de prolifération plus réduit et une différenciation restreinte à une lignée. Ils peuvent être mis en évidence in vitro par des cultures clonogéniques en milieu semi-solide où ils donnent naissance à des colonies de cellules morphologiquement reconnaissables. [9]

Plusieurs types de Colony-Forming Units (CFU) peuvent être distingués dont :

* Les CFU-L : progéniteurs qui différencient en progéniteurs T et progéniteurs B ;

* Les CFU-GEMM : progéniteurs qui se différencient aux colonies suivantes :

- Les Burst Forming Units Erythroid (BFU-E) : progéniteurs érythroïdes immatures donnant des CFU Erythroid (CFU-E) qui sont les progéniteurs matures de la lignée érythrocytaire ;
 - Les CFU-Granulocyte Macrophage (CFU-GM) : progéniteurs granulomonocytaires bipotents se différenciant en progéniteurs granulocytaires (CFU-G) et progéniteurs monocytaires (CFU-M) ;
 - Les CFU-Eo : les progéniteurs éosinophiles ;
 - Les CFU-B : les progéniteurs basophiles ;
 - Les CFU Megakaryocyte (CFU-MK) : progéniteurs mégacaryocytaires.
- [9]

c) Compartiment des précurseurs

Ils s'agissent des cellules appartenant aux lignées érythroblastiques, mégacaryocytaires, grano-monocytaires, et lymphoïdes visibles parfaitement identifiables sur un myélogramme standard. Ces cellules ont acquis les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles spécifiques d'une lignée avec un haut pouvoir de maturation et de multiplication. Une fois différenciées, ils vont gagner la circulation pour assurer leur fonction dans le sang. [9]

d) Compartiment de maturation

Où on trouve les cellules terminales matures et fonctionnelles :

- Les hématies, les plaquettes, les monocytes, les granulocytes ;
- Les lymphocytes B et T.

2. La lymphopoïèse [8]

La lymphopoïèse, qui débute à la 11^{ème} semaine, aboutit à la formation de précurseurs des lymphocytes immunocompétents. Les CFU-L se différencient en deux lignées T et B.

Les cellules issues de la lignée T migrent dans le thymus à la 11^{ème} semaine. Ils prolifèrent dans la zone corticale où ils se différencient en prothymocytes, en thymocytes puis en lymphocytes T. Au cours de cette maturation, les lymphocytes, hébergés par des cellules nourricières, acquièrent leur tolérance immune par contact avec les antigènes du «soi». De plus, par recombinaison génétique aléatoire, chacun d'entre eux présente à leur surface des récepteurs spécifiques susceptibles de se coupler avec des antigènes du «non-soi». La barrière hémato-thymique réalise un sanctuaire immunologique dans lequel les lymphocytes T n'ont pas de contact avec un antigène du «non-soi». Ils sont immunocompétents mais naïfs.

Les lymphocytes B achèvent leur maturation dans la moelle osseuse où ils acquièrent leur tolérance immune par contact avec les antigènes du «soi». La niche hématopoïétique réalise un sanctuaire immunologique dans lequel les lymphocytes B deviennent immunocompétents mais naïfs.

HEMATOPOIESE

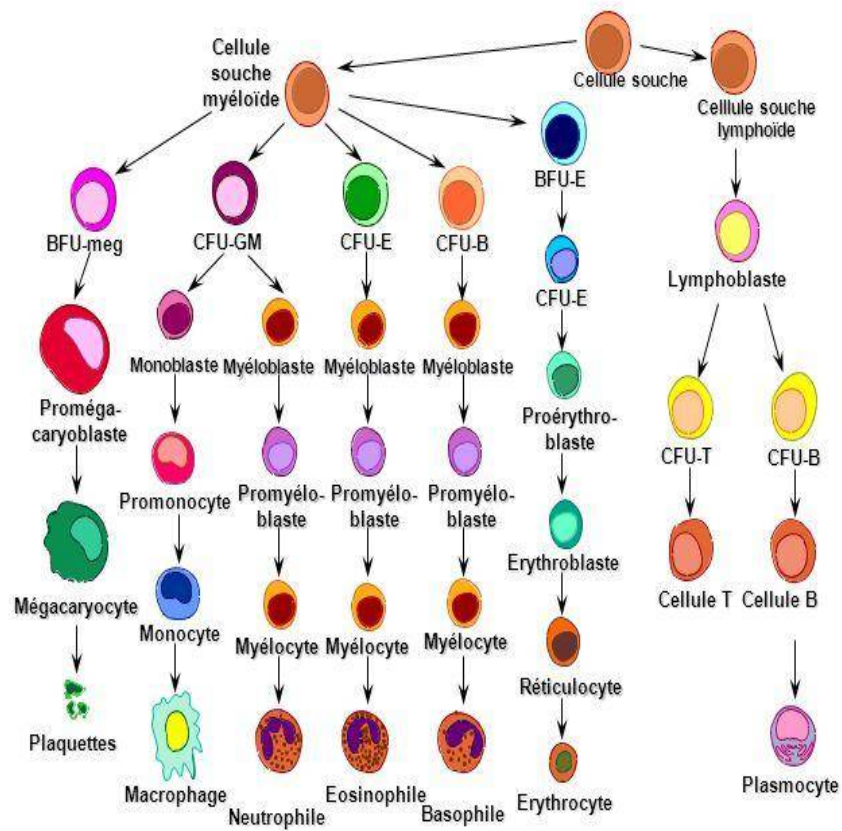


Figure 1: les compartiments de l'hématopoïèse

3. Leucémogénèse

La LAL, comme tout cancer, résulte probablement d'une interaction entre les expositions endogènes ou exogènes, la susceptibilité génétique (héréditaire) et le hasard. Pour ce qui est des causes exogènes, l'hypothèse infectieuse reste actuellement la plus forte. Cette hypothèse, étayée par des données épidémiologiques, postule que les LAL sont favorisées par une réponse immunitaire anormale à une ou plusieurs infections communes chez les individus «susceptibles». [10]

En onco-hématologie, l'hypothèse de deux évènements (two-hits hypothesis) est classiquement proposée, avec survenue consécutive de deux classes de mutations ou d'altérations génomiques, l'une donnant un avantage prolifératif, l'autre un blocage de différenciation. [11]

Pour être transformée, la cellule hématopoïétique normale doit acquérir (ou conserver) des propriétés d'auto renouvellement, de réponse modifiée aux signaux prolifératifs et antiprolifératifs, une résistance à l'apoptose, et être bloquée en différenciation. Il est admis que la transformation tumorale est un processus multi étapes qui résulte de l'accumulation d'anomalies génétiques, le plus souvent acquises. [12]

Au cours des proliférations lymphoïdes B et T, il existe de nombreux exemples de telles aberrations chromosomiques qui affectent, respectivement, les régions régulatrices des gènes des Ig ou du récepteur des cellules T (TCR), et par lesquelles un proto-oncogène, juxtaposé à un activateur fort, se trouve surexprimé ou exprimé de façon ectopique, participant ainsi à l'oncogénèse. [11]

En effet, les réarrangements physiologiques subis par les gènes du TCR ou les gènes codant pour les Ig au cours de la différenciation lymphoïde normale impliquant des complexes recombinases qui conduisent, par des cassures doubles-brins sur l'ADN à la formation de jonctions VDJ. Ce mécanisme prédispose à la survenue de recombinaisons illégitimes entraînant l'apparition de translocations et l'expression aberrante d'oncogènes. [11]

IV. Profil épidémiologique

1. Epidémiologie

a. Incidence

En pédiatrie, les leucémies aiguës représentent le un tiers des cancers de l'enfant, ils sont en grande majorité des LAL (82%) avec un pic d'incidence autour de 4 ans. [13] [14]

C'est la tumeur maligne la plus fréquente de l'enfant âgé de 1 à 4 ans, elle représente 41% des tumeurs malignes dans cette tranche d'âge. [15]

La LAL touche entre 400 et 500 enfants annuellement en France, elle représente environ 5% des hémopathies lymphoïdes en France comme aux USA. [16] [17]

En Europe, le taux d'incidence brut des LAL est de 1.45/100000 habitants/an. Aux USA, le taux d'incidence entre 2000 et 2011 est de 1.6/100000 habitants/an. [17]

Au Maroc, l'analyse immunophénotypique, entre 2008 et 2010, a révélé 76% de LAL B, 20.2% de LAL T, 2.3% de leucémie aiguë inclassable et 1.5% de LAL biphénotypique.

Il s'agit plus rarement des LAL pro-B, les plus différenciées, qui touchent surtout l'enfant de moins de 1 an, ou des LAL matures B, comme les LAL de Burkitt, qui représentent environ 5% des LAL. Les LAL-T représentent environ 15% des LAL. [18] (Figure 2)

L'incidence des LAL est un peu plus élevée chez les garçons que chez les filles (sexe ratio=1.2) avec une prédominance masculine plus importante pour les LAL B matures (sexe ratio=3.8). [18]

Les LAL B immatures décrivent un pic marqué à l'âge de 2-3 ans, plus marqué chez les garçons que chez les filles, et encore nettement visible un peu après 6 ans. [18]

b. La survie

La LAL pédiatrique représente un succès de la médecine moderne avec 85 à 90% de survie à l'heure actuelle, alors que dans les années 1970 le taux de survie était d'à peine 15%. [2]

On note une amélioration régulière de cette survie partout dans les pays occidentaux où les LAL B sont plus fréquentes et de meilleur pronostic que les LAL T. [17]

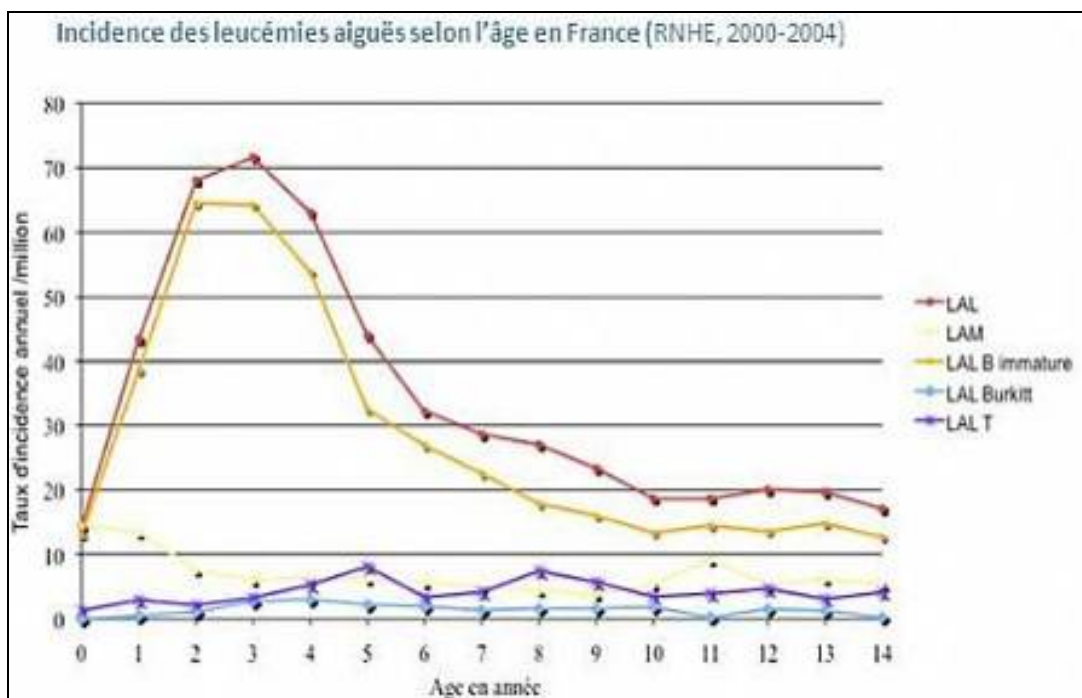


Figure 2: taux d'incidence des leucémies aigues selon l'âge en France (2000-2004) [19]

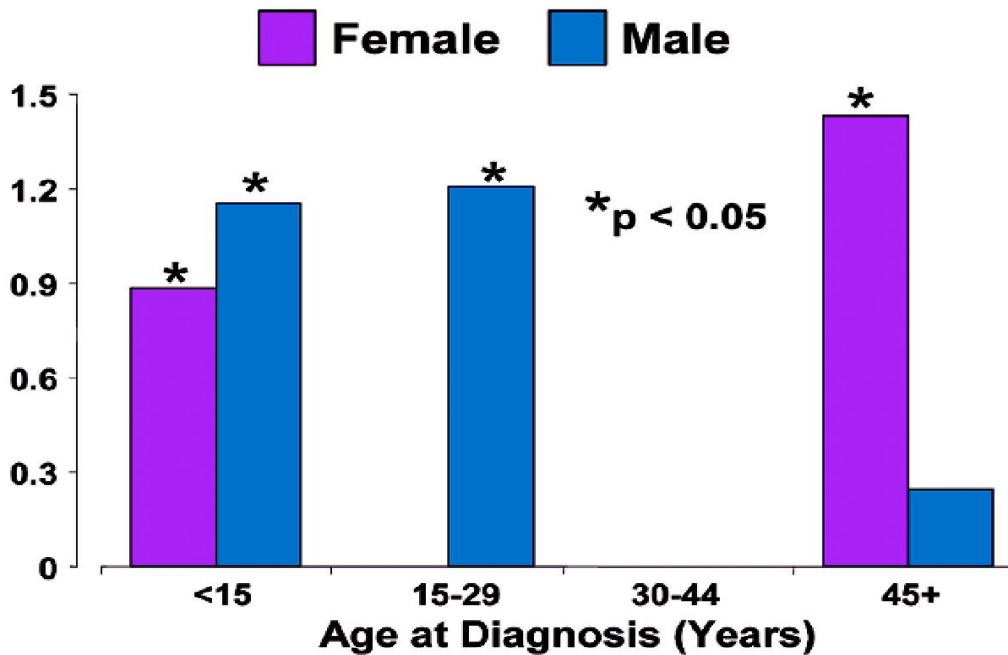


Figure 3: variation annuelle moyenne de l'incidence de la LAL par sexe (Etats- Unis registre SEER, 1975-2000) [20]

2. Facteurs étiologiques

Les facteurs étiologiques des LAL restent mal connus, mais d'éventuelles associations ont été décrites avec des facteurs génétiques, parentaux, socioéconomiques et environnementaux.

2.1 Facteurs exogènes

a. Les radiations ionisantes [21]

L'exposition à des niveaux élevés de rayonnements est un facteur de risque pour la LAL.

La responsabilité des radiations ionisantes dans les cancers de l'enfant est établie depuis des décennies et bien documentée à partir des données d'exposition in utero ou dans l'enfance, aux retombées des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, à celles des catastrophes Tchernobyl et de Fukushima, ou à des radiations à visée thérapeutique.

Plusieurs études récentes suggèrent une petite augmentation du risque de leucémie après scanner à visée diagnostique.

b. Les radiations non ionisantes, champs électromagnétiques [21]

L'association entre les champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (CM-EBF) et les leucémies de l'enfant a été observée de façon récurrente, et l'exposition à ces champs est de ce fait classée par l'OMS comme un cancérigène possible à partir de 0.3 μ T selon l'IARC (the International Agency for Research on Cancer).

En France, une augmentation du risque leucémique a également été retrouvée chez les enfants habitants à moins de 50m des lignes à très haute tension (225 à 400 kV), une source majeure d'exposition à au moins 0.3 μ T.

c. L'exposition aux pesticides [21]

La plupart des études publiées sur les risques de cancer associés à l'utilisation des pesticides ont porté sur les expositions domestiques aux insecticides.

Une augmentation du risque de leucémie est observée chez les enfants dont leurs mères disent avoir manipulé des pesticides à leur domicile pendant leur grossesse.

d. Certaines expositions chimiques [22]

Le benzène est un polluant environnemental classé comme cancérigène avéré pour l'homme et plus particulièrement leucémogène. Son pouvoir leucémogène repose sur sa métabolisation dans la moelle osseuse en métabolites réactifs. La benzoquinone est le métabolite toxique principal du benzène et son hématotoxicité repose principalement sur des réactions d'adduction des macromolécules et par l'induction de stress oxydatif.

e. Les infections virales [23]

Les facteurs viraux, bien qu'il n'y ait pas de preuve du rôle des infections virales dans la pathologie de LAL de l'enfant. Mais l'implication du virus d'Epstein Barr a été démontrée dans les leucémies de type Burkitt.

2.2 Facteurs endogènes

a. Facteurs génétiques

La trisomie 21 est un des facteurs de risque au développement de certains types de cancer, notamment les leucémies. Les enfants trisomiques 21 présentent en effet un risque 20 fois plus élevé de développer une LAL par rapport aux enfants de même âge issus de la population générale. [24]

Le syndrome de klinefelter et les maladies héréditaires avec fragilité chromosomique telle que l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom et l'ataxie télangiectasie ont également été associés à la présence de LAL. [25]

V. Les signes cliniques

Les signes et les symptômes de la LAL se manifestent généralement rapidement et se développent en quelques semaines à quelques mois, ils résultent d'une diminution de la fonction médullaire normale et l'envahissement des organes normaux par les blastes leucémiques. [26]

1. Le syndrome d'insuffisance médullaire

a. Le syndrome anémique

L'anémie est presque toujours présente au diagnostic et provoque une fatigue, une léthargie, une pâleur cutanéomuqueuse associée à une dyspnée d'effort voir un syndrome coronaire aigue chez un patient avec cardiopathie ischémique. [13]

b. Le syndrome hémorragique

La thrombocytopénie est généralement présente environ un tiers des patients présentent des saignements cliniquement évidents au diagnostic, habituellement sous forme des hémorragies cutanéomuqueuses tels qu'un purpura pétéchial ou ecchymotique sont les plus fréquentes, saignements des gencives et épistaxis ou hémorragie. [13] [23]

c. Le syndrome infectieux

- Ce syndrome se manifeste par une fièvre modérée avec ou sans foyer cliniquement décelable.

- Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont :

- la bouche (mucites)

- la sphère oto-rhino-laryngologique

- la peau (abcès), la région périnatale et le poumon.

- Ces infections sont très fréquentes si la neutropénie est inférieure à 500 éléments/mm³. Parfois la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique à l'hémopathie, on parle donc de fièvre leucémique qui disparaît après le début du traitement par la chimiothérapie. [23]

2. Le syndrome tumoral

a. Atteintes tumorales lymphoïdes

Un syndrome tumoral modéré atteignant les organes hématopoïétiques sous forme de petites adénopathies diffuses, mobiles, symétriques, fermes, indolores et non inflammatoires, une splénomégalie et/ou une hépatomégalie qui sont présents chez les deux tiers des patients. [27]

L'hépatomégalie et la splénomégalie par infiltration leucémique sont notées dans 50 à 75% des cas de LAL. Cette atteinte viscérale peut entraîner des nausées, une distension abdominale ou une satiété précoce. [28]

Les masses tumorales médiastinales antérieures sont présentes dans la moitié des cas le LAL T et peuvent être à l'origine d'un syndrome de compression de la veine cave supérieure. [23] Ce syndrome qui est la conséquence d'une localisation médiastinale thymique (en cas de LAL T) ou ganglionnaire (en cas de LAL B). [29]

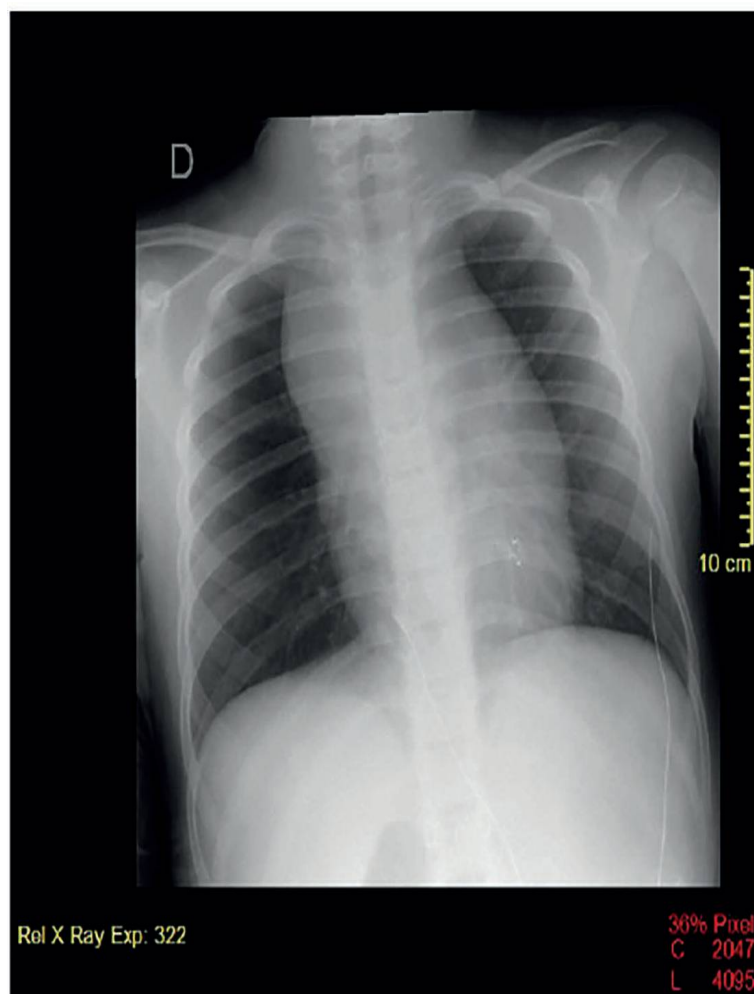


Figure 4: radiographie osseuses : élargissement du médiastin supérieur chez un enfant avec LAL-T. [30]

b. Atteintes tumorales non lymphoïdes

b.1 Atteinte neuroméningée

Les cellules néoplasiques peuvent infiltrer l'espace sous-arachnoïdien, provoquant une méningite blastique, une atteinte cérébrale ou de la moelle épinière. [28]

L'apparition d'une paralysie isolée d'un nerf crânien, ou de signes d'hypertension intracrânienne chez un enfant (nausées, vomissements, bradycardie, céphalées) peut être le premier signe d'une infiltration cérébro-méningée alors que la maladie n'est pas encore diagnostiquée. L'œdème papillaire, les convulsions et les troubles mentaux apparaissent plus tardivement. [31]

L'examen du liquide céphalorachidien(LCR) par cyto centrifugation montre la présence de blastes ; la protéinorachie est élevée et la glycorachie basse. [28]

b.2 L'atteinte testiculaire

Chez l'enfant l'atteinte testiculaire est présente dans 1% des cas au diagnostic, mais est une localisation de rechute extrêmement fréquente. [27]

b.3 L'atteinte ostéo-articulaire

Les manifestations ostéo-articulaires sont une forme peu fréquente de révélation de leucémie aigüe de l'enfant, représentant environ 14% des cas, parfois avant l'apparition des signes hématologiques. [32]

Les douleurs osseuses spontanées présentes dans 10% des cas qui sont diffuses, prédominant aux diaphyses proximales et réveillées par la pression. Elles peuvent être révélatrices et source d'incertitudes diagnostiques si l'hémogramme est normal, omis ou mal interprété. [27]

Les anomalies radiologiques osseuses sont présentes dans 20% des cas de LAL de l'enfant au moment du diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'une ostéopénie, des lyses osseuses, des bandes claires métaphysaires, des lésions d'ostéosclérose et des réactions périostées. Aucune n'est spécifique de LA. Les tassements vertébraux sont rarement révélateurs d'une LAL. [33]



Figure 5: radiographie des membres inférieurs : lésions ostéolytiques multiples (principalement métaphysaires) chez un enfant âgé de 2 ans présente une LAL. [33]

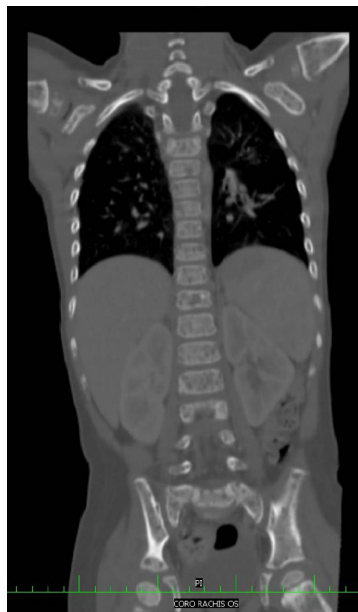


Figure 6: scanner coupe-coronale : lésions ostéolytiques multiples de tout le squelette chez un enfant de 2 ans présente une LAL. [33]

b.4 Atteinte cutanée

Au cours de LAL des lésions cutanées peuvent apparaître sous forme de nodules ou placards fermes. L'atteinte cutanée se trouve surtout en cas de LAL-T. [7]

VI. Diagnostic biologique

1. Diagnostic positif

Les critères diagnostiques reposent sur la morphologie des cellules au microscope, la cytochimie, la présentation clinique, l'immunophénotypage des blastes par cytométrie en flux, la cytogénétique et la recherche de certains marqueurs moléculaires. [34]

a. L'hémogramme

a.1 Définition

L'hémogramme ou NFS permet d'évaluer la quantité et la qualité des trois lignées sanguines : les hématies, les leucocytes et les plaquettes. Il permet notamment de mettre en évidence un processus inflammatoire ou infectieux. [35]

a.2 prélèvement

L'hémogramme est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant EDTA. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour cet examen qui se réalise cependant à distance d'une ingestion de corps gras qui pourraient provoquer un trouble de sérum et perturber ainsi les résultats. [35]

a.3 interprétation [36]

Dans la plupart des cas, les résultats de l'hémogramme fournis par l'automate sont anormaux à des degrés divers et montrent :

- des anomalies quantitatives isolées ou associées :
 - une anémie normo ou macrocytaire non régénérative
 - une thrombopénie
 - leucocytose variable, allant d'une leucopénie plus ou moins profonde avec neutropénie à une franche hyperleucocytose pouvant dépasser 100 G/L.
 - voire une pancytopénie plus ou moins profonde.
- Et /ou des anomalies qualitatives :
 - Il s'agit d'alarmes de suspicion d'éléments inhabituels (myélémie, cellules lymphoïdes anormales, blastes) fournies par l'automate. Leur spécificité est variable mais leur présence, sur un échantillon vu pour la première fois, est une indication formelle à examiner le frottis de sang.

a.4 Le frottis sanguin

□ Définition

En cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du frottis de sang est indispensable. Elle permet :

- D'étudier la morphologie des globules rouges.
- D'établir une formule leucocytaire avec détection des cellules anormales (blastes, myélémie, lymphocytes anormaux...)
- D'apprécier la taille et le contenu des plaquettes, ainsi que la présence d'éventuels agrégats permettant de suspecter une fausse thrombopénie. [27]

□ Technique

Il est réalisé au laboratoire par étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre et coloration au May-Grunwald-Giemsa. L'analyse microscopique permet d'identifier des anomalies trop subtiles ou trop rares pour être traités par l'automate. [27]

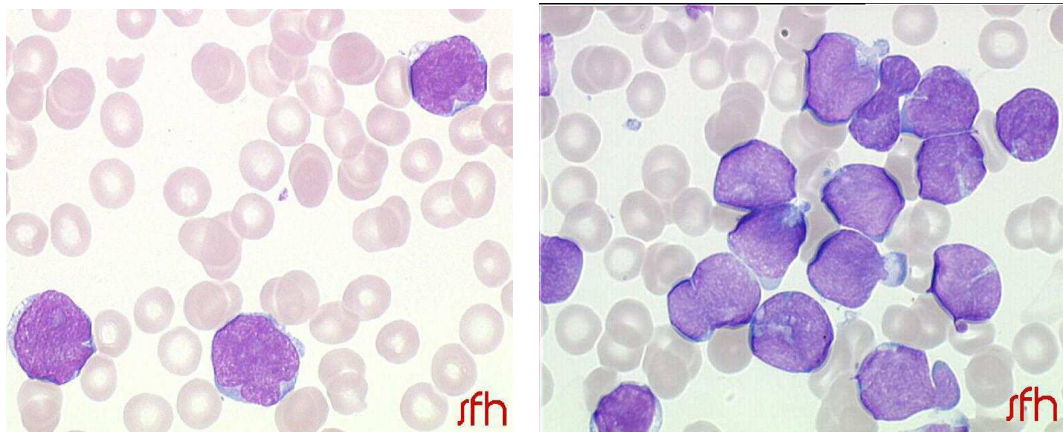


Figure 7: frottis sanguin avec blastes (cellules colorées en violet) chez un enfant de 4 ans (Gauche) et chez un enfant de 11 ans (Droite). [37]

b. Myélogramme

b.1 Définition

L'étude de la moelle osseuse est indiquée lorsque les données cliniques et les études du sang périphérique évoquent un dysfonctionnement médullaire. [38]

La ponction aspiration médullaire permet l'étude morphologique des cellules médullaires sur étalements, après une coloration classique de type May-Grunwald-Giemsa ou Wright. Les étalements peuvent être réalisés selon deux techniques principales : le frottis ou l'écrasement d'un grain de moelle. la ponction aspiration permet également d'obtenir des échantillons de moelle en plus grande quantité afin d'effectuer d'autres types d'examen, comme un caryotype, un immunophénotypage. [39]

b.2 Prélèvement [40]

La ponction médullaire se pratique à l'aide d'un trocart de Mallarmé soit par une :

- * Ponction sternale(PS) : au niveau du Manubrium Sternal à côté de la ligne médiane au niveau du premier espace intercostale chez l'adulte.
- * Ponction iliaque(PI) : au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure ou au niveau l'épine iliaque antéro-supérieure chez l'enfant.



Figure 8: réalisation d'un myélogramme [40]

b.3 La préparation

L'échantillon de la moelle est déposé et étalé sur 8 à 10 lames de verres dégraissées selon différentes techniques dont les deux principaux scénarios sont :

- Le frottis : la procédure des frottis médullaires est similaire à celle des frottis sanguins bien que la viscosité de la moelle soit différente de celle du sang. Les lames sont laissées à l'air, à température ambiante sur un plan horizontal, en évitant de les agiter jusqu'à ce qu'elles soient totalement sèches.
- les écrasements de grains de moelle : cette technique consiste à déposer un grain de moelle sur lame et à l'écraser avec une seconde lame toute en l'étalant. [40]

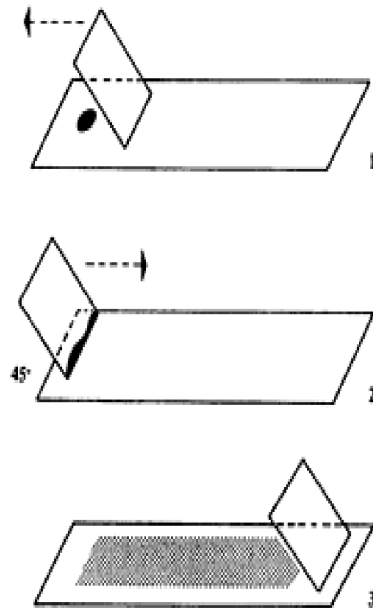


Figure 9: la réalisation d'un frottis médullaire [40]

b.4 Interprétation

Le myélogramme va montrer de façon constante, si le prélèvement est de qualité correcte, un envahissement par des cellules leucémiques. [41] La moelle est riche et infiltrée par plus de 20% de blastes (en pratique souvent plus de 90% de blastes). Les blastes sont généralement de taille petite à moyenne, avec un haut rapport nucléocytoplasmique et dépourvus de granulation. [29]

c. Biopsie ostéo-médullaire

La BOM est inutile au diagnostic. Sa réalisation n'est justifiée qu'en cas d'échec du myélogramme, notamment si la moelle est inaspirable en raison d'une myélofibrose associée. [42]

La biopsie correspond au prélèvement d'un cylindre ostéo-médullaire, les coupes ensuite réalisées permettent une analyse fine de la moelle hématopoïétique et du stroma médullaire. [38]

d. Cytochimie

Cette technique s'applique à la recherche des activités chimiques des tissus et des cellules. Elle met en évidence, au moyen d'une coloration spécifique, le lieu où se produit une réaction chimique particulière dans une cellule. [43]

La réaction la plus rapide et la plus informative est celle de myéloperoxydases. Sa positivité ($\geq 3\%$ des blastes présentant une réactivité) permet de confirmer l'origine myéloïde des blastes. [36]

L'intérêt de la cytochimie est mineur par rapport à l'immunophénotypage qui confirme l'appartenance à la lignée lymphoïde. [29]

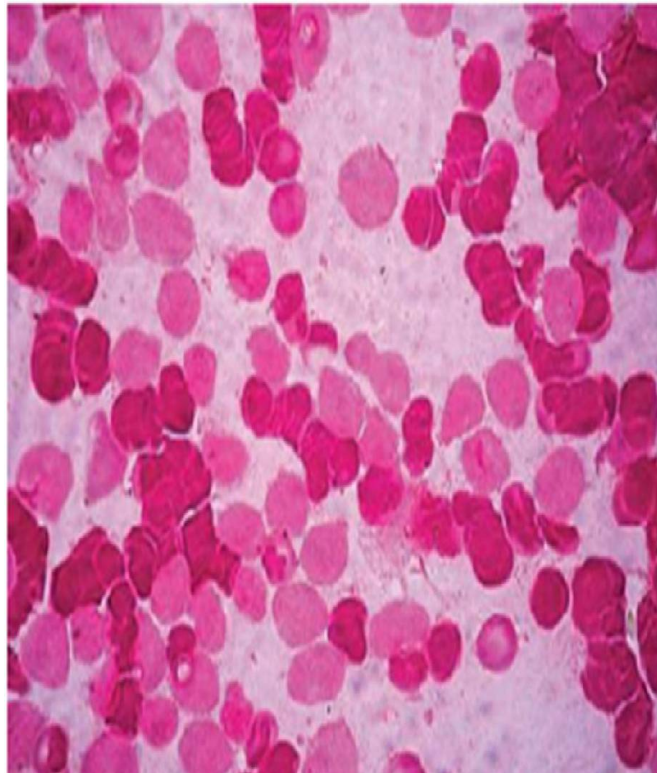


Figure 10: blastes MPO négatifs dans une LAL (moelle, GX100) [44]

e. Immunophénotypage

e.1 Définition

C'est l'étude, en cytométrie en flux, des marqueurs de différenciation (CD) présents à la surface des cellules blastiques. [42]

L'immunophénotypage des blastes circulants en utilisant l'antigène CD45 permet de détecter la population blastique lorsqu'elle exprime faiblement la molécule CD45, et de la distinguer de cellules lymphoïdes matures (normales ou anormales) qui expriment fortement la molécule CD45, puis d'en préciser la nature myéloïde ou lymphoïde grâce à un panel d'anticorps monoclonaux. [36]

Il peut être effectué sur le prélèvement médullaire notamment en cas de faible pourcentage de blastes circulants ou dans le cas de leucémie aiguë où la population maligne paraît plus immature dans la moelle osseuse (certaines leucémies aiguës à différenciation monocyttaire). [36]

Il comporte généralement un panel d'anticorps dirigés contre des antigènes associés aux lignées lymphoïdes T et B, ainsi qu'aux lignées myéloïdes. Il permet de confirmer le diagnostic de LAL d'origine T ou B, de détecter certaines LAM peu différenciées (LAM 0) ou des leucémies aiguës à phénotype mixte exprimant des marqueurs lymphoïdes et myéloïdes. [36]

Le calendrier de l'obtention des résultats est impératif : cytologie et immunophénotypage en 24 à 48 heures par contre le caryotype en une semaine. [45]

e.2 Objectifs de l'immunophénotypage

Les objectifs de l'immunophénotypage des leucémies sont :

- Confirmer le caractère immature des cellules d'allure blastique
- Identifier le stade de maturation des blastes
- Caractériser des marqueurs pronostiques ou des cibles thérapeutiques
- Préciser les anomalies utiles ultérieurement pour le suivi de la maladie [46]

e.3 Principe de la cytométrie en flux

La conjugaison des anticorps monoclonaux à des fluorochromes permet de détecter les cellules sur ou dans lesquelles ils se sont fixés en mesurant la lumière émise par chaque fluorochrome après excitation par un faisceau lumineux de longueur d'onde appropriée. C'est sur ce principe que repose la cytométrie en flux, qui consiste à repérer chaque cellule passant dans un flux liquidien devant la lumière d'un faisceau laser. Les cytomètres les plus récents associent au moins trois lasers émettant dans des gammes différentes de longueur d'onde. Ils permettent ainsi la mesure de 8 à 10 (voire 12 ou 13 pour les plus récents) émissions lumineuses différentes grâce à des photomultiplicateurs. [46]

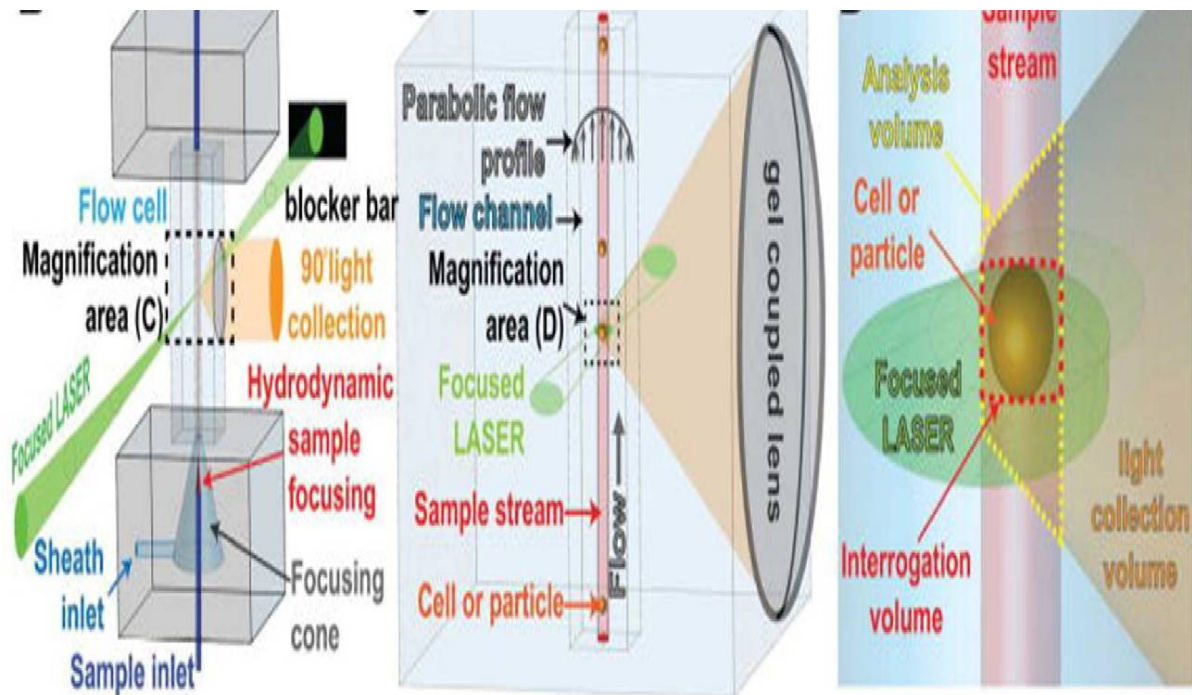


Figure 11: le principe de la cytométrie en flux [44]

e.4 Technique

Tous les cytomètres en flux mettent à profit les propriétés intrinsèques des cellules à diffracter la lumière pour mesurer leur taille (diffraction dans l'axe ou Forward Scatter) et la granularité de leur contenu (diffraction sur les côtes ou Side Scatter). Les deux photo-détecteurs recueillant ces valeurs permettent de tracer un histogramme biparamétrique déjà très informatif quant à la composition d'un échantillon cellulaire. En cas d'envahissement leucémique, la masse des blastes forme un nuage homogène très différent de la combinatoire complexe des nombreuses sous-populations cellulaires médullaires à divers stades de maturation et de différenciation. [46]

e.5 Les étapes du diagnostic immunologique

i Fenêtrer la population blastique anormale :

- antigène pan-leucocytaire CD45 d'expression diminuée ;

ii Rechercher l'expression de marqueurs d'immaturité :

- CD34, Tdt, HLA-DR ;

iii Déterminer l'appartenance à la lignée B, T :

- Lignée B : expression forte du CD19 avec au moins un marqueur parmi cCD79a, cCD22 et CD10 et expression faible du CD19 avec au moins deux marqueurs parmi Ccd79a, cCD22 et CD 10,
- Lignée T : expression forte du CD3 cytoplasmique ou du CD3 de surface.

iv Evaluer le niveau de maturation de la population blastique :

- Lignée B : chaîne μ , slg κ , slg λ , slg M ;
- Lignée T : CD2, CD5, CD7, CD1a, CD4, CD8 et sTCR α/β plus sTCR γ/δ si sCD3 positif ;

v Rechercher des marqueurs d'expression aberrants(LAIP) :

- Lignée B : CD123, CD58, CD81, CD38, CD49f, etc.
- Lignée T : CD99, CD56. [47]

f. Cytogénétique

Des anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées dans la majorité des cas de LAL (80% chez l'enfant). Elles ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement car il conditionne la thérapeutique. Bien que les techniques de caryotype soient particulièrement difficiles dans les LAL, le taux de réussite des caryotypes s'est considérablement amélioré au cours des dernières années. [48]

La cytogénétique inclut le caryotype conventionnel qui examine l'ensemble des chromosomes obtenus à partir de cellules leucémiques en métaphase. Le caryotype par hybridation avec des sondes fluorescentes (FISH) permet une recherche plus ciblée et ne dépend pas de la division cellulaire. [34]

f.1 La cytogénétique conventionnelle

- *Le caryotype standard*

- Définition

C'est un examen qui a pour but d'étudier les anomalies des chromosomes ; utilisé en hématologie essentiellement pour l'étude des cellules malignes. Le prélèvement se fait généralement au niveau de la moelle, mais il peut être fait au niveau du sang ou au niveau d'un prélèvement ganglionnaire. [27]

- technique

La moelle osseuse est récupérée dans un milieu de culture. Une fois que des mitoses sont visibles (24-48 heures) et après coloration par du Giemsa, les chromosomes sont photographiés et triés selon leur taille et leur forme. Il est alors possible de compter (la ploïdie normale des 46 chromosomes) et de chercher des anomalies de structure. Plus de 90% de LA ont des anomalies cytogénétiques. [30]

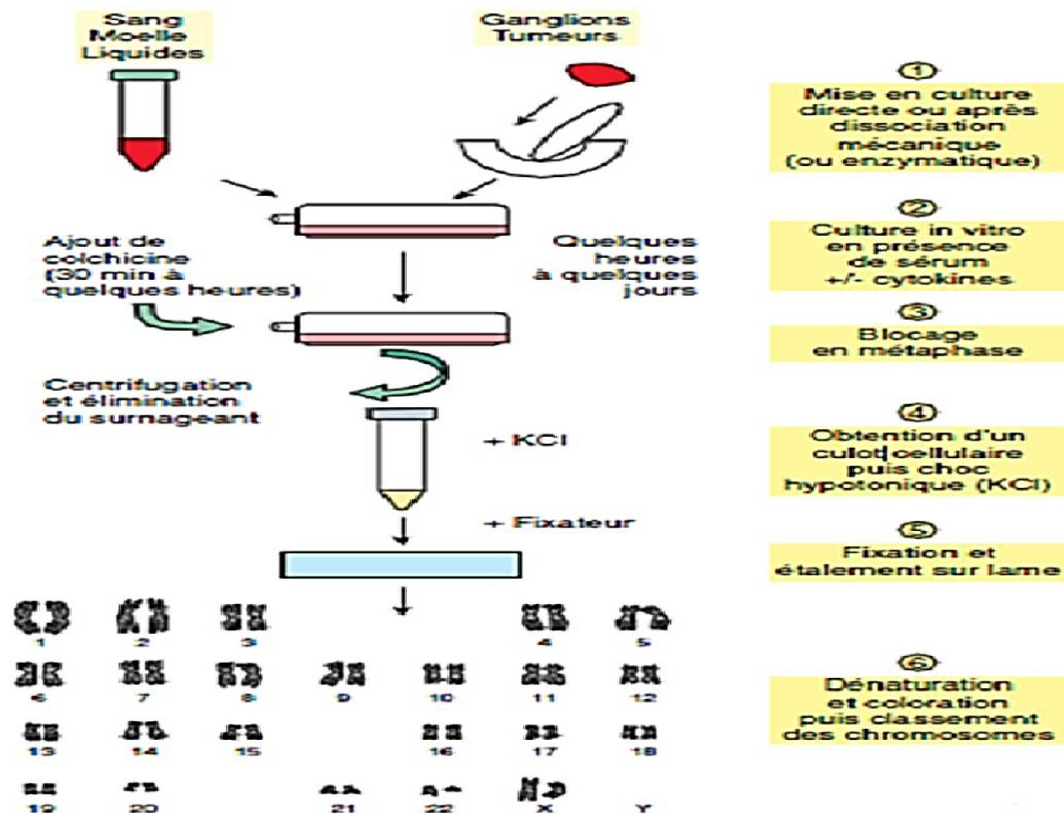


Figure 12: les étapes de réalisation d'un caryotype [44]

f.2 La cytogénétique moléculaire

f.2 .1 FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)

Cette technique utilise des sondes spécifiques de certaines séquences de nucléotides couplées à des fluorochromes. Elle a d'avantage d'être réalisable sur des cellules en interphase (avant la mitose). Elle permet de préciser des anomalies de structure, de rechercher des anomalies cassantes de certains gènes (réarrangements, amplification). [30]

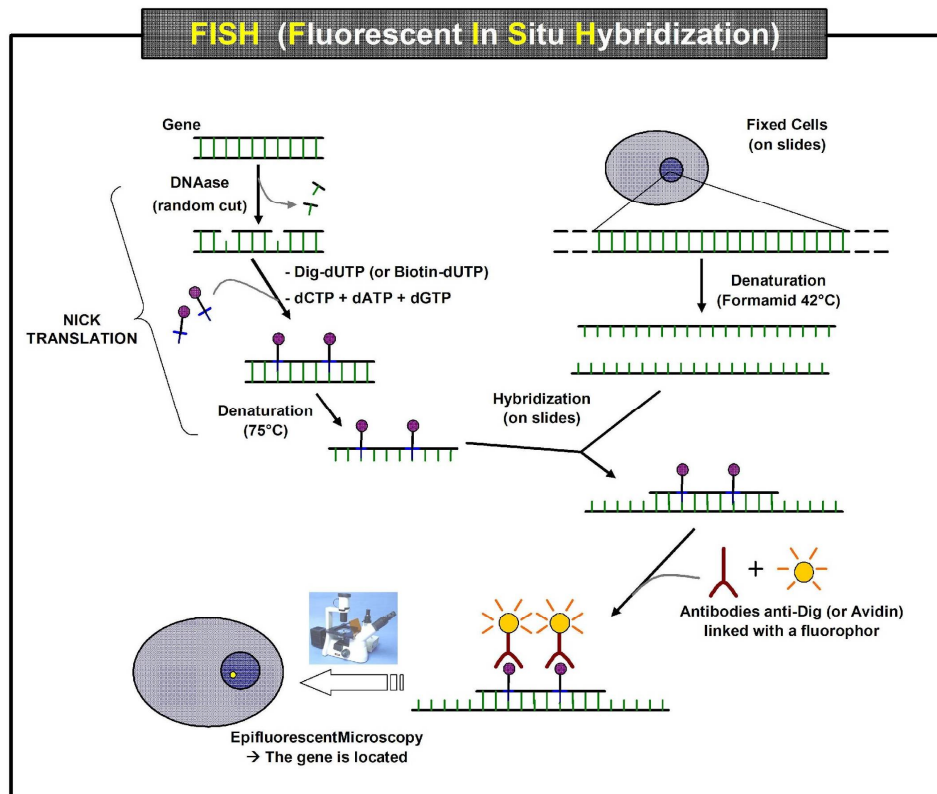


Figure 13: la méthode de la réalisation de la technique de FISH

f.2 .2 Caryotype spectral ou technique de peinture chromosomique

□ définition

Cette technique permet de « peindre » chacun des chromosomes, globalement ou dans leurs parties d'intérêt (centromères, bras longs ou courts, télomères) pour chercher des gains ou des pertes de matériel chromosomique. [30]

□ principe

Cette technique est fondée sur la discrimination de chaque fluorochrome via l'établissement d'un spectre d'émission de fluorescence (environ 50 à 100 valeurs utiles) en chaque point de l'image. Le spectre d'émission de fluorescence est établi au moyen d'un système optique spécialisé comprenant un interféromètre de Sagnac placé devant une caméra CCD. [49]

L'interféromètre divise le flux lumineux en deux et produit une différence de trajet optique entre les faisceaux qui sont ensuite combinés et interfèrent.

L'interférogramme obtenu en chaque pixel est traité par un algorithme de transformée de Fourier qui permet finalement l'obtention des spectres d'émission de fluorescence correspondant. A partir de ces spectres il est possible d'identifier les combinaisons de fluorochromes et, par conséquent, chaque chromosome. [49]

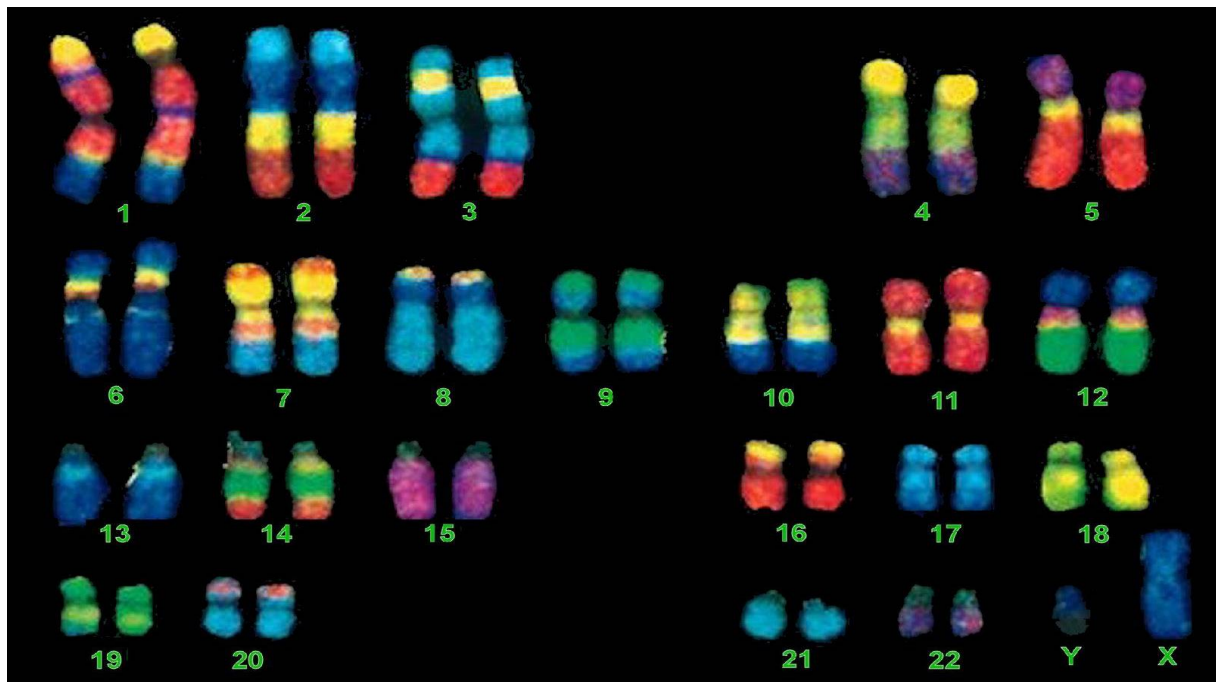


Figure 14: le caryotype spectral

f.2 .3 CGH Array (Comparative Genomic Hybridation)

□ Le principe

Cette technique de « cytogénétique sur puces » permet de préciser plus finement les chromosomes ou les régions de l'ADN ayant subi des gains ou des pertes. [30]

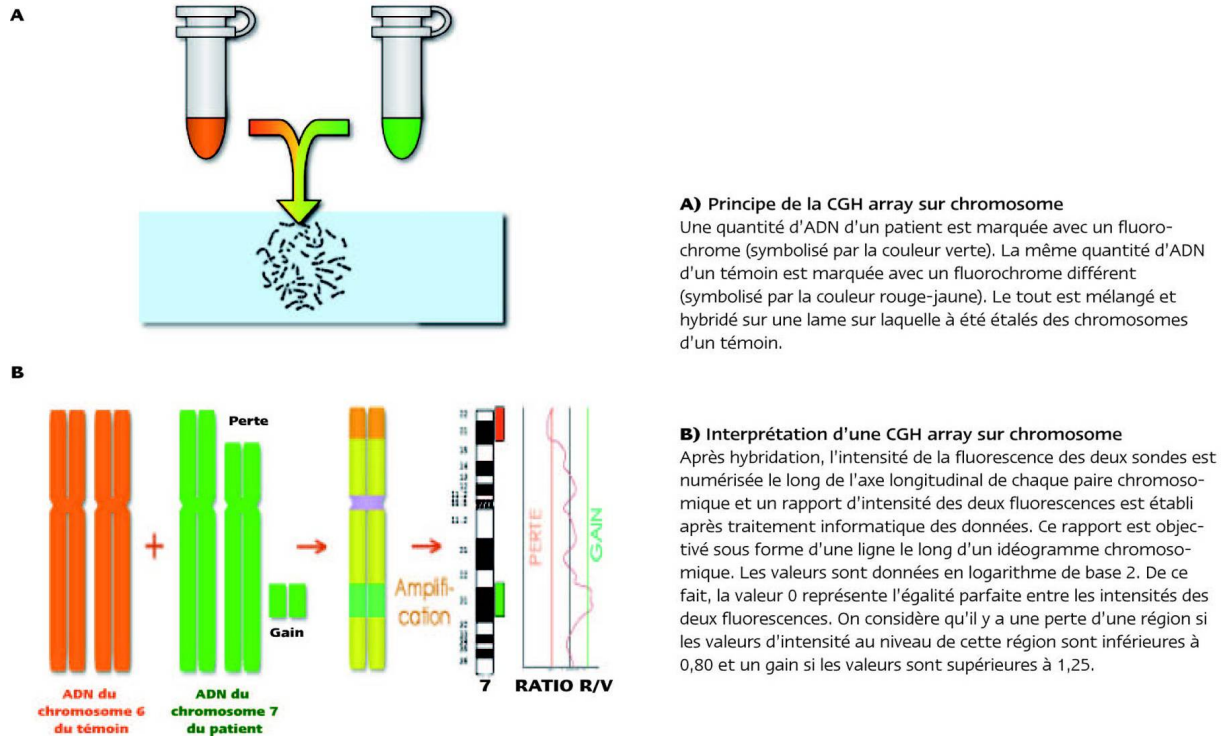


Figure 15: le principe de la CGH sur chromosome [50]

f.2 .4 Les puces à ADN (DNA microarray)

Il s'agit en fait de très petites lames de verre sur lesquelles sont déposées, de manière robotisée et miniaturisée, des oligonucléotides. Ceux-ci servent à « attraper » puis à visualiser les gènes contenus dans la l'ARN leucémique déposée dans un second temps. La lecture des lames est faite par un rayon laser (scanner confocal). Les gènes très exprimés sont visualisés en rouge et les gènes peu ou non exprimés en vert. [3]

Les oligonucléotides, par leur nombre et leur choix, permettent d'explorer en une seule expérience l'expression d'un grand nombre de gènes et, dans un futur prochain, l'ensemble des quelques 30000 gènes qui constituent le génome humain. [3]

Deux grands centres américains (Boston, Memphis) ont pu disposer, les premiers, de ces technologies et les appliquer au cas des leucémies de l'enfant.

Les premières conclusions (attendues) sont les suivants :

- Les deux catégories de leucémies aiguës (LAL et LAM) peuvent être différenciées avec une grande sécurité, car les profils d'expression sont très différents ;
- A l'intérieur du groupe des LAL, on peut facilement distinguer les deux sous-groupes principaux (LAL de la lignée B et la LAL de la lignée L). [3]

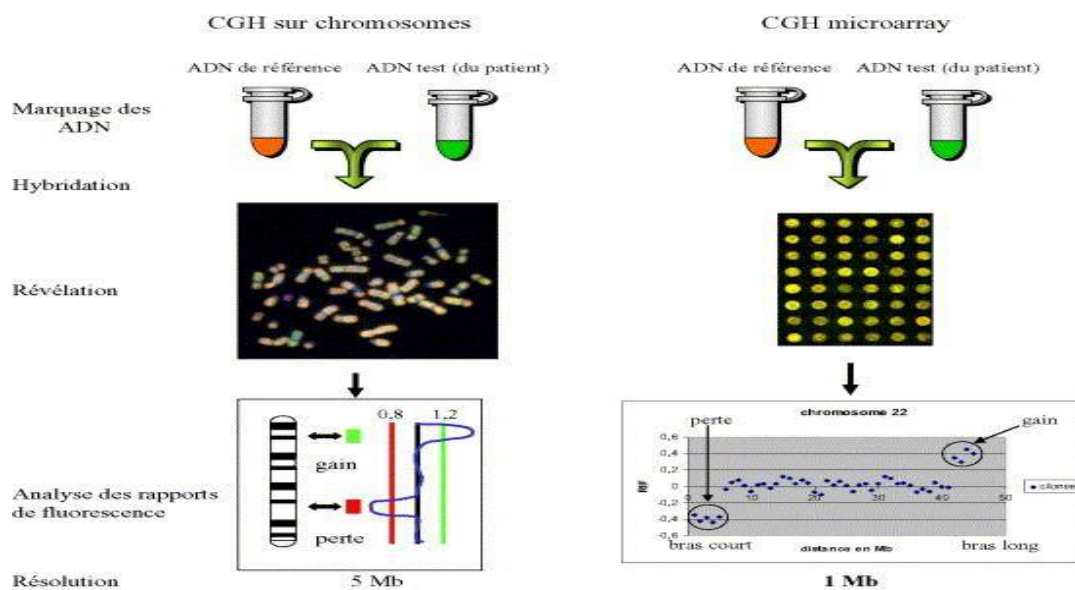


Figure 16: la différence entre la CGH sur chromosomes et la CGH microarray

g. Biologie moléculaire

L'évolution des techniques de biologie moléculaire a permis de progresser dans la détection et la caractérisation des anomalies chromosomiques et/ou moléculaires présentes dans les hémopathies malignes. Les résultats cytologiques et d'immunophénotypage sont complétés par ceux obtenus par la cytogénétique classique et moléculaire et par les techniques d'amplification par la PCR. Ces données moléculaires sont utiles au moment du diagnostic pour définir le type d'hémopathie et évaluer le risque encouru par le patient. Ils contribuent à l'orientation des choix thérapeutiques. [51]

g.1 La technique de PCR

□ Principe

La réaction de polymérisation en chaîne, permet d'obtenir des copies multiples d'ADN (jusqu'à quelques microgrammes) à partir de quelques molécules d'ADN à l'aide de Taq polymérase, une ADN polymérase résistante aux températures élevées. [52]

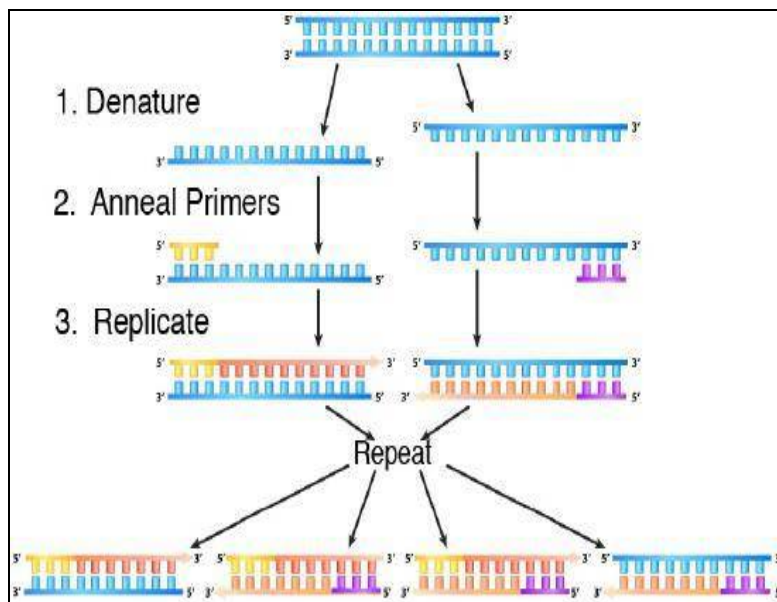


Figure 17: le principe de PCR

□ Technique

Il s'agit de réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice d'ADN double brin. Deux oligonucléotides correspondant à des séquences spécifiques des brins sens et anti-sens de la matrice cible. Chaque amorce s'hybride sur un brin opposé de l'ADN de la matrice et borde la séquence à amplifier.

La PCR comprend trois étapes réalisées à des températures clés différentes, en présence d'un mélange des quatre nucléotides (A, C, G et T) et de Taq polymérase :

- Dénaturation de l'ADN double brin à 94°C en matrice simple brin ;
- Hybridation des amorces sur la matrice ;
- Copie de la zone cible de l'ADN par la Taq polymérase.

Ces trois étapes sont répétées 30 à 40 fois (cycles de PCR), doublant à chaque fois la quantité d'ADN. Les produits de chaque étape servant de matrice pour les étapes suivantes, la quantité d'ADN évolue de façon exponentielle puis linéaire pour finalement atteindre un plateau. Ainsi, après 30 cycles de PCR, en quelques heures, on obtient théoriquement 2^{30} copies de la cible initiale. Les produits de la PCR (amplicons) sont détectés sous formes de bandes selon leur taille après électrophorèse en gel d'agarose et coloration (e.g. Bromure d'éthidium ou Bet), ou par électrophorèse capillaire. [52]

g.2 La RT-PCR (Reverse Transcription-PCR)

□ Principe

La RT-PCR vise à détecter et analyser des ARN présents même en très faible quantité dans un échantillon biologique et comprend deux étapes. La première utilise une transcriptase inverse pour transformer l'ARN en ADN complémentaire (ADNc). La seconde étape est la PCR qui permet d'amplifier cet ADNc. Le résultat est visualisé par migration sur gel ou électrophorèse capillaire. [52]

□ Technique

La RT-PCR consiste tout d'abord à mélanger les ARN avec un oligo-dT, oligonucléotide composé uniquement de thymidine qui s'hybride à la queue poly-A des ARNm, ou avec un mélange d'oligonucléotides longs de six nucléotides (hexamères) et de séquences aléatoires qui s'hybrident sur tous les ARN, selon que l'on souhaite amplifier uniquement les ARNm pour l'ensemble du pool de la cellule. Ces mélanges sont ensuite dénaturés pour limiter les éventuelles structures secondaires. Pour cela, l'ensemble est placé durant 2min à 70°C, puis 2 min supplémentaire sur la glace pour éviter la renaturation. Ensuite, un mélange des quatre nucléotides et la transcriptase inverse sont ajoutés pour une incubation à 37°C durant 1h30. L'étape de PCR se déroule telle que décrite précédemment. [52]

g.3 Les anomalies chromosomiques des LAL

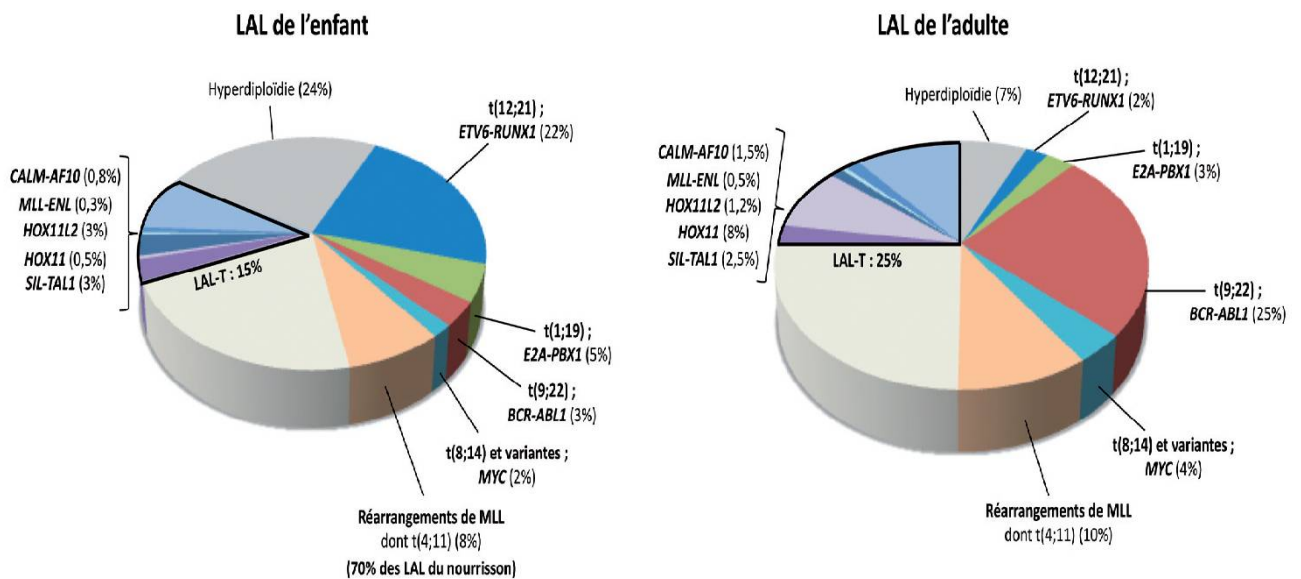


Figure 18: les principales anomalies chromosomiques dans les LAL [53]

❖ Ploïdie et anomalies de nombre [48]

Des anomalies de nombre isolées ou associées à des anomalies de structure sont présentes dans environ 50% des LAL.

□ Hypodiploïdie (<46 chromosomes)

L'Hypodiploïdie est rare, tant que chez l'enfant que chez l'adulte (2-8%). Les patients se répartissent dans trois sous-groupes :

● **Hypodiploïdie 41-45 chromosomes :**

Ce groupe rassemble la majorité des caryotypes hypodiploïdies dont plus de 80% ont un nombre modal à 45 chromosomes. L'hypodiploïdie à 45 chromosomes est habituellement la conséquence de la formation dicentrique dont résultera une monosomie partielle pour chacun des chromosomes à l'origine d'une dicentrique : les chromosomes fréquemment impliqués sont les chromosomes 7, 9, 12, 17 et 20. Les hypodiploïdies à 41-44 chromosomes confèrent à la LAL un pronostic défavorable tant chez l'enfant que chez l'adulte.

● **Near-haploïdie (25-29 chromosomes)**

Chez ces patients, le caryotype est exprimé à partir de la forme haploïde (23, X ou Y). La majorité des chromosomes est sous forme monosomique, mais la disomie est conservée pour les chromosomes 8, 10, 14, 18, 21 et

Les chromosomes sexuels. Un second clone hyperploïde est généralement présent, dérivant du clone primaire proche de l'haploïdie.

Les caryotypes « Near-haploïdie » sont très rare chez l'enfant (<1%). Les patients sont souvent de sexe masculin, ont immunophénotypage de la lignée B (CD10+, CD19+). Le pronostic est très défavorable faisant inclure ces patients dans le groupe à « haut risque ».

- **Des hypodiploïdies sévères**

Les chromosomes 3, 7, 13, 15 et 17 sont habituellement monosomiques et les chromosomes 1, 6, 8, 11, 18, 19, 21, 22 et les chromosomes sexuels disomiques. Les anomalies de structure sont plus fréquentes que dans le groupe de Near-haploïdie, mais un Ph ou une t (4 ; 11) (q21 ; q23) ne sont jamais associés aux « hypodiploïdies-sévères » ; il existe souvent un second clone hyperploïde, témoin d'une évolution clonale à partir du clone hypodiploïde.

Comme les Near-haploïdies, les hypodiploïdies sévères sont très rares chez l'enfant (<1%) ; les enfants sont plus âgés que ceux des autres groupes de ploïdie. Ces LAL appartiennent à la lignée B (CD10+, CD19+) et ils ont un pronostic très défavorable.

- Hyperdiploïdie

- **Hyperdiploïdie à 47-50 chromosomes**

Elle représente environ 15% des caryotypes des enfants, associés dans 50% des cas à des anomalies de structure. Les trisomies 8, 18, 19 et 21 sont les fréquents, de répartition équivalentes dans les LAL B ou T et de pronostic intermédiaire. La trisomie 8 est considérée comme une anomalie récurrente rare dans les LAL T.

- **Hyperdiploïdie > 50 chromosomes (51-65 chromosomes)**

Elle représente environ 25% des LAL de l'enfant. Les chromosomes trouvés à l'état trisomique les plus fréquemment impliqués sont les chromosomes 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 et X ; on trouve fréquemment quatre copies du chromosome 21. Lorsque l'on analyse la répartition du nombre modal dans le groupe des hyperdiploïdies à plus de 50 chromosomes, on constate un pic à 55 chromosomes.

Des anomalies de structure aléatoires ou non aléatoires comme un Ph, une t (1,19) par exemple, sont associées aux anomalies de nombre dans environ 60% des cas.

L'Hyperdiploïdie >50 est plus fréquente chez l'enfant de 2 à 7ans. Les patients présentes un taux bas de leucocytes et un phénotype de la lignée B (CD19+, CD10+). Environ 85% des enfants sont guéris par les traitements intensifs utilisés par les protocoles pédiatriques.

- **Near-triploïdie (64-78 chromosomes)**

Très rare chez l'enfant (<1%), ce type d'hyperdiploïdie est caractérisé par un profil non aléatoire et correspond à une duplication d'une forme « Hypodiploïdie sévère ». Les chromosomes 3, 7, 15 et 17 sont fréquemment à l'état disomique et les chromosomes 1, 6, 8, 11, 18, 19, 21 et 22 à l'état tri ou tétrasomique.

Le profil clinico-biologique de ces patients est le même que celui des « hypodiploïdies sévères » : phénotype de la lignée B (CD19+, CD10+) et pronostic très défavorable.

- **Near-tétraploïdie (82-94 chromosomes)**

Ce groupe rare (1-2%) résulterait de l'endo-reduplication d'un clone pseudodiploïdie ou hyperploïde. Plus fréquemment dans les LAL de la lignée T que B, sa valeur pronostic n'est pas clairement établie, défavorable chez l'enfant.

- Pseudodiploïdie (46 chromosomes)

C'est le groupe le plus hétérogène et le plus important numériquement, avec 42% chez l'enfant. Il comporte un fort pourcentage de translocations récurrentes, des translocations aléatoires, des délétions ou trisomies partielles conséquences de translocations déséquilibrées.

La pseudodiploïdie est habituellement associée à une hyperleucocytose et un pronostic défavorable, que l'on peut expliquer par la fréquence des translocations récurrentes de mauvais pronostic « Ph ou t (4 ; 11) (q21 ; q23) » et par l'absence LAL de bon pronostic (hyperdiploïdies >50 chromosomes) dans ce groupe de ploïdie.

□ Les caryotypes normaux

Les caryotypes normaux représentaient moins de 30% des cas dans les études multicentriques récentes ; leur pourcentage est plus élevé dans les LAL de la lignée T que dans la lignée B.

❖ Anomalies de structure

□ Anomalies dans les LAL de phénotype B

A l'opposé des LAL T, dont les anomalies de structure impliquent fréquemment les gènes du récepteur T (TCR), dans les LAL B les gènes codant pour les immunoglobines (Ig) sont rarement impliqués, en dehors des LAL de type Burkitt. La fréquence des deux principales anomalies de structure que sont la translocation (9 ; 22) (q34 ; q11) et la translocation (12 ; 21) varie selon l'âge : la première qui est de très mauvais pronostic est plus fréquente chez l'adulte, la seconde qui est plutôt de bon pronostic est plus fréquente chez l'enfant. [48]

● **Translocation (9 ; 22) (q34 ; q11) ou chromosome Philadelphie (Ph)**

Le chromosome Philadelphie (Ph) c'est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans la LAL de l'adulte et représente 3 à 5% de LAL chez l'enfant, sa fréquence augmente avec l'âge jusqu'à 50 ans puis décroît. Sur le plan moléculaire, elle entraîne la fusion des gènes BCR (break-point cluster region) et ABL (Abelson) situées respectivement sur les chromosomes 9 et 22 et l'expression d'un transcrit chimérique BCR-ABL. [48]

Le point de cassure dans le gène ABL se situe entre les exons 1 et 2 (a2). Selon la position du point de cassure dans le gène BCR, on distingue deux types de transcrits : le plus fréquent (deux tiers de cas) est le mBCR, pour minor BCR, qui correspond à un point de cassure entre les exons 1 et 2 (e1a2) et code pour une protéine de 190KDa, l'autre transcrit, M-BCR pour Major BCR, correspond à un point de cassure entre les exons 13 et 14 (b2a2) ou entre les exons 14 et 15 (b3a2) et code pour une protéine de

210KDa. Les deux types de protéines (P190 et P210) ont une activité tyrosine-kinase très augmentée par rapport à celle de proto-oncogène ABL. Les techniques de détection moléculaire (RT-PCR et FISH) sont très complémentaires du caryotype et permettent de « rattraper » les échecs et les caryotypes considérés comme normaux en raison d'une prolifération préférentielle de cellules normales ou de réarrangements submicroscopiques comme les insertions (9 ; 22) ou (22 ; 9). [48]

De même il est nécessaire de savoir rechercher le chromosome Philadelphie « masqué » dans un caryotype anormal car le Ph est associées à d'autres anomalies dans plus de 50% des cas : monosomie 7, trisomie 8 mais surtout l'hyperdiploïdie >50 chromosomes avec les mêmes chromosomes surnuméraires que dans l'hyperdiploïdie classique ; ces cas gardent le mauvais pronostic associé au Ph. [48]

L'identification du chromosome Philadelphie est primordiale puisque ce sous-groupe de leucémies bénéficie des traitements par ITK (les inhibiteurs de la tyrosine kinase) en association à la chimiothérapie, permettent l'obtention d'une rémission complète de 90% des cas. [53]

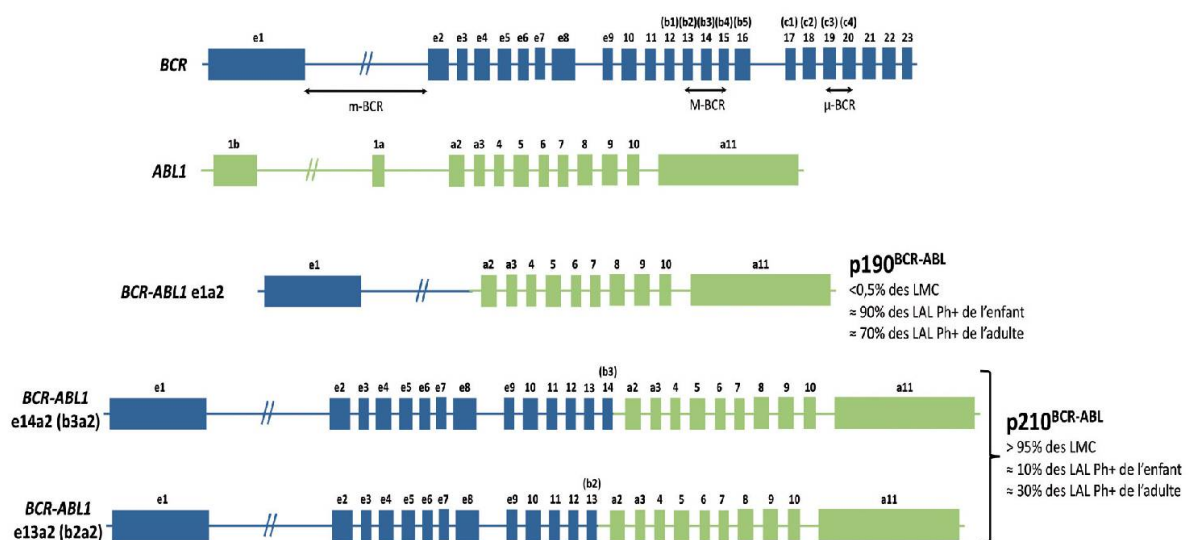


Figure 19: structure des gènes BCR et ABL 1 et principaux gènes de fusion impliqués [53]

- **Translocation (4 ; 11) (q21 ; q23)**

C'est l'anomalie la plus fréquente dans les LAL du nourrisson : elle retrouvée dans 85% des LAL survenant avant l'âge de 1 an. Elle est associée à un phénotype pro-B (CD10-), l'expression fréquente des marqueurs myéloïdes, une hyperleucocytose, une organomégalie, un envahissement du SNC et un pronostic très péjoratif. Sa fréquence diminue avec l'âge, elle représente 2% des LAL de l'enfant. [48]

Les gènes impliqués dans la fusion résultant de la t (4 ; 11) sont MLL (myeloid lymphoid leukemia) située en 11q23 et AF4 en 4q21. La détection moléculaire peut se faire par RT-PCR (transcrit MLL-AF4), FISH (sonde MLL) ou Southern blot ; elle a permis de mettre en évidence l'existence de réarrangements submicroscopiques qui échappent au caryotype conventionnelle. [48]

- **Translocation (1 ; 19) (q23 ; p13)**

Elle représente environ 5% des LAL-B de l'enfant. Il s'agit très souvent de LAL Pré-B dont elles représentent 25% des cas. La t (1 ; 19) entraîne la fusion des gènes E2A (TCF3) et PBX1 codant tous les deux pour des facteurs de transcription. Il en résulte une protéine de fusion dans laquelle le domaine de liaison à l'ADN d'E2A est remplacé par celui de PBX1. Les points de cassure sont dans l'immense majorité des cas situés entre les exons 13 et 14 d'E2A et entre les exons 1 et 2 de PBX1. Le pronostic des LAL associées à cette translocation était initialement mauvais mais depuis l'intensification thérapeutique, le caractère péjoratif de cette anomalie semble avoir disparu. [53]

- **Translocation t (12 ; 21) (p13 ; q22)**

Il s'agit des LAL les plus fréquents chez l'enfant. Elles représentent environ 25% des LAL-B de l'enfant. Il s'agit typiquement des LAL-B communes avec un marqueur myéloïde CD13 ou CD33 fréquemment associé. La t (12 ; 21) est indécélable par

cytogénétique conventionnelle mais accessible aux techniques de FISH ou de biologie moléculaire. Elle est responsable de la fusion des gènes ETV6 (TEL) et RUNX1 (AML1). Ces gènes codent pour deux facteurs de transcription critiques pour l'hématopoïèse normale. [53]

Deux principales configurations sont décrites. Dans la majorité des cas, les points de cassure d'ETV6 et de RUNX1 sont situés respectivement dans les introns 5 et 1, induisant la fusion de l'exon 5 d'ETV6 avec l'exon 2 d'RUNX1. Dans la minorité des cas (environ 10%), le point de cassure de RUNX1 se situe dans l'intron 2, générant alors une fusion entre l'exon 5 d'ETV6 avec l'exon 3 de RUNX1, plus courte de 39 paires de bases. Des points de cassure situés dans l'intron 4 d'ETV6 sont également décrits de manière exceptionnelle. [53]

Les LAL-B avec t (12 ; 21) sont globalement associées à un pronostic favorable avec des taux de réémission complète supérieure à 90% et des probabilités de survie sans maladie à 5 ans supérieures à 85%, bien que des rechutes tardives soient parfois observées. [53]

- **Translocation (8 ; 14) (q24 ; q32)**

La translocation (8 ; 14) (q24 ; q32) et ses rares formes « variantes », t (2 ; 8) (p13 ; q24) et t (8 ; 22) (q24 ; q11) sont retrouvées dans le lymphome de Burkitt et les LAL de type Burkitt c'est-à-dire LAL3 de la classification FAB qui sont des LAL « matures » exprimant les immunoglobines de surface. [48]

Elle représente 5% des LAL de l'enfant. Elle place la proto-oncogène MYC situé en 8q24 sous le contrôle des séquences « enhancer » des gènes d'immunoglobines, IGH en 14q32 pour la t (8 ; 14), IGK en 2p13 pour la t (2 ; 8) ce qui entraîne son expression anormale et la dérégulation de la prolifération cellulaire. Initialement considérées comme de très mauvais pronostic, les LAL3 ont bénéficié de l'introduction de traitements intensifs adaptés qui leur confèrent maintenant un pronostic favorable, d'où la nécessité d'un diagnostic rapide. [48]

□ Anomalies dans les LAL de phénotype T

La majorité des anomalies chromosomiques décrites dans les LAL-T impliquent les gènes du récepteur T (TCR) : gènes codant pour la chaîne alpha (TCRA) et la chaîne delta (TCRD) situées tous les deux en 14q11 et gène codant pour la chaîne bêta (TCRB) situé en 7q35. Ces translocations sont retrouvées dans 30% des cas de LAL-T ; elles juxtaposent les régions promotrices ou « enhancer » des gènes du TCR avec des proto-oncogènes qui sont souvent des facteurs de transcription dont l'expression sera augmentée. Par la suite les anomalies chromosomiques, le plus souvent cryptiques, n'impliquant pas les gènes du TCR mais conduisant à l'hyper expression de ces gènes partenaires ou de gènes apparentés ont été mises en évidence. [48]

● **Translocations impliquant les gènes de TCR (14q11, 7q35)**

✓ Translocations impliquant la bande 10q24

Le gène TCRD est réarrangé avec le gène « homeobox » HOX11 dans la t (10 ; 14) (q24 ; q11) qui est retrouvée dans 4 à 7% des LAL de l'enfant. Elle est associée à un pronostic favorable. Une translocation alternative, t (7 ; 10) (q35 ; q24), implique aussi le gène HOX11 mais cette fois avec le gène TCRB. Les translocations conduisent à l'hyper expression du gène HOX11. [48]

✓ Translocations (11 ; 14) (p13 ; q11) et (11 ; 14) (p15 ; q11)

La translocation (11 ; 14) (p13 ; q11) représentent 7% des caryotypes anormaux de LAL-T de l'enfant. Le locus TCRA/D est juxtaposé au gène LMO1 ou RBTN1 lorsque le point de cassure est en 11p15 et au gène LMO2 ou RBTN2 lorsque le point de cassure est en 11p13 ; ces deux gènes codent pour des facteurs de transcription possédant un domaine LIM. [48]

✓ Réarrangements impliquant la bande 1p32

Le gène SCL (stem cell ligand)/ TAL1(T-cell acute leukemia) a été identifié grâce au clonage de la translocation (1 ; 14) (p32 ; q11) qui est retrouvée dans 3% des LAL-T. SCL/TAL1 est un facteur de transcription crucial pour l'hématopoïèse normale. Une autre translocation plus rare la t (1 ; 7) (p32 ; q35) implique elle aussi le gène TAL1 et un gène du récepteur T(TCRB) et conduit elle aussi à l'hyper expression de TAL1. Cependant, la cause la plus fréquente d'hyper expression de TAL1 est une délétion interstitielle cryptique retrouvée dans 30% des LAL-T, qui juxtapose TAL1/SCL à la région promotrice d'un gène situé sur la même bande chromosomique, appelé SIL pour « SCL interrupting locus » qui peut être détecté par PCR. [48]

✓ Translocations rares impliquant les gènes du TCR

Des translocations (ou des inversions) récurrentes mais rares impliquant les gènes du TCR ont été décrites. Des gènes apparentés à TAL1-LYL1 et TAL2 sont juxtaposés aux séquences promotrices/enhancer du gène TCRB dans les translocations (7 ; 19) (q35 ; p13) et (7 ; 9) (q35 ; q32) respectivement. Etant donné le petit nombre de cas décrits pour chacune de ces anomalies, il est impossible d'établir le pronostic. [48]

• **Translocations n'impliquant pas les gènes du TCR**

✓ Translocation (10 ; 11) (p12 ; q13)

Cette translocation entraîne la fusion du gène AF10 situé sur le chromosome 10 et du gène CALM situé en 11q13 et l'expression d'un transcrit chimérique CALM-AF10. Elle est retrouvée dans 4% des cas de LAL-T de l'enfant mais l'analyse RT-PCR ou FISH double cette fréquence. [48]

✓ Translocation (5 ; 14) (q35 ; q32)

Un autre gène de la famille de HOX11, HOX11L2 (HOX11-Like 2) situé en 5q35 vient d'être récemment incriminé dans une translocation cryptique, la t (5, 14)

(q35 ; q32) mise en évidence par FISH. Cette translocation est présente dans environ 22% des LAL-T de l'enfant. Elle entraîne l'hyper expression de HOX11L2 probablement en raison de la proximité des régions promotrices du gène CTIP2 situé en 14q32. Le pronostic de cette anomalie est en cours d'évaluation. [48]

h. Autres examens

h.1 Bilan d'extension tumorale

□ Etude du LCR

Le LCR peut être le siège d'une atteinte tumorale au cours des hémopathies malignes, au diagnostic initial ou lors de leur évolution. Au diagnostic de LAL, un envahissement méningé est identifié dans 3 à 5% des cas chez l'enfant, avec une plus grande fréquence au cours des LAL T et des formes hyperleucocytaires. [54]

Elle permet de chercher la présence de cellules blastiques au niveau du LCR, témoignant d'une atteinte neuroméningée de mauvais pronostic. Un nombre supérieur à 5 leucocytes/ μ l et la présence de blastes au niveau du LCR sont le signe d'une localisation méningée. [55]

L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques, dont le dosage de la protéinorachie, et de la glycorachie. La centrifugation permet de sensibiliser la recherche des cellules malignes dans le LCR. [55]

La ponction lombaire est impérative dans tous les cas de LAL, lorsqu'il existe des signes cliniques évocateurs. Il est théoriquement conseillé de l'effectuer après la disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie, pour éliminer la possibilité de contamination du LCR par les cellules leucémiques. [55]

□ Radiographie du thorax

Elle est obligatoire pour rechercher un gros médiastin surtout présent dans les LAL-T. [29]

□ **Echographie abdominal**

Elle cherche un syndrome tumoral abdominal notamment en cas d'appel clinique. [29]

□ **Electrocardiogramme et échographie cardiaque**

Ils doivent être effectués avant l'usage des anthracyclines en raison de leur cardiotoxicité en particulier chez les sujets âgés. [27]

h.2 Bilan de retentissement

□ **Bilan d'hémostase**

La recherche systématiquement d'une coagulopathie de consommation, le plus souvent une CIVD. Ce bilan comporte: Le taux de prothrombine TP, le temps de Quick (TQ), le temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène et la recherche de produits de dégradation de la fibrine D-dimères et les complexes solubles. [13]

□ **Bilan métabolique**

Dans le but de corriger les anomalies métaboliques qui sont particulièrement menaçantes lors de l'initiation du traitement dans le cadre d'un syndrome de lyse tumorale. Il associe :

- une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie, une augmentation de LDH et une hypocalcémie due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes. [42] [56]
- Uricémie et créatinémie : habituelle dans les formes hyperleucocytaires et qui témoigne une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques. [44]

□ **Bilan microbiologique**

En cas de fièvre (>38°C), le malade doit subir des prélèvements selon les symptomatologies cliniques (ECBU, prélèvement de la gorge et de tout foyer infectieux, coproculture si diarrhée). [40]

□ D'autres examens

- Le groupage ABO et Rhésus avec recherche d'anticorps irréguliers (RAI) en vue d'une éventuelle transfusion du malade. [57]
- La sérologie virologique : VIH, VHB, VHC, CMV, VZV avant toute transfusion. [27]

2. Diagnostic différentiel

La leucémie aiguë lymphoblastique peut se chevaucher morphologiquement et immunophénotypiquement avec divers entités bénignes et malignes.

2.1 Les proliférations bénignes

Les expansions de précurseurs bénins de cellules B « hématogones » et des thymocytes normaux peuvent entrer dans le diagnostic différentiel des LAL en raison de leur ressemblance morphologique et immunophénotypique étroite avec leurs homologues néoplasiques.

Les hématogones sont des cellules précurseurs normales que l'on trouve principalement dans la moelle osseuse, mais également un petit nombre dans les sites extramédullaires, tel que le sang périphérique, les ganglions lymphatiques et les amygdales. Elles peuvent augmenter en nombre dans la moelle osseuse de patients de tout âge, mais le plus souvent chez des enfants et des jeunes adultes dans divers conditions réactives ou régénératives. Ceux-ci comprennent les infections virales et la récupération de la moelle après une infection, la chimiothérapie et la greffe de la moelle osseuse. [58]

2.2 Les syndromes mononucléosiques

Les cellules hyperbasophiles des syndromes mononucléosiques ressemblent parfois à des lymphoblastes et la confusion avec une LAL est possible pour un œil peu exercé.

Cependant le monomorphisme cellulaire des lymphoblastes de LAL est bien différent du polymorphisme habituel des réactions mononucléosiques. En cas de doute, l'étude immunophénotypique montre le caractère mûr des cellules réactives et leur polymorphisme immunologique. [56]

2.3 La mononucléose infectieuse

Les grandes cellules mononuclées ne doivent pas être confondues avec des lymphoblastes dans une situation où angine, adénopathie, thrombopénie peuvent égarer le diagnostic. [59]

2.4 La polyarthrite rhumatoïde

L'arthralgie et les douleurs osseuses peuvent imiter une maladie vasculaire au collagène, telle que la polyarthrite rhumatoïde. [60]

2.5 Métastases médullaires de tumeurs à petites cellules

Certaines tumeurs malignes non lymphoïdes peuvent engendrer des tableaux très proches d'une LAL. C'est le cas des localisations médullaires du neuroblastome et du rhabdomyosarcome chez l'enfant, du sarcome d'Ewing et des métastases du cancer bronchique à petites cellules, où la morphologie des cellules malignes peut prêter à confusion avec des lymphoblastes. Dans ce cas, l'étude immunophénotypique permet de reconnaître la nature non hématologique de ces cellules dépourvues des marqueurs lymphoïdes ou myéloïdes. En outre, ces cellules n'ont pas de réarrangements des gènes d'immunoglobulines ou du récepteur T. [56]

2.6 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 systémique 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. [57]

VII. La classification de LAL

La classification des LAL est basée sur une combinaison de critères morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques.

1. Classification cytomorphologique : FAB

La classification franco-américaino-britannique (FAB) distingue trois catégories de LAL, appelées L1, L2 et L3 selon l'aspect morphologique des blastes dans le sang et la moelle osseuse. [56]

Dans la forme L1, les lymphocytes sont de petite taille, ont un noyau arrondi, un cytoplasme réduit et un ou plusieurs nucléolées à peine visibles. Dans la variété L2, la taille des cellules est variable, le cytoplasme plus abondant, les noyaux parfois irréguliers et les nucléoles plus apparents, tandis que la variété L3 est caractérisée par des cellules de grande taille, au cytoplasme abondant, intensément basophile, au noyau arrondi contenant un nucléole bien visible. Les blastes donnent une réaction positive avec la coloration cytochimique par l'acide périodique Schiff (PAS), la terminal déoxynucléotidyl transférase (TdT) mais une réaction négative avec la réaction de la peroxydase et des estérases. [56]

La forme L1 est plutôt l'apanage des jeunes enfants tandis que la forme L2 est celle habituellement observée chez l'adulte. La variété L3 est une entité morphologique, immunologique et génétique bien individualisée dans les classifications les plus récentes. [56]

Tableau 1: la classification cytomorphologique (FAB) de LAL [27]

	L1	L2	L3
Taille cellule	Petite, dispersée, fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Homogène	Variable	Variable
Noyau	Régulier, rond	Irrégulier, encoché	Régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
Rapport N/C	Elevé	Moins élevé	Moyen
Basophilie	Faible	Variable, parfois intense	Très intense
Vacuoles	Présence variable	Présence variable	Présentes et volumineuses

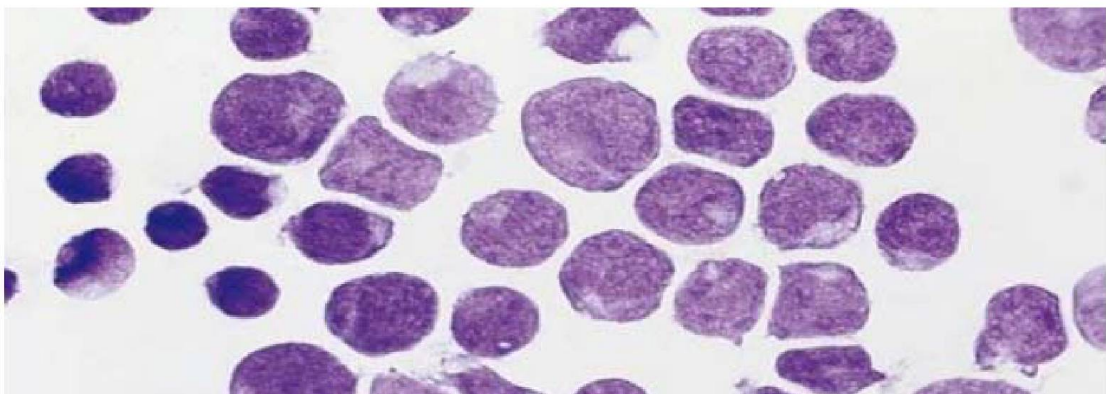


Figure 20: aspect des blastes de type L1 selon la classification FAB [57]

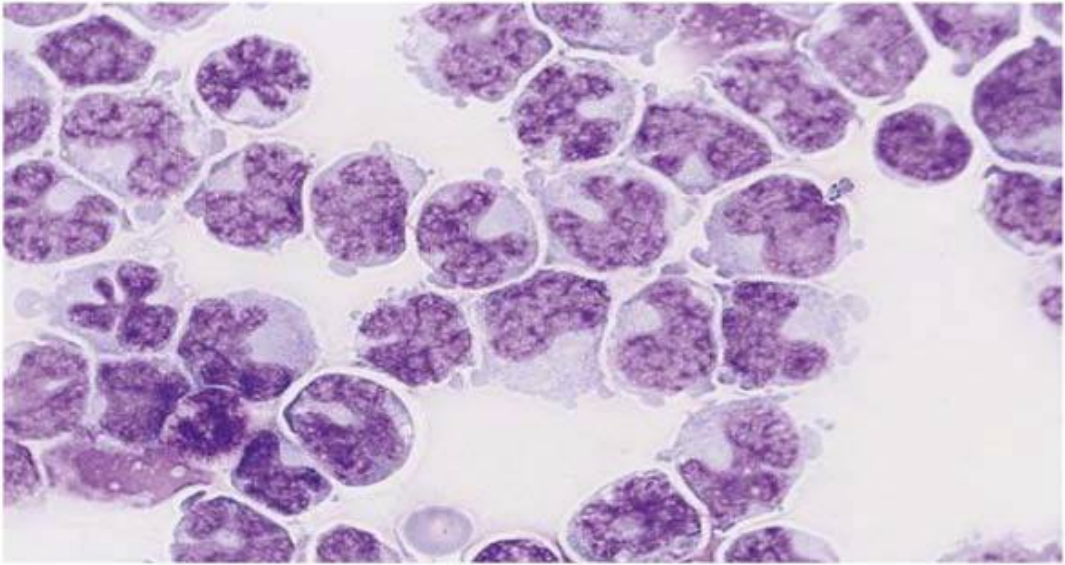


Figure 21: aspect des blastes de type L2 selon la classification FAB [57]

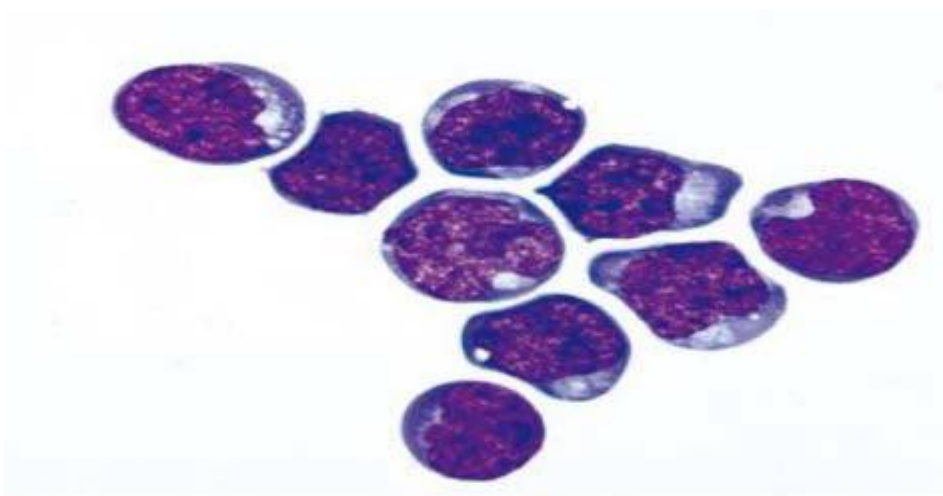


Figure 22: aspect des blastes de type L3 selon la classification FAB [57]

2. Classification EGIL (European Group for Immunophenotyping of Leukemias)

Cette classification établit une distinction entre les leucémies aiguës lymphoblastiques dont les cellules expriment les caractères de précurseurs lymphoïdes B très immatures (cellules Pré-B) et celles qui expriment des caractères de cellule B ou T, moins immatures. Les marqueurs de surface permettent d'établir ces distinctions. [56]

Dans la classification EGIL, on a 4 sous-groupes de LAL-B et 4 sous-groupes de LAL-T :

- La LAL-B peut être subdivisée en quatre groupes en fonction de l'expression des antigènes de différenciation des lymphocytes B (HLA-DR, TdT, CD34, CD19, CD10, CD20 et immunoglobulines cytoplasmiques et de surface). Le stade le plus immature (début de cellules pro-B) est caractérisé par l'expression HLA-DR, TdT, CD34, CD19 et l'absence de CD10. Le deuxième stade de l'antigène LAL commun (CALLA) est caractérisé par l'expression de CD20 et CD10 en plus de tous les marqueurs précédents. Le troisième stade (pré-B) est caractérisé par l'expression de l'immunoglobuline cytoplasmique en plus des marqueurs précédents. La cellule de stade la plus mature est caractérisée par l'expression des marqueurs précédents, avec perte de TdT et de CD34 et par l'expression de l'immunoglobuline de surface (voir tableau 2). [61]

- La LAL-T est en outre subdivisée en quatre groupes sur la base de stades de maturation des thymocytes et d'expression des antigènes. Un immunophénotypage de LAL-T est possible en utilisant un nombre limité d'anticorps monoclonaux pour les antigènes des cellules T (CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) et CD34, CD38 et TdT. Les précurseurs précoces des lymphocytes T expriment CD7, TdT variable et CD34. Les thymocytes immatures expriment CD7, TdT, CD5, CD38, CD2, CD3 cytoplasmique et CD34 variable. Les thymocytes communs expriment CD1a, CD7, TdT, CD5, CD38, CD2, CD4 et CD8. Les thymocytes matures expriment CD7, TdT variable, CD5, CD38, CD2, CD3 et CD4 ou CD8 (voir tableau 3). [61]

Tableau 2: la classification immunologique de la LAL-B [46] [62]

Lignée B				
	cCD79a, CD19, cyt/m CD22	CD10	cIgM	IgS
B-I (pro-B)	+	-	-	-
B-II (commune)	+	+	-	-
B-III (pré-B)	+	+	+	-
B-IV (mûre)	+	+	+	+

Cyt/m CD22 : CD22 intracytoplasmique ou membranaire ; cIgM : immunoglobuline M ; IgS : immunoglobuline de surface (membranaire).

Tableau 3: la classification immunologique de la LAL-T [46] [62]

Lignée T					
	cCD3	CD7	CD2, CD5, CD8	CD1a	sCD3/CD1a-
T-I (pro-T)	+	+	-	-	-
T-II (pré-T)	+	+	+	-	-
T-III (corticale)	+	+	+	+	-
T-IV (mûre)	+	+	+	+	+

cCD3 : CD3 intracytoplasmique ; sCD3 : CD3 de surface

- Quant 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 4). [63]

Tableau 4: score d'identification de la lignée en cause [63]

	lignée B	lignée T
2 points	CD79, CD22	CD3, TCR
1 point	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10
0 point	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a

- 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 < à 2 dans les autres lignées sinon il s'agit d'un biphénotypisme cellulaire. [63]

3. Classification de l'OMS

Le but de la nouvelle classification des leucémies aiguës proposé par l'OMS est d'intégrer aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications des groupes FAB et EGIL, des données génétiques et cliniques. [64]

3.1 Classification de l'OMS 2001 [64]

a. Classification de LAL sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes

❖ LAL-B avec t (9 ; 22) (q34 ; q11)

- Cette translocation 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.
- Il s'agit le plus souvent de LAL B-II, parfois B-III ou plus rarement B-I, ils sont fréquemment associées à un marqueur myéloïde (B My+).
- Cette forme est rare chez l'enfant (3-4%).

❖ LAL-B avec t (4 ; 11) (q21 ; q23)

- Cette translocation résulte de la fusion du gène MLL sur le bras long du chromosome 11 et du gène AF4 sur le bras long du chromosome 4.
- Il s'agit le plus souvent de LAL B-I.
- Chez l'enfant, sa fréquence est estimée à 2-3%, mais il constitue 60% des LAL B de l'enfant moins de 1 an.

❖ LAL-B avec t (12 ; 21) (p13 ; q22)

- Cette translocation 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 par la cytogénétique conventionnelle mais par les techniques d'analyse moléculaire.
- Il s'agit le plus souvent d'une LAL B-II.
- Cette forme très fréquente chez l'enfant, concerne 16 à 29% de LAL-B.

❖ LAL-B avec t (1 ; 19) (q23 ; p13)

- Cette translocation 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.
- Elle est mise en évidence dans 25% des LAL B- III et représente 6% des cas de LAL B chez l'enfant.

❖ LAL avec hyperdiploïdie >50 chromosomes

- Entre 51 et 65 chromosomes. Il s'agit le plus souvent le LAL B.
- Leur fréquence chez l'enfant est estimée à 20 à 25% des LAL.

❖ LAL à cellules de Burkitt

- La morphologie des blastes et leur nature lymphoïde mature constituent, dans de nombreux cas, des arguments forts en faveur du diagnostic.

- Dans tous les cas le diagnostic est affirmée par la mise en évidence de la t (8 ; 14) (q24 ; q32) ou ses variantes t (2 ; 8) ou t (8 ; 22).

b. LAL avec anomalies génétiques non significatives

- D'autres anomalies cytogénétiques sont mises en évidence dans les LAL B, mais elles ne sont pas associées à des entités particulières.

- Au sein des LAL T, on identifie dans environ 1/3 des cas, des translocations résultant de la fusion de gènes codant pour les récepteurs des cellules T à l'antigène (chromosome 14 ou chromosome 7) avec différents gènes partenaires.

- Ces translocations n'étant pas corrélées à un profil immunophénotypique ou à un tableau clinique particulier, il n'est pas possible actuellement de dégager d'entités précises au sein des LAL T.

- Il existe en outre des LAL B ou T pour lesquelles aucune anomalie génétique n'est actuellement détectée.

3.2 Classification de l'OMS 2008 [36]

Les LAL sont classées par l'OMS selon leur nature B ou T définie par l'immunophénotypage et en tenant compte, pour les LAL B, d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes. Parmi ces anomalies, une des plus informatives est présente d'un transcrit BCR-ABL, plus fréquemment observé chez l'adulte que chez l'enfant, qui relève d'une thérapie ciblée.

❖ **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B (sans autre précision).**

❖ **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétique récurrentes.**

- T (9 ; 22) (q34 ; q11.2).
- T (v ; 11q23) ; réarrangement MLL.

- T (12 ; 21) (p13 ; q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1).
- Avec hyperdiploïdie.
- Avec hypodiploïdie (LAL hypodiploïdie).
- T (5 ; 14) (q31 ; q32) ; IL3-IGH.
- T (1 ; 19) (q23 ; p13.3) ; E2A-PBX1.

❖ **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique T.**

3.3 Classification de l'OMS 2016 [62]

❖ **LAL de type B avec anomalies génétiques récurrentes**

- LAL-B avec t (9 ; 22) (q34.1 ; q11.2) ; BCR-ABL1.
- LAL-B avec (v ; 11q23.3) ; réarrangement de KMT2A.
- LAL-B avec t (12 ; 21) (p13.2 ; q22.1) ; ETV6-RUV1.
- LAL-B avec hyperdiploïdie.
- LAL-B avec hypodiploïdie.
- LAL-B avec t (5 ; 14) (q31.1 ; q32.3) ; IL3-IGH.
- LAL-B avec t (1 ; 19) (q23 ; p13.3) ; TCF3-PBX1.
- Entité provisoire : LAL-B de type BCR-ABL1-like.
- Entité provisoire : LAL-B avec Iamp21.

❖ **LAL de type B sans spécification particulière.**

❖ **LAL de type T**

- Entité provisoire : LAL à précurseurs T précoces (early T-cell precursor, ETP)

VIII. Les facteurs pronostiques

L'identification de facteurs pronostiques est essentielle pour adapter le traitement, le diminuer dans les formes les plus favorables et ainsi réduire le risque potentiel de séquelles, ou l'augmenter dans les cas les plus graves. Ces facteurs pronostiques diffèrent d'une étude à l'autre, le principal élément pronostic étant le traitement reçu ; l'intensification des traitements durant ces dernières années a ainsi gommé de nombreux facteurs. Le suivi à long terme devient très important, car certains éléments du traitement peuvent allonger la survie sans pour autant augmenter le taux de guérison. [5]

Plusieurs facteurs persistent dans les différents essais thérapeutiques publiés, liés au patient, à la maladie ou au traitement. [5]

1. Facteurs liés au patient

a. Age

L'âge au diagnostic est un critère retrouvé dans toutes les études avec un bon pronostic pour les enfants de 1 à 9 ans.

Les enfants de moins d'un an ont un pronostic très péjoratif, surtout en cas d'anomalies chromosomiques de la région 11q23 (gène MLL), très fréquentes durant la première année de vie, et de mauvaise réponse à la corticothérapie initiale. Les lymphoblastes de ces enfants sont le plus souvent très immatures (CD10 négatifs) et expriment volontiers des antigènes myéloïdes. Le pourcentage de rémissions complètes après traitement d'induction est plus faible que dans les autres tranches d'âge, de l'ordre de 80%, et le nombre de rechutes est plus important, si bien que la survie sans événement à 5 ans est toujours inférieure à 50%. [65]

Les adolescents ont classiquement un pronostic plus défavorable que les jeunes enfants, mais les résultats se sont améliorés avec l'utilisation des traitements plus intensifs. L'usage de protocoles pédiatriques chez les adolescents semble plus efficace que celui des protocoles de LAL de l'adulte. [5]

b. Le sexe

Le sexe masculin a longtemps été considéré comme le plus mauvais pronostic, mais ceci n'est plus retrouvé dans toutes les études. [5]

2. Facteurs nutritionnelles et ethniques

Le risque de rechute de LAL est plus élevé en cas de malnutrition, en raison d'une plus fréquente diminution des doses du traitement d'entretien, de la modification du métabolisme des drogues et d'une moins bonne compliance au traitement dans les milieux défavorisés. [5]

L'évolution plus défavorable des LAL de l'enfant noir a été constatée dans diverses études, mais ne semble plus être notée dans les études les plus récentes. [5]

3. Facteurs liées à la maladie

a. Masse tumorale

La leucocytose au diagnostic est dans toutes les études un facteur pronostique indépendant et a l'avantage d'être clairement déterminée.

L'hyperleucocytose initiale $> 100 \times 10^9/l$ est toujours considérée comme péjorative. Inversement, une leucocytose $< 10 \times 10^9/l$ est favorable. Le problème est de fixer la barre de risque, la relation entre la leucocytose et le risque de rechute étant linéaire.

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

- Un groupe de risque standard pour les enfants de 1 à 9 ans et présentent des leucocytes $< 50 \times 10^9/l$.
- Et un groupe de risque élevé pour les enfants âgés de 10 ans ou plus et ayant une leucocytose $> 50 \times 10^9/l$.

L'hépatomégalie et la splénomégalie sont souvent corrélées à la leucocytose et la masse tumorale globale, et n'apportent pas d'élément pronostique nouveau par rapport à la leucocytose. Néanmoins ces facteurs cliniques sont insuffisants, plus adaptés aux LAL de la lignée B que de la lignée T, et le pronostic est dépendant des caractéristiques biologiques des cellules leucémiques et de la réponse au traitement.

b. L'immunophénotypage

Les données de l'immunophénotypage sont moins nettes sur le plan pronostic et très dépendantes du traitement reçu ; l'évolution plus favorable des LAL « communes » (CD10+) est liée à un âge et une leucocytose « favorables », selon les critères précédemment décrits. Les formes B immatures sont plus péjoratives, mais touchent volontiers des nourrissons avec des remaniements du gène MLL. Les leucémies B de type Burkitt, souvent B matures (B IV), et qui présentent par ailleurs un aspect cytologique caractéristique et des anomalies cytogénétiques récurrentes « translocations t (8 ; 14), t (2 ; 8) ou t (8 ; 22) » sont traitées selon un protocole différent (leucémies et lymphomes de Burkitt) et l'individualisation de ces formes en a transformé le pronostic.

L'immunophénotypage ne semble donc pas prépondérant dans la définition du facteur de risque. Les LAL T, classiquement plus péjoratives, ont un pronostic identique à celui des LAL développées aux dépens des précurseurs B dans les études les plus récentes, les patients étant cependant traités dans le groupe de risque élevé. Les LAL-T surviennent plus volontiers chez des enfants plus âgés et sont plus souvent hyperleucocytaires ; ainsi les critères pronostiques habituellement retenus dans les LAL sont différents dans lignées T et B. [5]

c. Cytogénétique

Les anomalies caryotypiques de la population blastique ont une valeur pronostique certaine avec notamment mauvais pronostic de l'hypodiploïdie profonde,

des formes avec translocations t (9 ; 22) ou t (4 ; 11), et au contraire pronostic très favorable des formes avec hyperdiploïdie > 50 chromosomes. Ces formes présentant une hyperdiploïdie sont très sensibles aux antimétabolites. 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.

Tableau 5: les translocations récurrentes observées dans les LAL et leurs pronostics [51]

Translocations	Produits de fusion	Pronostic	Fréquence chez l'enfant
LAL-B			
t (9; 22) (q34; q11)	BCR/ABL	D	5-8%
t (1; 19) (q23; p13)	E2A-PBX1	D-> F	5-8%
t (4; 11) (q21; q23)	MLL-AF4	D	3-5% (jusqu'à 50%)
11q23 anomalies	MLL-n molécules		5-6%
t (12; 21) (p13;q22)	TEL-AML1	F	30%
Total			40-45%
LAL-T			
Délétion Tal1	SIL-TAL1	N	10-25%
t (8;14) (q24; q11)	c-myc-TCRA/D	N	5-10%
t (11; 14) (p15; q11)	LMO1-TCRD	N	5-10%
t (11; 14) (p13; q11)	LMO2-TCRD	N	5-10%
t (1; 14) (p33; q11)	TAL1-TCRD	N	5-10%
T (1; 7) (p34; q34)	LCK-TCRB	N	5-10%
t (10; 14) (q24; q11)	HOX11-TCRD	F	5-10%
Total			25-30%

4. Facteurs thérapeutiques

Le traitement est le principal facteur pronostic. La réponse initiale au traitement, qu'il s'agisse d'une corticothérapie associée à une injection intrathécale de méthotrexate ou d'une polychimiothérapie, est analysée différemment selon les études, mais la rapidité de la décroissance de blastose, appréciée dans le sang (J8) ou la moelle osseuse (J7, J15, J20) est pour tous un des facteurs essentiels. L'évaluation de la maladie résiduelle après traitement d'induction est importante pour l'évaluation du pronostic de LAL.

D'autres facteurs, notamment pharmacologiques (pharmacocinétique et données de la pharmacogénétique) pourraient avoir également un intérêt pronostique. Certains auteurs ont proposés une adaptation individuelle des doses de chimiothérapie en fonction des caractéristiques d'élimination de ces drogues, mais l'intérêt pratique d'une telle démarche reste à démontrer. L'étude du polymorphisme génétique des enzymes intervenant dans le métabolisme des drogues, leur transport ou leur cible d'action est importante pour améliorer l'efficacité des traitements mais aussi éviter leur toxicité. Par exemple, un déficit en thiopurine méthyltransférase peut entraîner une toxicité hématologique sévère avec l'utilisation des purines.

Tableau 6: les principaux facteurs pronostiques des LAL [5]

Les facteurs favorables	Les facteurs défavorables
âge entre 1-9 an	âge < 1an
Leucocytes < 10 G/l	Leucocytes >100 G/l
Hyperdiploïdie	Hypodiploïdie
Index ADN > 1.16	Translocations t (2; 2) ou t (4; 11)
Bonne réponse aux corticoïdes	Mauvaise réponse à la préphase
	Non rémission à l'issue de l'induction
Maladie résiduelle négative après induction	Maladie résiduelle positive après induction

IX. Traitement des LAL

Le traitement de LAL pédiatriques est l'un des grands succès de la thérapie anticancéreuse moderne, avec un taux de survie >80% dans de nombreuses séries. [66]

L'initiation d'un traitement pour un patient atteint de LAL est une urgence thérapeutique, qui doit être insaturée en milieu spécialisé, l'initiation du traitement nécessitant une surveillance clinique et biologique cruciale tout en contrôlant les éventuelles perturbations métaboliques (syndrome de lyse), les troubles de l'hémostase, ou les troubles liés à la leucostase en cas d'hyperleucocytose majeure. [4] [67]

Le traitement de LAL de l'enfant est actuellement systématiquement adapté aux éléments de pronostic initiaux. Dans les LAL de l'enfant, les éléments de mauvais pronostic identifiés sont le chiffre des leucocytes, le caractère tumoral, l'existence des translocations chromosomiques, l'âge > à 10 ans. Les éléments de bon pronostic sont l'âge autour de 4 ans, le sexe féminin, l'existence d'une hyperdiploïdie chromosomique. En fonction de ces différents éléments, les LAL alors souvent classées en catégories pronostiques : risque standard, risque élevé, risque très élevé, et l'agressivité du traitement adaptée au niveau de ce risque. L'objectif est globalement de ne pas surtraiter les formes de risque standard et d'améliorer les résultats des formes à haut risque. [41]

1. Les moyens thérapeutiques

On dispose de traitements très variés notamment la chimiothérapie, la radiothérapie, la greffe de la moelle osseuse et les traitements adjuvants.

a. La chimiothérapie

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

- * D'obtenir une rémission complète :
 - Disparition du syndrome tumorale

- Hémogramme normale
 - Moins de 5% de blastes médullaires
- * D'obtenir une guérison. [57]

a.1 Les molécules utilisées en chimiothérapie : mécanisme d'action et effets indésirables

□ Vincristine

- **Mécanisme d'action :** le sulfate de vincristine est un extrait de la pervenche de Madagascar. C'est un alcaloïde qui agit en étant un poison du fuseau mitotique, en se liant à la tubuline et en bloquant les cellules en métaphases.

- **Les effets indésirables :** les principaux effets indésirables sont des céphalées, des vertiges, des troubles digestifs, des mucites et une alopecie. [37]

□ Méthotrexate

- **Mécanisme d'action :** l'acide -4-amino-10-méthylfolique. C'est un antimétabolite et cytostatique. Il agit en inhibant une enzyme la dihydrofolate réductase qui a un rôle dans le métabolisme de l'acide folique. Il s'administre par voie orale, intraveineuse, intrathécale ou intramusculaire.

- **Les effets indésirables :** il présente de nombreux effets indésirables, notamment une aplasie, des mucites, des nausées et vomissements. [37]

□ 6-mercaptopurine

- **Mécanisme d'action :** c'est une prodrogue inactive, qui agit comme antagoniste de la purine, mais nécessite une absorption cellulaire et un anabolisme intracellulaire en nucléotides thioguanines pour développer une cytotoxicité. Les métabolites de la 6-mercaptopurine inhibent la synthèse de *novo* de la purine et les interconversions entre les nucléotides puriques. Les nucléotides thioguanidiques sont également incorporés dans les acides nucléiques, ce qui contribue aux effets cytotoxiques du principe actif. [68]

- **Les effets indésirables** : le principal effet indésirable est une dépression de la moelle osseuse, entraînant une leucopénie et une thrombocytopénie. [69]

□ Cyclophosphamide

- **Mécanisme d'action** : c'est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes à l'azote agissant après transformation dans l'organisme. Il agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Cette action entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrinés ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. [70]

- **Les effets indésirables** :- une diminution transitoire des globules blancs, maximale en 7^{ème} et 14^{ème} jours après la perfusion et spontanément réversible vers le 21^{ème} jour. Cette baisse majorant les risques d'infection.

-des nausées, vomissements, stomatite et des saignements urinaires. [71]

□ Cytarabine

- **Mécanisme d'action** : c'est un antimétabolite qui agit sur la phase S du cycle cellulaire. Cette molécule entraîne une aplasie médullaire profonde pendant 15 à 20 jours et c'est pourquoi cette molécule doit être dans un milieu spécialisé. [37]

- **Les effets indésirables** : une atteinte du SNC, une atteinte de la cornée, des troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie), un rash cutané peut également être retrouvé. [37]

□ Asparaginase

- **Mécanisme d'action** : c'est une enzyme protéique extraite à partir de culture bactérienne de la souche Escherichia Coli. Cette enzyme détruit un acide aminé

essentiel aux cellules leucémiques, l'asparagine grâce à une hydrolyse. Les cellules leucémiques ne pouvant pas synthétiser cet acide aminé alors sont détruites par inhibition de leur synthèse protéique. [37]

- **Les effets indésirables :** les principaux effets indésirables sont les réactions allergiques liées à une hypersensibilité qui peuvent aller de la simple urticaire au choc anaphylactique. D'autres effets indésirables sont rapportés notamment des troubles de la coagulation avec des complications hémorragiques, des troubles hépatiques et des troubles digestifs avec nausées et vomissements. [37]

□ **Daunorubicine**

- **Mécanisme d'action :** elle est issue de la fermentation bactérienne de souche *Streptomyces*, il s'agit d'un agent anticancéreux de la classe des anthracyclines. C'est un agent intercalant qui bloque la réplication de l'ADN. [37]

- **Les effets indésirables :** cette molécule a une toxicité cardiaque et hématologique importante. [37]

□ **Doxorubicine**

- **Mécanisme d'action :** c'est un antibiotique cytotoxique anthracyclinique obtenu à partir de *Streptomyces peucetius var. caesius*. Elle peut exercer ses effets anticancéreux et toxiques selon plusieurs mécanismes, dont l'inhibition de la topoisomérase, l'intercalation avec les polymérase de l'ADN et de l'ARN, la formation des radicaux libres et la fixation sur les membranes. Le mécanisme d'action exact de l'activité antitumorale de la doxorubicine n'est pas connu. [72]

- **Les effets indésirables :** les effets indésirables les plus fréquents sont : une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une anorexie, une inflammation des muqueuses/stomatite, des infections, diarrhée, nausées et vomissements. [73]

□ Prednisone et dexaméthasone

- **Mécanisme d'action :** c'est un corticoïde synthétique utilisé pour son effet anti-inflammatoire. A forte dose, il diminue la réponse immunitaire. [74]

- **Les effets indésirables :** une apparition des bleus, une élévation de tension artérielle, une rétention d'eau et de sel pouvant entraîner une insuffisance cardiaque, le syndrome de Cushing, une fragilité osseuse, troubles de l'humeur et du sommeil. [75]

b. La radiothérapie

Le rôle de la radiothérapie dans le traitement de LAL pédiatrique a diminué ces dernières années. L'amélioration de l'efficacité de l'administration de chimiothérapie et une compréhension plus claire des facteurs pronostiques ont été responsables de cette évolution. Cependant, la radiothérapie reste une modalité importante dans les LAL dans des situations spécifiques. Il s'agit notamment de l'irradiation prophylactique du SNC chez les patients atteints de LAL à haut risque, de l'irradiation chez les enfants qui ont une atteinte neuroméningée au moment du diagnostic ou en cas de rechute, de l'irradiation des testicules en cas de rechute testiculaire et l'irradiation totale du corps chez certains patients pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée. [76]

c. Greffe de cellules souches

C.1 L'allogreffe de CSH

L'allogreffe de CSH consiste à recourir à un greffon de CSH en provenance d'un donneur sain. La greffe à partir d'un donneur est une médecine de remplacement d'un organe malade par un organe sain. Dans l'allogreffe de CSH, s'y ajoute une dimension d'immunothérapie puisque, en outre le remplacement de l'hématopoïèse défectueuse, le greffon va apporter un système immunitaire susceptible d'interagir avec l'organisme du patient greffé. On parle alors de l'effet greffon contre la leucémie, voire d'effet greffon contre la tumeur. Comme pour les autres modalités thérapeutiques, cet effet positif recherché peut être s'accompagner d'un effet délétère appelée maladie du greffon contre l'hôte(ou GVH pour Graft versus Host).

Une greffe allo génique doit être définie par :

- Le type de donneur utilisé : apparenté issu sur la fratrie, apparenté autre que frère ou sœur, non apparenté ;
- Le degré de compatibilité HLA (Human Leucocyte Antigen) entre le donneur et le receveur ;
- Le type de cellules souches utilisées : médullaires ou cellules souches placentaires ;
- La richesse cellulaire en cellules nucléées totales, cellules CD3+ et éventuellement cellules CD3+ par Kilogramme de poids corporel du receveur ;
- L'intensité du conditionnement utilisé : myéloablatif, de toxicité réduite, d'intensité réduite, non myéloablatif. [77]

Environ 300 allogreffes sont réalisées annuellement en France chez des patients de moins de 18 ans. [77]

Les hémopathies malignes aiguës doivent avoir été contrôlées par la chimiothérapie conventionnelle avant d'être éligibles à l'allogreffe. Ce contrôle est défini par l'obtention d'une rémission complète cytologique (RC) associée à une maladie résiduelle basse ($< 10^{-3}$). Moins de 10% des cas de LAL en RC1 doivent être allogreffés pendant que la quasi-totalité des patients atteints de LAL en RC2 doivent recevoir ce traitement. [77]

C.2 L'autogreffe de CSH

Le greffon autologue, contrairement au greffon allogénique, n'est pas un traitement en soi mais le support hématopoïétique qui permet d'administrer des doses plus importantes de chimiothérapie que celles habituellement utilisées pour la chimiothérapie dite « conventionnelle ». [77]

d. Les traitements adjuvants [78]

Ils sont utilisés d'une part dans le traitement (préventif ou curatif) de la pathologie iatrogène liée à la chimiothérapie anticancéreuse, d'autres parts pour améliorer le confort du malade.

Les traitements adjuvants utilisés sont :

- **Les antalgiques** : ils peuvent être utilisés en fonction de l'intensité de la douleur ;
- **Les produits sanguins** : il s'agit des concentrés globulaires ou plaquettaires en cas d'anémie ou de thrombopénie sévère ;
- **Les antibiotiques à larges spectres** : utilisés dans le traitement préventif ou curatif des infections dues à la leucopénie sévère (avec ou sans fièvre) ;
- **Les antiémétiques** : les benzodiazépines, les antihistaminiques anticholinergiques et les neuroleptiques sont utilisés seuls ou en association en fonction de la sévérité des vomissements ;
- **Les anti-diarrhéiques** : ils sont utilisés en association avec une hyperhydratation ;
- **Les solutés** : ils sont utilisés dans le cadre de l'hyperhydratation alcaline à visée préventive ou curative du syndrome de lyse tumorale ;
- **Les nutriments** : une prise de voie veineuse mise en place, permet de mettre en route une alimentation parentérale précoce ;
- **La prévention et le traitement des troubles métaboliques**, en particulier rénaux dans les formes hyperleucocytaires lors du début du traitement cytoréducteur, par hyper diurèse, alcalinisation des urines et l'allopurinol.

2. Les différentes phases de chimiothérapie

La chimiothérapie est débutée par une préphase de corticoïdes à forte dose durant 8 à 10 jours. Cette préphase sert à déterminer si la LAL est cortico-sensible ou non. Si la LAL répond à l'administration de corticoïde (c'est-à-dire s'il y a une réduction significative des blastes) alors le pronostic sera favorable. Dans le contraire, si aucune réduction des cellules blastiques n'est observée suite à l'administration de corticoïde le pronostic sera plus réservé et la chimiothérapie sera plus intensive.

Les schémas thérapeutiques standards de chimiothérapie se déroulent en quatre phases thérapeutiques : induction, traitement préventif du SNC, intensification ou consolidation et entretien.

a. Induction

Elle dure de 4 à 6 semaines visant à éradiquer les cellules leucémiques et rétablir l'hématopoïèse normale. La phase d'induction comprend généralement l'administration d'un glucocorticoïde (Prednisone ou dexaméthasone), de la vincristine et d'au moins un troisième médicament (Asparginase et anthracyclines ou les deux). [79]

Un schéma d'induction en trois médicaments semble suffisant pour la plupart des cas à faible risque, à condition qu'ils suivent un traitement post-émission intensif. L'avantage, pour la survie à long terme, de l'utilisation de quatre médicaments ou plus pendant induction est largement accepté chez les patients à risque élevé mais moins net chez les patients à risque faible. [79]

Avec cette approche 98% à 99% des patients peuvent atteindre une rémission, définie par moins 5% de blastes dans la moelle osseuse et par le retour de la numération des neutrophiles et de plaquettes à des niveaux proches de normale. [79]

b. Traitement préventif du SNC

Le SNC peut servir comme un site sanctuaire pour les blastes, car les médicaments chimio thérapeutiques standards administrés sont incapables de traverser la barrière hémato-encéphalique.[66] La prévention de l'atteinte neuroméningée est l'un des éléments majeurs dans les traitements réussis. L'approche de la prophylaxie du SNC à évoluer au fil des décennies depuis qu'elle été intégrée pour la première fois à la thérapie de LAL dans les années 1970. L'irradiation craniospinale et l'irradiation crânienne associée au méthotrexate intrathécale ont réduit le taux de récurrence dans le SNC de 50% à moins de 10%. [76]

Pour éviter la myélosuppression et ses effets sur la croissance de la colonne vertébrale, le méthotrexate a été substitué à l'irradiation de la colonne vertébrale dans le cadre de traitement préventif standard du SNC. Cette thérapie intrathécale elle a été prouvée qu'elle permettait de prévenir les rechutes neuroméningées chez les patients présentant une maladie à risque standard et d'éviter les séquelles neurocognitives et les tumeurs secondaires pouvant résulter de l'irradiation. La chimiothérapie intrathécale, associée à une thérapie systémique intensive, a également permis une prévention adéquate du SNC chez certains enfants présentant des caractéristiques de risque élevé. [76]

c. Intensification ou consolidation

Après induction cette phase du traitement est conçue pour éradiquer les cellules leucémiques résistantes aux médicaments et peut varier considérablement selon les différents groupes à risque. Les médicaments utilisés dans cette phase sont le méthotrexate, 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide et la cytarabine. Chez certains patients présentant des caractéristiques de risque très élevé, tels que ceux impliquant un échec de l'induction ou une hypodiploïdie grave, l'utilisation d'une greffe allogénique de CSH en première rémission complète est recommander entant que traitement de consolidation.

e. Entretien

A la fin de l'induction et de la consolidation, les patients reçoivent une phase d'entretien de 2 ans à 2.5 ans consistant en une chimiothérapie de faible intensité conçue pour éliminer toute charge de cellules leucémiques résiduelles. Le méthotrexate hebdomadaire à faible dose et le mercaptopurine par voie orale quotidienne forme l'épine dorsale de la plupart des régimes continus. [76]

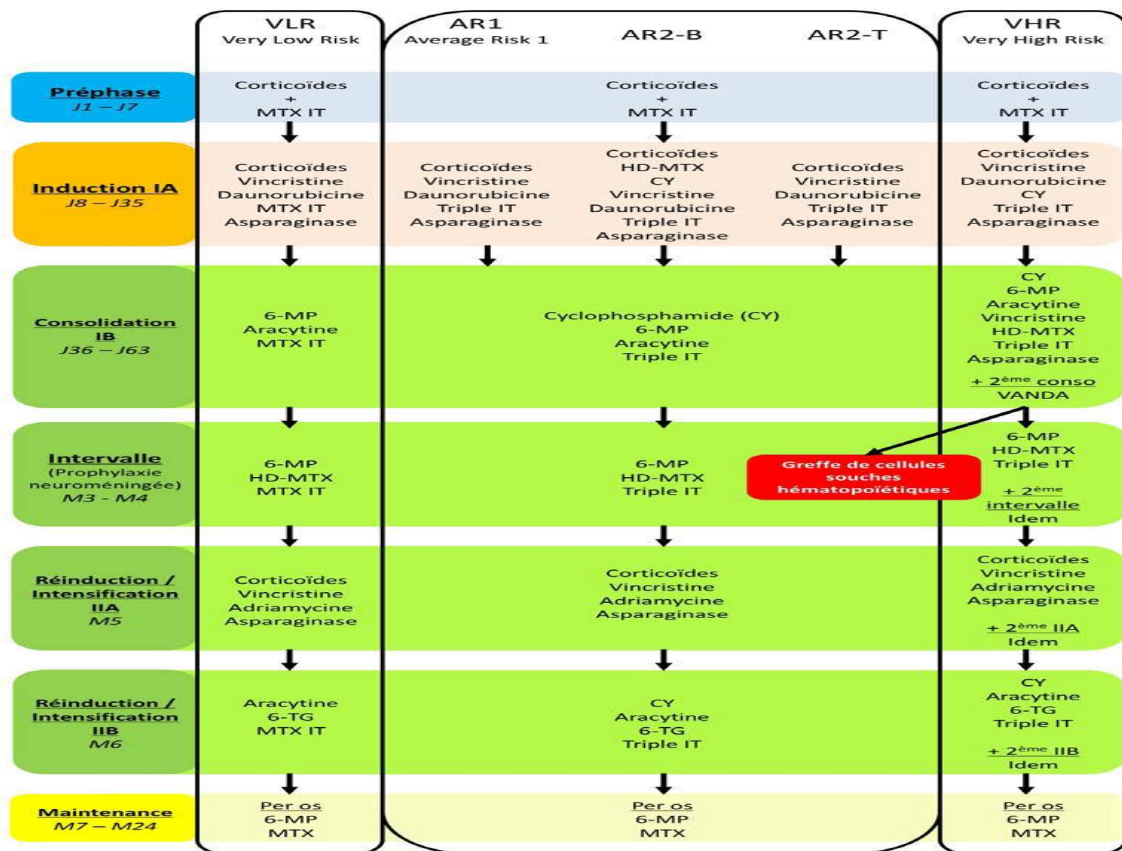


Figure 23: schéma de traitement de LAL selon l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [80]

3. Nouvelles approches thérapeutiques

3.1 Nouvelles molécules de chimiothérapie

□ La clofarabine

Il s'agit d'un analogue des purines qui a montré une efficacité intéressante chez l'enfant en monothérapie. Sa toxicité est essentiellement hépatique. Cependant, chez l'adulte, les résultats sont moins bons. In vitro, il a montré une action synergique avec cytarabine et clofarabine, qui n'a pu être mise en évidence in vivo. [4]

□ La nélarabine

C'est analogue des nucléosides métabolisé par la purine nucléoside phosphorylase, une enzyme présente dans la lignée T, et il est donc un traitement de rattrapage réservé aux LAL T réfractaires. La nélarabine est métabolisée par l'enzyme et s'accumule dans la cellule causant sa mort. Plusieurs études ont montré des taux de rémission, en utilisant la nélarabine en monothérapie, comparables à ceux obtenus avec des schémas de polychimiothérapie. La toxicité est essentiellement hématologique et neurologique. [4]

3.2 Les thérapies ciblées

□ Les inhibiteurs de mTOR

La protéine *mammalian target of rapamycin* (mTOR) est une sérine/ thréonine kinase ubiquitaire intracellulaire qui joue un rôle clé dans la croissance, la survie et le métabolisme cellulaire. La voie de signalisation mTOR est dérégulée dans de nombreuses hémopathies malignes et constitue donc une cible antitumorale intéressante. Ainsi, l'inhibition de mTOR par la rapamycine (sirolimus) ou ses dérivés représentent des traitements prometteurs, seul ou en combinaison pour cibler d'autres voies et empêcher la survenue de résistance. [81]

Il existe par ailleurs quelques données dans les LAL notamment sur des associations médicamenteuses. Le temsirolimus augmenterait la sensibilité des cellules blastiques au méthotrexate et on observe une réduction du taux du cycline D1 dans ces mêmes cellules. De plus, la rapamycine pourrait restaurer la sensibilité aux corticoïdes chez les patients porteurs de LAL cortico-résistantes. Dans un essai randomisé de phase III, le Children's Oncology Group évalue l'ajout de la rapamycine dans la prophylaxie de la GVH lors d'une allogreffe de CSH chez les patients porteurs de LAL en rechute. Les résultats sont en cours mais l'utilisation des propriétés immunosuppressives de la rapamycine ainsi que son activité directe anti leucémique augmenterait la survie sans maladie. [81]

□ **Les anticorps monoclonaux**

● **L'épratuzumab**

Le CD22 est une glycoprotéine membranaire, de la superfamille des Ig, présent à la surface des lymphocytes B et sur près de 93% des lymphoblastes. Cette protéine a un rôle dans la prolifération et la migration ligand-dépendante de lymphocytes B. L'épratuzumab est un anticorps monoclonal humanisé ayant une cible le CD22, il est internalisé après sa fixation et agit en modifiant l'activation cellulaire et via l'ADCC (antibody-dependant-cell-mediated cytotoxicity). [4]

● **Le blinatumomab**

Le CD19 est un marqueur pérenne au cours de processus de différenciation de lymphocytes B, qui est également exprimé sur les cellules leucémiques. Le blinatumomab est un anticorps bi-spécifique activateur de lymphocytes T, ciblant le CD19 et le CD13. La fixation du CD19 est nécessaire pour l'activation T, ce qui permet d'avoir une activité lytique spécifique. [4]

□ Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

L'imatinib est le chef de file de la classe des ITK qui comporte aujourd'hui cinq molécules. Il s'agit de mimétiques de ATP qui se fixe à la tyrosine kinase soluble BCR-ABL au niveau cellulaire in vitro et in vivo. L'imatinib inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que des cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou LAL Ph+. [82] [83]

4. Les Car-T cells

A la croisée de la thérapie cellulaire, de la thérapie génique et l'immunothérapie se trouvent les Car-T cells. Ce nouvel outil thérapeutique s'inscrit dans une approche consistant à manipuler le système immunitaire du patient pour détruire les cellules tumorales. Il y a vingt ans, le premier essai clinique testant les Car-T cells était initié. Le bénéfice thérapeutique de cette procédure n'a cependant été médiatisé qu'après la guérison d'Emily Whithead, jeune fille atteinte d'une LAL réfractaire, qui a été l'une des premières patientes à bénéficier des Car-T cells. Emily est aujourd'hui en rémission de son hémopathie depuis plus de six ans. [84]

C'est un exemple de traitement personnalisé de cancer puisqu'il est développé à partir des lymphocytes T du sang de chaque patient. Car-T est une sorte de technique d'ingénierie des cellules T. Isolés du sang du patient les lymphocytes T sont génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique capable de reconnaître un antigène de surface présent sur les cellules tumorales, indépendamment du CMH. La liaison Car/ antigène de surface tumorale entraîne une cascade de signalisation aboutissant à une réaction immunitaire T classique via, entre autres, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et la destruction des cellules tumorales par apoptose suite à la libération de granules cytolytiques, voie naturellement mise en œuvre dans la défense anti tumorale. [84] [85]

Le Kymriah un traitement développé par le laboratoire Novartis, qui a été approuvé par la FDA, il a permis d'obtenir une rémission d'au moins un an (au moment de l'annonce le 1^{er} Septembre 2017) chez 83% des enfants porteurs d'une LAL réfractaire. [85]

Le traitement n'est pas sans effets secondaires, telle une hyperthermie qui, selon les cliniciens américains, est un signe positif, car c'est le témoin d'une entrée en action du traitement. On peut noter aussi une chute de pression artérielle, conséquence de ce qu'on nomme orage/choc cytokinique, qui peut nécessiter la prise en charge en unités de soins intensifs. La libération incontrôlée de cytokines est une des conséquences de la réaction immunitaire due au traitement. [85]

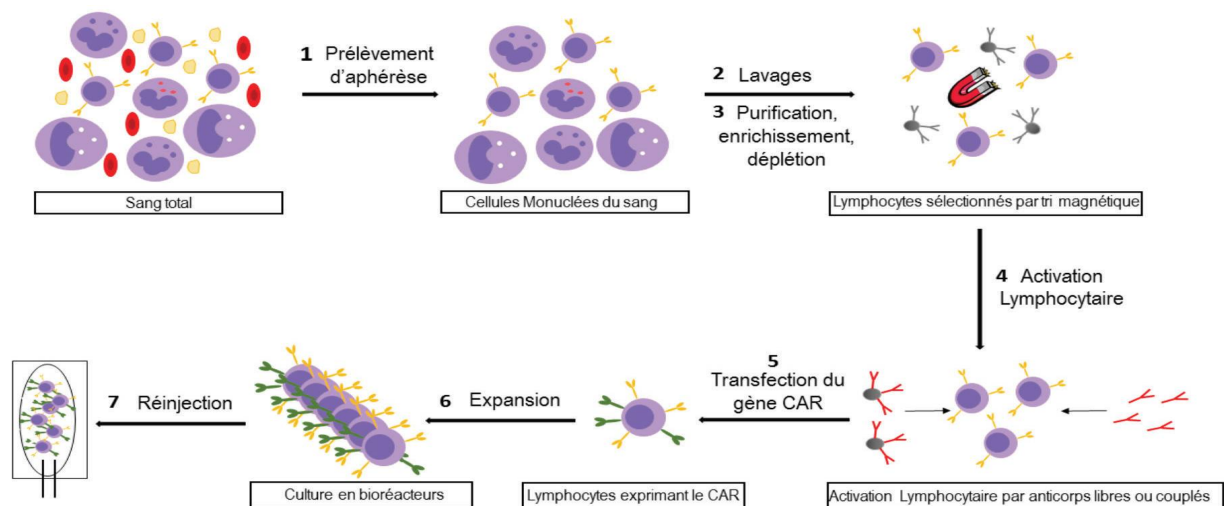


Figure 24: les étapes de production des Car-T cells : Du prélèvement à l'injection [84]

X. Les modalités évolutives

1. Les complications

1.1 Complications précoces

Des complications initiales liées à la lyse blastique et d'autres sont liées à la toxicité directe des drogues et à la conséquence de l'aplasie et de l'immunosuppression, et doivent être prévenues. [5]

1.2 Toxicité de chimiothérapie

Les traitements comportent des toxicités immédiates métaboliques (asparginase, corticoïdes, méthotrexate), hématologiques (troubles de coagulation induits par l'asparginase) qu'il convient de surveiller et traiter. [5]

1.3 Complications infectieuses

Les premières phases de traitement nécessitent l'utilisation de chimiothérapies apaisantes, durant lesquelles les enfants soumis à un risque infectieux important, bactérien et fongique ; toute fièvre survenue en période d'aplasie justifie l'usage d'une antibiothérapie à large spectre et en cas de persistance l'adjonction d'un traitement antifongique systémique. [5]

L'immunodépression subie par l'enfant durant toute la période de la chimiothérapie le soumet à un risque infectieux viral (par exemple, herpès, varicelle sensibles au traitement par aciclovir) ; la prévention des infections à *Pneumocystis carinii* est efficacement assurée par la prescription systémique de Bactrim*. L'ensemble de ces thérapeutiques anti-infectieuses, préventives ou curatives ont permis une nette diminution de mortalité infectieuse (environ 1%). [5]

2. Les rechutes

Les rechutes des LAL chez l'enfant restent une question d'actualité puisqu'elles concernent près 20% des enfants traités pour une LAL.

1.1 Rechute médullaire

Les rechutes médullaires sont plus fréquentes que les rechutes neuroméningées ou testiculaires. Elles atteignent près de 1000 enfants par an en Europe ou Etats-Unis. Les études des groupes coopératifs dans les différents continents et différents pays s'accordent sur les mêmes chiffres épidémiologiques soulevant ce défi international. [86]

Malgré les progrès réalisés, notamment dans les traitements de première ligne, les résultats des traitements des rechutes médullaires restent limités, avec une survie sans leucémie DFS (disease free survival). Certaines facteurs de mauvais pronostic à la rechute sont connus depuis quelques années et validés par toutes les équipes : rechute précoce (moins de 18 mois après la rémission complète), rechute médullaire (versus extramédullaire) et phénotype T. Ainsi, la survie sans évènement (EFS) à 5 ans est de 25% en cas de rechute précoce versus 55% en cas de rechute tardive. [86]

La prise en charge thérapeutique de ces rechutes médullaires précoces des LAL de l'enfant s'articule essentiellement autour de l'allogreffe de CSH, considérée à ce jour comme le traitement de choix des rechutes à haut risque. Malgré sa toxicité, l'allogreffe à partir d'un donneur apparenté, garde son bénéfice dans les rechutes à haut risque, alors que pour les autres cas (rechutes tardives, rechutes extramédullaires), son intérêt reste controversé. [86]

1.2 Rechute neuroméningée

Elles sont plus rares, survenant dans 5% à 10% des cas. Les facteurs de risque pour une rechute méningée sont : le nombre initial de GB, la présence de blastes dans le LCR au diagnostic, l'immunophénotypage T et certaines anomalies cytogénétiques comme la délétion 9p- et la translocation (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. [87]

1.3 Rechute testiculaire

Elles sont rares observées chez 5% des garçons malades. Le diagnostic est affirmé par ponction ou biopsie, il peut aussi être fait lors des biopsies testiculaires en fin de traitement.

Les RT imposent une nouvelle chimiothérapie et une irradiation testiculaire (24Gy) qui doit toujours être bilatérale. Les rechutes tardives ont un espoir de guérison de 50 à 90%. [88]

1.4 Rechute ovarienne

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. [57]

Le pronostic des rechutes ovariennes des LAL, lorsqu'elles sont isolées et tardives reste bon, grâce à un traitement de rattrapage comportant obligatoirement une chimiothérapie adaptée, avec éventuellement une intensification thérapeutique par la greffe de CSH. [89]

1.5 Rechute oculaire

L'atteinte isolée du segment antérieur de l'œil est rare et représente 0.5 à 2.6% des rechutes de LA. Elle serait plus fréquente au cours de la LAL que dans la LAM. Cette atteinte serait expliquée par la théorie de sanctuaire pharmacologique représenté par SA de l'œil échappant à l'action de la chimiothérapie systémique. La colonisation de l'œil survient soit par contiguïté à partir du SNC, soit par voie sanguine. [14]

Le traitement comportant une chimiothérapie systémique et intrarachidienne, associée aux corticoïdes locaux, doit être suivi rapidement par une irradiation du SA de l'œil. [14]

3. La maladie résiduelle

La détection de la maladie résiduelle (MR) est l'évaluation de la masse leucémique résiduelle chez les patients dont la rémission complète est définie sur des critères cytologique. Le traitement d'induction diminue la quantité la quantité de blastes d'environ (10^8 à la puissance 10^2) cellules à (10^8 à la puissance 10^0) cellules tumorales chez des patients entrant en rémission d'une LAL. L'évolution de cette MR au cours du traitement de consolidation et d'entretien, c'est-à-dire sa présence, sa persistance ou sa cinétique de décroissance, peut être considérée comme le résultat de la sensibilité in vivo des blastes à la chimiothérapie et de la capacité potentielle de la réponse immune à contrôler la prolifération blastique résiduelle. [90]

De plus, d'une remontée de la MR peut permettre de devancer le diagnostic de rechute et permettre soit un traitement plus précoce de la rechute par injection de lymphocytes du donneur après allogreffe, soit d'intensifier le malade plus précocement. [91]

Le suivi de la MR s'effectue aujourd'hui essentiellement par technique de PCR. Cette technique est utilisée grâce à sa grande sensibilité. Toutefois, il est nécessaire de disposer d'un marqueur génique qui distingue les cellules tumorales des cellules normales. Dans les LAL, le suivi de la MR peut être réalisée soit en utilisant un

marqueur de malignité (présence d'un transcrite chimérique) présent dans environ 40% des cas, soit par l'utilisation des gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobines ou des chaînes gamma et delta du récepteur T. Ces derniers ont pour avantage d'être réarrangés dans 90% des cas, de pouvoir réaliser une quantification de la MR sur ADN et donc de pouvoir corrélés directement le résultat au nombre de cellules malignes résiduelles. L'inconvénient du suivi de la MR sur ces marqueurs tient au fait qu'il existe une certaine instabilité (20 à 30% des cas) nécessitant un suivi sur plusieurs marqueurs. [91]

4. Les séquelles tardives

Il existe des effets secondaires tardifs cependant possibles, liés à la maladie elle-même, aux traitements reçus et sans doute également à des susceptibilités individuelles. Les thérapeutiques les plus pourvoyeuses de séquelles tardives sont l'irradiation cérébrale prophylactique ou curative et les greffes de CSH, notamment lorsqu'une irradiation corporelle totale est utilisée en préparation à la greffe.

4.1 Poids et taille définitive

La croissance staturale peut être anormale, notamment après irradiation du SNC ou irradiation corporelle totale. Le déficit de taille peut être du soit à une insuffisance en hormone de croissance du fait de l'irradiation hypophysaire, soit aux effets de l'irradiation sur les cartilages et/ou les vertèbres. La poussée de croissance prépubertaire doit être particulièrement surveillée car c'est souvent le moment où la vitesse de croissance est le plus altérée. Chez les enfants traités par chimiothérapie seule, sans greffe ni irradiation cérébrale, la taille définitive n'est pratiquement pas affectée. [92]

4.2 Obésité et syndrome métabolique

On sait que le risque de surpoids et d'obésité chez l'adulte guéri d'une leucémie de l'enfance, les trois facteurs de risques principaux étant le sexe féminin, l'irradiation cérébrale et le jeune âge au moment de traitement. Enfin, on constate une plus grande

fréquence du syndrome métabolique, particulièrement après irradiation du corps entier. Ce syndrome associe au moins trois des cinq anomalies suivantes : obésité abdominale, hypertriglycémie, diminution du cholestérol HDL, augmentation de la glycémie à jeun, hypertension artérielle. Il augmente le risque cardiovasculaire ultérieur. [92]

4.3 Fonction gonadique et fertilité

Après irradiation du corps entier chez le garçon, la production de la testostérone est normale mais l'azoospermie est presque inéluctable. Chez la femme irradiée après la puberté, une insuffisance gonadique hyper gonadotrope définitive est quasi-constante mais ceci n'est pas vrai lorsque l'irradiation a été effectuée chez la fille très jeune. Dans ces cas, des pubertés spontanées normales peuvent survenir et des grossesses sont alors parfois possibles, avec cependant des difficultés supplémentaires liées à l'irradiation utérine. [92]

4.4 Thyroïde

Après irradiation de la thyroïde, une insuffisance thyroïdienne est fréquente. Le bilan hormonal doit être surveillé d'une manière prolongée car l'insuffisance apparaît après un délai de plusieurs années. Au début, l'insuffisance est compensée par une élévation de la TSH. Il faut également surveiller en échographie la survenue de tumeurs thyroïdiennes post-radiques qui peuvent survenir 10 à 20 ans après la guérison de l'hémopathie. [92]

4.5 Cœur

Le principal facteur de risque d'une atteinte de la fonction myocardique est la dose cumulée des anthracyclines. Le sexe féminin et le jeune âge au moment du traitement sont deux facteurs favorisants. Une surveillance par échographie cardiaque est nécessaire car la survenue de l'insuffisance myocardique est souvent très tardive. [92]

4.6 Œil

L'irradiation du corps entier donne des cataractes fréquentes, en général peu évolutives cette complication est également possible après irradiation cérébrale isolée, car la dose diffusée reçue par le cristallin n'est pas nulle. Enfin, la corticothérapie prolongée peut également expliquer cette complication chez des enfants non irradiés. Ces cataractes peuvent survenir très tardivement, plus de 20 ans après le traitement. [92]

4.7 Articulations

La corticothérapie peut induire des nécroses, en particulier au niveau de la hanche mais également aux niveaux des genoux et des épaules. Les deux facteurs de risques principaux sont un âge supérieur à 10 ans au moment de traitement et la dose de corticoïdes reçue. [92]

4.8 Tumeurs et leucémies secondaires

Le risque dépend de l'irradiation, des doses reçues des inhibiteurs de topoisomérase et d'alkylant. Les principales tumeurs secondaires sont :

- Des carcinomes thyroïdiens qui doivent être dépistés par échographie en cas d'irradiation préalable ;
- Des tumeurs cérébrales (particulièrement méningiomes) ;
- Des sarcomes radio-induits ;
- Des tumeurs cutanées (carcinomes baso-cellulaire en zone irradiée surtout mais aussi carcinomes spino-cellulaires et mélanomes) ;
- Et des cancers du sein, mais de nombreuses autres tumeurs peuvent être observées. [92]

XI. Le rôle du pharmacien en onco-hématologie pédiatrique

Tout comme pour l'adulte, le pharmacien travaillant en hémato-oncologie auprès des patients pédiatriques a un rôle très important à jouer au sein de l'équipe interdisciplinaire. Les patients en oncologie pédiatriques ont des besoins particuliers en matière de soins pharmaceutiques, notamment en ce qui concerne la sélection des médicaments, les calculs des doses, les considérations d'ordre pharmacodynamique et pharmacocinétique, la gestion des effets indésirables à court et à long terme, le suivi des protocoles de traitement complexes, la prévention des erreurs médicamenteuses et la continuité des soins. [2]

Un des rôles principaux du pharmacien en hémato-oncologie est celui de conseiller. Il conseille en premier lieu le patient et sa famille, mais aussi l'équipe traitante et tous les intervenants de même que les personnes proches qui gravitent autour de l'enfant ou de l'adolescent. Les parents sont les gardiens de la santé de leur enfant et surveillent de très près le suivi de leur enfant. Ils sont très bien informés et ont accès à une grande quantité d'information, bonne ou mauvaise, notamment au moyen du Web et d'autres parents. Le pharmacien joue un rôle très important pour clarifier toutes ces informations et répondre aux questions, parfois très pointues, des parents. Le pharmacien est aussi souvent appelé à donner son opinion sur les thérapies non conventionnelles fréquemment utilisées par les enfants atteints de cancer. [2]

Un des principaux défis que rencontre le pharmacien en hémato-oncologie est l'absence de données pédiatriques probantes. Cette lacune nécessite qu'il prenne régulièrement des décisions basées sur le jugement professionnel, sur des discussions interdisciplinaires et sur des consultations auprès des collègues œuvrant dans d'autres institutions. [2]

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a light purple color, framing the central text.

***LA DEUXIEME PARTIE :
ETUDE PRATIQUE***

I. Matériels et méthodes

1. Matériels

1.1 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive **d'une série de 54 cas de LAL** colligés au Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital IBN SINA Rabat, pour une période de 3 ans allant du mois de Janvier 2016 au mois de Décembre 2018.

1.2 Cadre d'étude

L'étude couvre les enfants âgés de 0 à 18 ans chez lesquels une LAL de novo a été diagnostiquée entre Janvier 2016 et Décembre 2018.

1.3 L'objectif de l'étude

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas de LAL chez l'enfant et les comparer avec celles de la littérature.

1.4 Critères d'inclusions

Les patients inclus dans l'étude sont les enfants atteints de LAL de novo âgés de 0 à 18 ans.

1.5 Critères d'exclusion

Les patients exclus ont un des critères suivants :

- Les patients non bénéficiés de l'immunophénotypage pour la confirmation de la cytologie
- Les patients ayant des dossiers incomplets.

1.6 Les limites d'étude

- Certains dossiers étaient incomplets ou perdus par manque d'archivage limitant le nombre de dossiers retenus.
- L'absence de certaines informations importantes comme l'imprécision sur les antécédents, certaines données cliniques importantes ainsi que l'origine des patients, ce qui ne nous a pas permis de rechercher certains facteurs étiologiques.
- Nos laboratoires faits que la cytochimie et l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire sont irréalisable.

2. Méthodes

2.1 Modalités de collecte des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients atteints de LAL au niveau du Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital IBN SINA Rabat. Ainsi on a rempli les tableaux sur le logiciel Microsoft Excel.

2.2 Analyse statistique

L'exploitation statistique a été réalisée par le Logiciel Microsoft Excel.

II. Résultats

A.Aspects épidémiologiques

1. La répartition annuelle de LAL

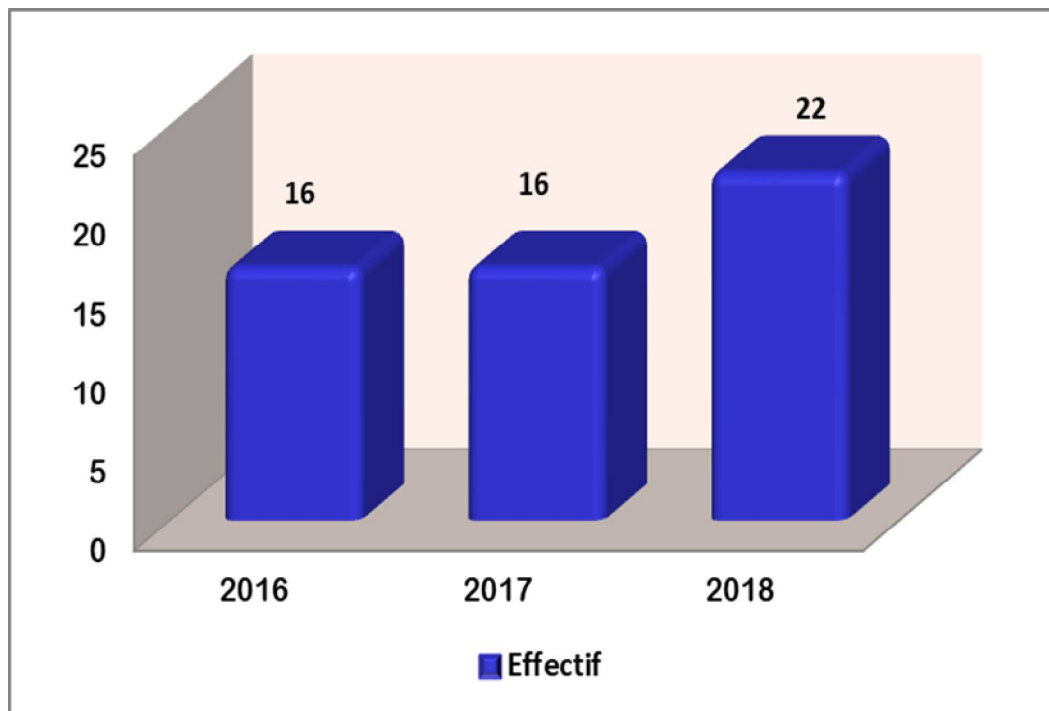


Figure 25: Nombre de cas diagnostiqués par année

2. Les caractéristiques socio-économiques

a) Répartition selon l'âge

- l'âge moyen des patients atteints de LAL est 6.5 ± 1.2 ans [0- 18 ans] avec une médiane de 5 ans.

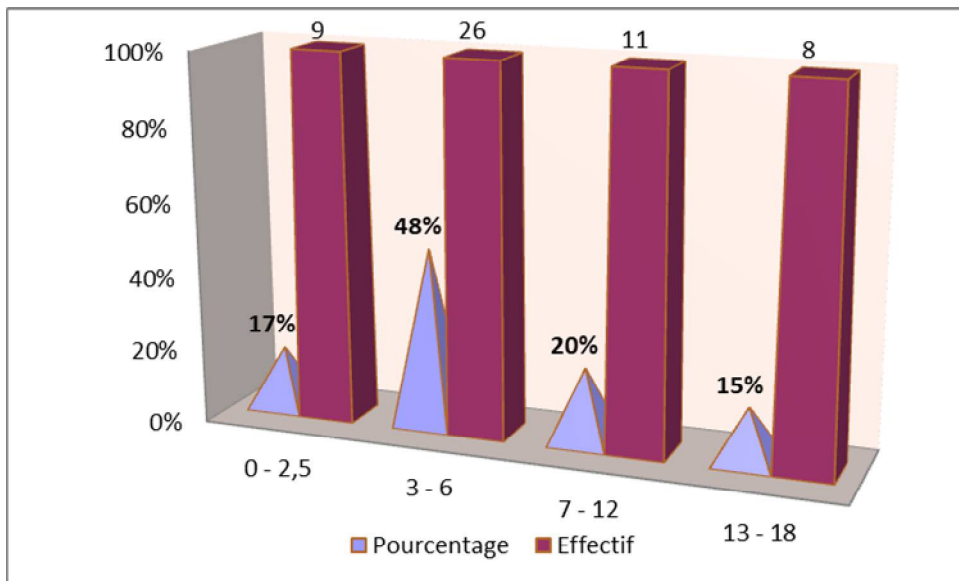


Figure 26: répartition des enfants en fonction de leur tranche d'âge

b) Répartition selon le sexe

La population analysée a montré une prédominance masculine. En effet 32 de nos patients était de sexe masculin et 22 cas était de sexe féminin avec un sexe ratio de 1.45.

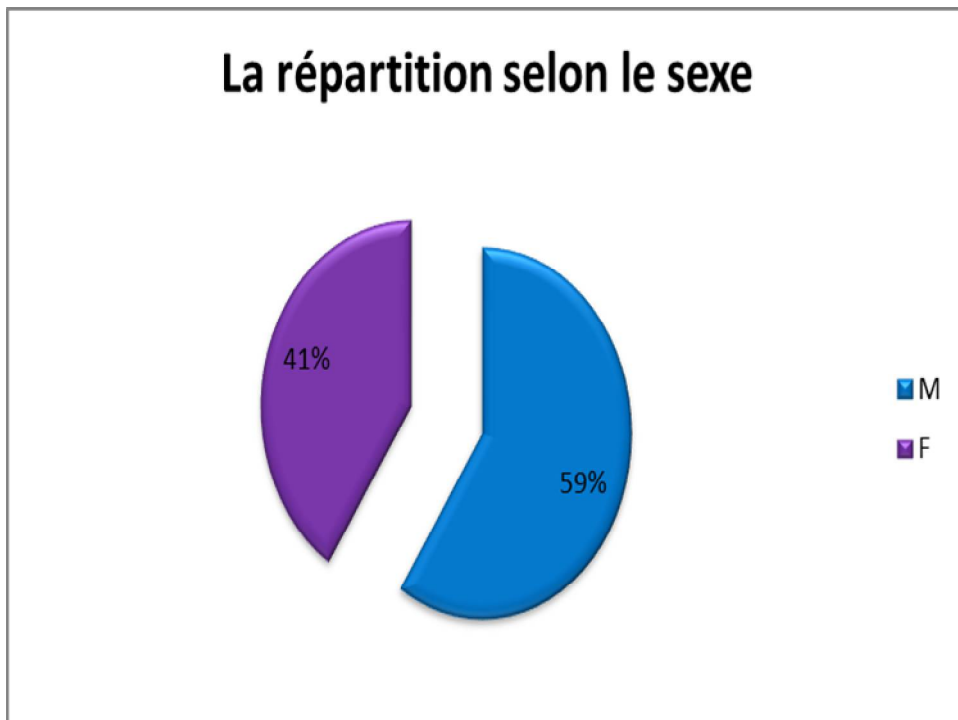


Figure 27: la répartition des cas selon leur sexe

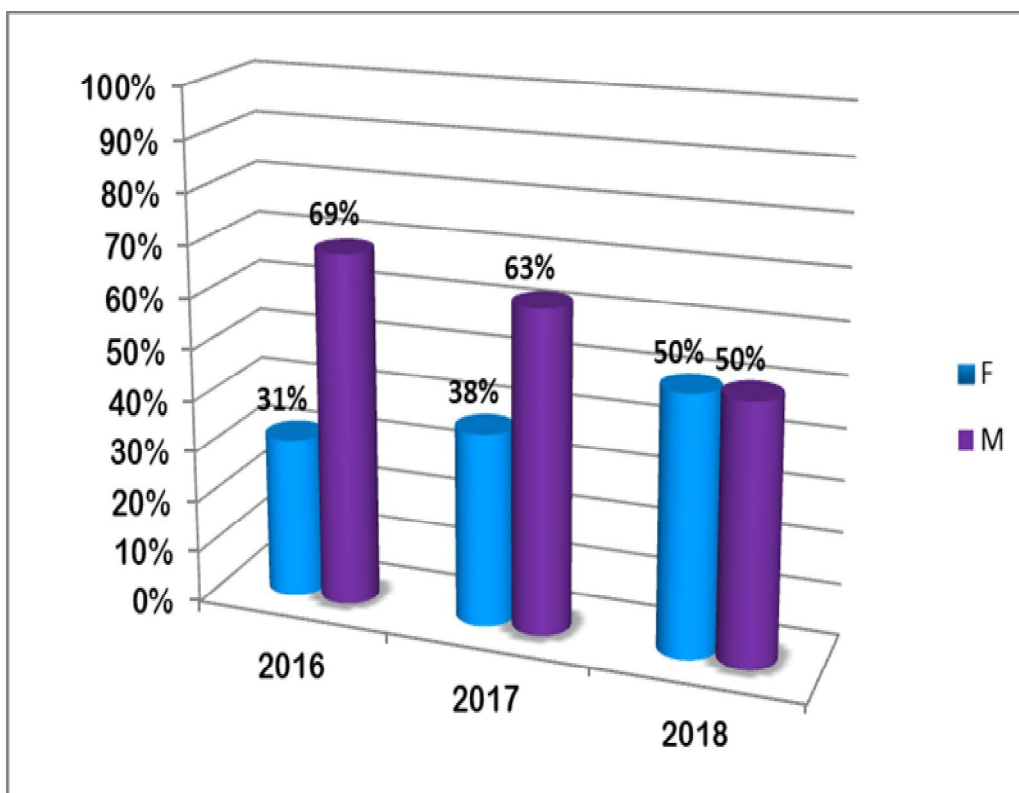


Figure 28: La répartition annuelle selon le sexe

c) Répartition géographique

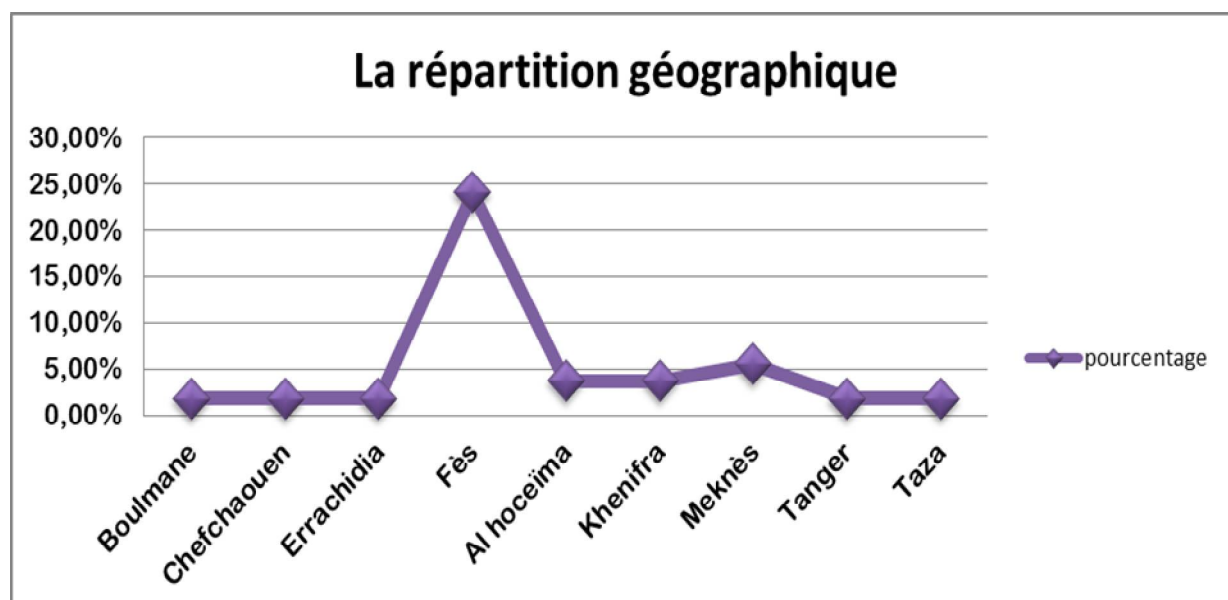


Figure 29: La répartition géographique en fonction de la province

Tableau 7: La répartition géographique des cas diagnostiqués

Origine	Effectif	Pourcentage
Boulmane	1	1,85%
Chefchaouen	1	1,85%
Errachidia	1	1,85%
Fès	13	24,07%
Al Hoceima	2	3,70%
Khenifra	2	3,70%
Meknès	3	5,56%
Tanger	1	1,85%
Taza	1	1,85%
NP	29	53,70%

B.Aspects cliniques

1. Syndrome d'insuffisance médullaire

a) Le syndrome anémique

Tableau 8 : selon : Répartition le syndrome anémique

Signes cliniques	EFFECTIF	POURCENTAGE
signes cliniques d'anémie	36	66.67%
pas de signes cliniques	2	3.70%
NP	16	29.63%

b) Le syndrome hémorragique

Tableau 9: La répartition selon le syndrome hémorragique

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
syndrome hémorragique	11	20.37%
pas de syndrome hémorragique	19	35.19%
NP	24	44.44%

c) Le syndrome infectieux

Tableau 10: La répartition selon le syndrome infectieux

Signes cliniques	Nombre	(%)
Syndrome infectieux	11	20.37%
Pas de syndrome infectieux	19	35.19%
NP	24	44.44%

d) Le syndrome anémique+ le syndrome hémorragique ou infectieux

Tableau 11: La répartition selon l'association du syndrome anémique avec le syndrome hémorragique ou infectieux

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Deux syndromes associés	16	29.63%
pas de syndromes associés	38	70.37%

e) Les trois signes d'insuffisance médullaire associés

Tableau 12: la répartition des cas selon l'association des trois signes d'insuffisance médullaire

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
les trois signes associés	6	11.11%
pas de signes associés	48	88.89%

2. Le syndrome tumoral

Tableau 13: la répartition selon le syndrome tumoral

Le syndrome tumoral	Effectif	%
OUI	20	37%
NON	9	17%
NP	25	46%

Tableau 14: La répartition selon le type de syndrome tumoral

Les signes	Effectif	Pourcentage
Les adénopathies	11	20%
La splénomégalie	7	13%
L'hépatomégalie	4	7%
Douleurs osseuses	4	7%

3. L'association syndromique

Tableau 15: La répartition selon l'association syndromique

	Effectif	Pourcentage
le syndrome tumoral isolé	1	1.85%
le syndrome d'insuffisance médullaire isolé	10	18.52%
les deux syndromes associés	17	31.48%
NP	26	48.15%

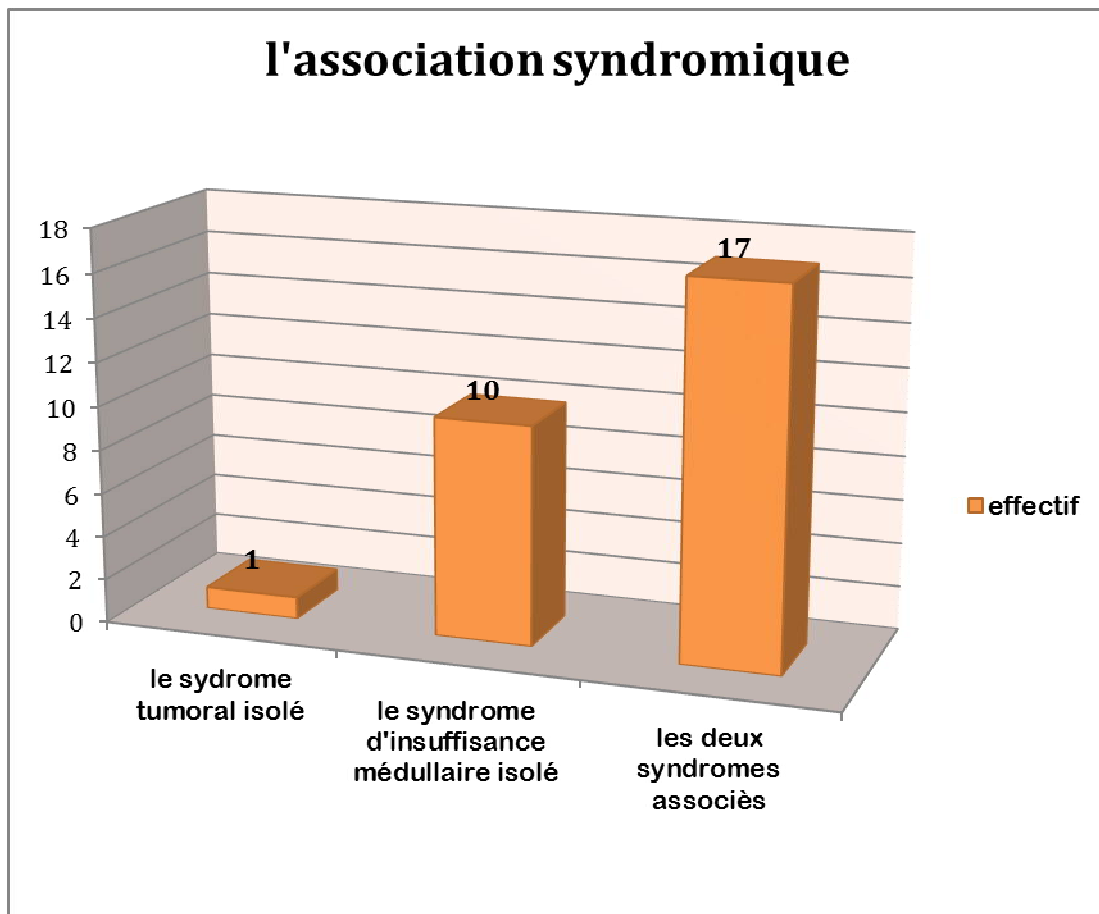


Figure 30: Nombre de cas en fonction de l'association syndromique

C. Etude biologique

1. L'hémogramme

1.1 Examen quantitatif

a) Globules blancs

Le taux de GB varie entre 2120 et 596240 éléments/mm³ avec une moyenne de 62560 ± 20137 éléments/mm³.

b) Hémoglobine

Le taux d'hémoglobine varie entre 3,3 et 14,8 g/dl avec une moyenne d'hémoglobine était de 7,76 ± 0.54 g/dl.

c) Plaquettes

Le taux des plaquettes varie entre 4000 et 210000 éléments/mm³ avec une moyenne de 46260 ± 8728 éléments/mm³.

1.2 Examen qualitatif

a) Taux de blastes

Le taux de blastes varie entre 6% et 99% avec un taux moyen de 58 ± 13%.

Tableau 16: Les résultats de l'hémogramme

		Effectif	%
Hémoglobine (g/dl)	≤ 5 g/dl	6	11,11%
	5 < Hb ≤ 7 g/dl	14	25,93%
	7 < Hb ≤ 10 g/dl	21	38,89%
	>10 g/dl	10	18,52%
	NP	3	5,56%
GB (éléments /mm3)	≤ 4000	14	25,93%
	4000 < GB ≤ 10000	8	14,81%
	10000 < GB ≤ 50000	17	31,48%
	>50000	12	22,22%
	NP	3	5,56%
PLQ (éléments/mm3)	≤ 30000	25	46,30%
	30000 < PLQ ≤ 50000	8	14,81%
	50000 < PLQ ≤ 150000	15	27,78%
	> 150000	2	3,70%
	NP	4	7,41%
Blastes	≤50%	18	33,33%
	>50%	25	46,30%
	NP	11	20,37%

1.3 Les anomalies de l'hémogramme

a) L'anémie

Tableau 17: la répartition des cas selon l'anémie

Anémie	EFFECTIF	POURCENTAGE
OUI	46	85,19%
NON	5	9,26%
NP	3	5,56%

b) La thrombopénie

Tableau 18: la répartition des cas selon la thrombopénie

	Effectif	%
Thrombopénie	49	90,74%
Pas de thrombopénie	2	3,70%
NP	3	5,56%

c) La leucopénie

Tableau 19: la répartition des cas selon la leucopénie

	Effectif	%
Leucopénie	16	29,63%
Pas de leucopénie	35	64,81%
NP	3	5,56%

d) L'hyperleucocytose

Tableau 20: la répartition des cas selon l'hyperleucocytose

	Effectif	%
Hyperleucocytose	28	51,85%
NON	23	42,59%
NP	3	5,56%

e) La neutropénie

Tableau 21: la répartition des cas selon la neutropénie

	Effectif	%
Neutropénie	37	68,52%
Pas de neutropénie	10	18,52%
NP	7	12,96%

f) La pancytopenie

Tableau 22: la répartition des cas selon la pancytopenie

	Effectif	%
Pancytopenie	28	51.85%
Pas de pancytopenie	11	20.37%
NP	15	27.78%

2. Myélogramme

Tableau 23: Les résultats de myélogramme

		Effectif	Pourcentage
Richesse médullaire	très riche	4	7,41%
	riche	14	25,93%
	assez riche	17	31,48%
	moyenne	14	25,93%
	pauvre	4	7,41%
	NP	1	1,85%
Taux de blastes	<50%	3	5,56%
	>50%	51	94,44%
	NP	0	0,00%

Le taux de blastes varie entre 16 et 90% avec une moyenne de $80 \pm 11\%$.

D. La classification

1. La classification cytomorphologique FAB

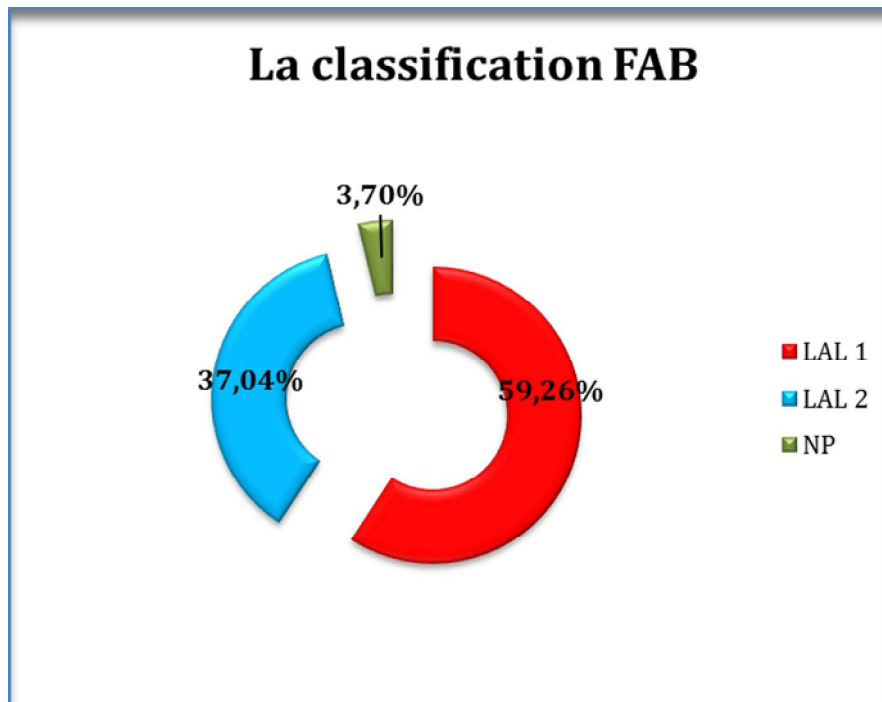


Figure 31: la répartition des cas selon la classification FAB

2. La classification immunologique EGIL

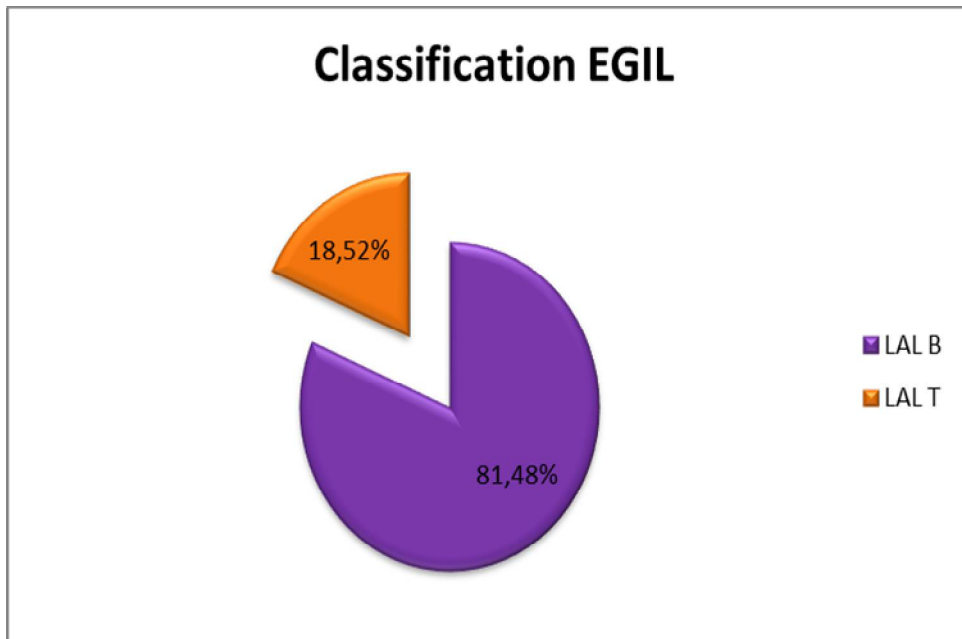


Figure 32: La répartition des cas selon l'immunophénotype

E. Groupes pronostiques

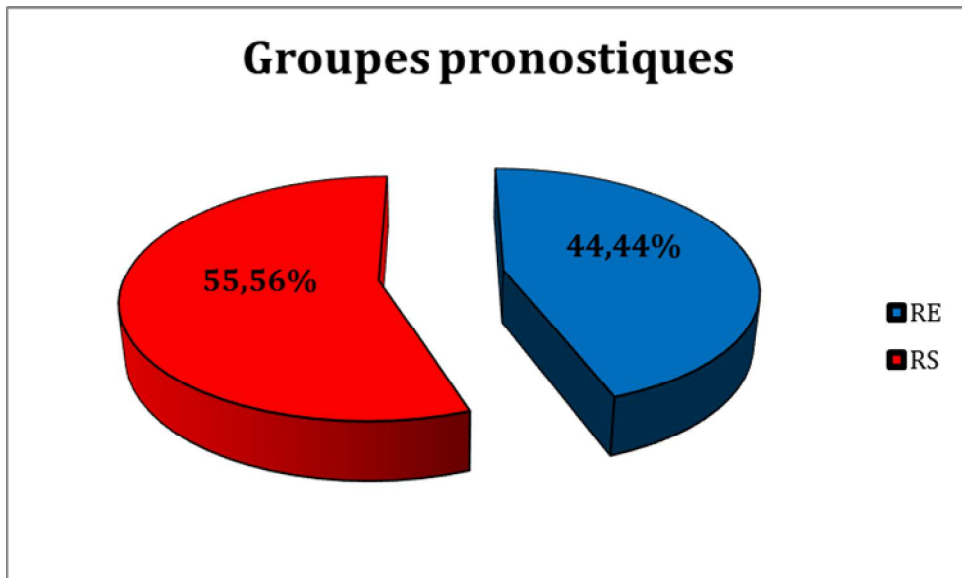


Figure 33: Répartition de LAL selon le groupe pronostique



***LA TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION***

A. Epidémiologie

1. La répartition annuelle de LAL

La leucémie aiguë lymphoblastique est le cancer le plus fréquent chez l'enfant représentant 30% des cancers pédiatriques. [93]

D'après divers études le nombre des cas de LAL diagnostiqués par an est : 65 cas à Rabat, 400 nouveaux cas diagnostiqués en France et 2500 à 3000 nouveaux cas aux Etats unis. [93] [76] [88]

Dans notre étude le nombre de cas diagnostiqués au CHOP à Rabat durant les trois années était 54 cas avec une moyenne de 18 cas/ an.

2. La répartition selon l'âge

L'âge moyen des enfants atteints de LAL était 6.5 ans avec une médiane de 5 ans. En comparaison avec la littérature l'âge moyen est comparable à celui trouvé à Rabat : 6 ans et diminué par rapport à celui trouvé à Marrakech : 8 ans.[57] [88]

Quarante-huit virgule quinze pourcent des patients appartiennent à la tranche d'âge (3-6 ans), suivi de 20.37% pour la tranche d'âge (7-12 ans) puis 16.67% pour la tranche d'âge (<3 ans) et enfin 14.81% pour la tranche d'âge (13-18 ans). Nos résultats sont superposables à une étude faite à Rabat entre 2012 et 2014.

Nous savons que l'âge est un facteur pronostic important. Il est associé à une mauvaise évolution quand il est inférieur à 1 an ou supérieur à 10 ans. Dans notre série, 28% des enfants avaient un âge de mauvais pronostic (4% des cas âgés de moins de 1 an et 24% des cas âgés de plus de 10 ans).

Les enfants les plus touchés ont un âge entre 1 an et 10 ans représentant 72% des cas. Ceci est identique avec la littérature qui a précisé une incidence maximale dans un âge entre 2 ans et 10 ans. [26]

Tableau 24: la répartition des cas selon l'âge pronostic

âge	Effectif	Pourcentage
1<âge<10ans	39	72%
<1 an ou ≥10 ans	15	28%

3. La répartition selon le sexe

La population analysée a montré une prédominance masculine. En effet 59% des cas de sexe masculin (n=32) et 41% des cas de sexe féminin (n=22) avec un sexe ratio de 1.45, ce qui rejoint les données de la littérature. [94]

Type de LAL	LAL B		LAL T	
	M	F	M	F
Le nombre	24	20	8	2
Le sexe ratio	1,2		4	

Dans la littérature, cette affection s'observe plus fréquemment chez les garçons que chez les filles avec un sexe ratio (M/F) proche de 1.2 pour les LAL B et atteint 4 pour les LALT.[95]

Dans notre série le sexe ratio pour la LAL B est 1.2 et pour la LAL T égal à 4, donc nos résultats sont superposables avec les données de littérature.

4. La répartition géographique

Dans notre série 46.30% des cas ont précisés leur ville d'origine, dans la répartition on trouve en premier la ville de Fès qui représente 24% des cas, suivi de la ville de Meknès avec 5.56% des cas, puis 3.70% des cas pour chacun des deux villes El Hoceima et Khenifra et enfin 1.85% pour chacun des villes Boulmane, Errachidia, Tanger et Taza, et le reste des cas soit 53.70% ne possèdent pas d'informations dans les dossiers concernant leur origine, ce qui est une limite pour notre étude.

B. Etude clinique

1. Le syndrome d'insuffisance médullaire

Le syndrome anémique est présent chez 87% des cas (n=47), les signes les plus fréquents sont la pâleur cutanéomuqueuse et l'altération de l'état général.

Le syndrome anémique a été isolé chez 12 cas soit 22.22% et associé avec d'autres syndromes infectieux ou hémorragique dans 29.63% soit 16 cas.

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.

Le syndrome infectieux est présent chez 20.37% des malades (n=11) dominé essentiellement par la fièvre. [57]

Le syndrome hémorragique est présent chez onze malades soit 20.37% des cas. Il été exprimé par une épistaxis, des taches purpuriques, des gingivorragies et des ecchymoses.

Dans la littérature le syndrome infectieux est présent chez 44 à 79% des cas et le syndrome hémorragique est noté chez 31 à 61% des cas, ces pourcentages sont légèrement augmenté par rapport aux résultats de notre étude. Ce qui est expliquer par le nombre augmenté des cas non précisés qui représente 44.44% des malades et cela dû au manque de données cliniques dans les dossiers. [57] [88]

L'association des trois signes d'insuffisance médullaire a été constaté chez 6 patients soit 11.11% des cas.

2. Le syndrome tumoral

Le syndrome tumoral est noté chez 37% (n= 20 cas) des malades de notre série. L'hépatomégalie est présente chez 7% (n= 4 cas) des cas, tandis que la splénomégalie représente 13% (n=7 cas) des malades et les adénopathies, qui sont dans la majorité des cas des adénopathies cervicales bilatérales et inguinales, sont notées chez 20% (n= 11 cas).

Les résultats sont inférieurs aux données de la littérature, où on retrouve l'hépatomégalie et la splénomégalie dans respectivement 75% et 50% des cas et les adénopathies sont retrouvées dans 60 à 80% des cas, et cela dû au manque de données cliniques dans les dossiers. [57]

Les douleurs osseuses peuvent aussi être observées, évoqués le plus souvent par une localisation atypique de douleurs articulaires résistant aux traitements habituelles. Ceci a été noté chez 7% des cas de notre étude, 6% dans étude à Fès en 2006 et 13% dans une étude tunisienne en 2005. [96] [97]

3. L'association syndromique

Le syndrome d'insuffisance médullaire et le syndrome tumoral sont associés chez 17 malades (31.48%) alors que le syndrome tumoral a été isolé chez un seul patient (1.85%) et le syndrome d'insuffisance médullaire a été manifester seul chez 10 cas soit 18.52%.

C. Etude biologique

Le diagnostic de 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.

Hémogramme

L'hémogramme est un examen clé pour le diagnostic de LAL, il montre l'atteinte des trois lignées : blanche, rouge et plaquettaire.[30]

- **Hémoglobine**

Dans notre série d'étude, 41 malades ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl soit 75.93% dont 11.11% des cas ont eu une anémie très profonde avec un taux d'Hb inférieur à 5g/dl.

- **Globules blancs**

-14.81% des cas ont un taux normal de GB comprise entre 4000 et 10000 éléments/mm³.

-25.93% des cas ont un taux inférieur à 4000 éléments/mm³.

-53.70% des cas ont un taux supérieur à 10000 éléments/mm³.

-Dans la littérature un nombre de leucocytes peut être normal dans 15 à 20% des cas, diminué dans 25% des cas ou augmenté dans 50 à 60% des cas, donc nos résultats rejoignent les données de la littérature. [57]

- **Plaquettes**

-88.89% des cas ont un taux de plaquettes inférieur à 150000 éléments/mm³ alors que 3.70% des ont un taux supérieur à 150000 éléments/mm³, ce qui rejoint les données de la littérature. [98]

- **Les anomalies de l'hémogramme**

-Une anémie d'importance variable, présente dans 90% des cas généralement de type normochrome normocytaire arégénérative. Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques. Dans notre étude l'anémie est présente chez 85.19% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature. [40]

-90.74% des cas ont eu une thrombopénie, ce qui rejoint les données de la littérature où elle représente 90% des cas de LAL. [99]

-La leucopénie est notée chez 29.63% des cas et l'hyperleucocytose (>10000 éléments/mm³) est présente dans 51.85% des cas. Dans la littérature la leucopénie peut s'exprimer dans 25% des cas et l'hyperleucocytose est présente dans 50 à 60% des cas, donc nos résultats sont superposables avec les données de la littérature. [57]

-La neutropénie est notée chez 68.52% des cas, dont 37.04% ces patients ont une neutropénie grave (< 0.5 G/l).

-La pancytopenie est présente chez 51.85% des patients, alors que dans une étude faite à Fès, la pancytopenie a été présente que chez 15.7% des cas. [96]

- **Le frottis sanguin**

L'examen du frottis sanguin à montrer une blastose périphérique supérieure à 50% chez 46.30% des cas, alors qu'elle représente 31.7% dans la littérature. [88]

1. Myélogramme

L'étude du myélogramme a objectivé une moelle riche dans 64.82% des cas. Dans la littérature, la moelle est le plus souvent riche dans 81 à 95% des cas. [88]

La leucémie étant affirmée devant l'envahissement médullaire par les blastes à plus de 20% (OMS). 94.44% des cas de notre série présentent une blastose médullaire supérieure à 50% et le reste soit 5.56% des cas ont une blastose inférieure à 50%.

D. La classification

1. La classification cytomorphologique FAB

Tableau 25: la comparaison des résultats de l'étude cytomorphologique de LAL chez l'enfant

	la littérature	Notre série	Série de Marrakech
LAL1	60-80%	59,26%	58,98%
LAL 2	15-30%	37,04%	29,49%
NP	—	3,07%	11,53%

L'étude cytomorphologique retrouve : dans 59.26% des cas une LAL1, 37.04% des patients on retrouve une LAL2 et non précisé chez 3.07% des cas. Concernant la LAL3 elle été exclus de l'étude car elle appartient aux lymphomes dans la nouvelle classification.

D'après la comparaison, nos résultats sont proches aux données de la littérature et comparables aux celles de l'étude de Marrakech.

2. La classification immunologique EGIL

Dans la littérature, le phénotype B plus de 80% des cas de LAL et le phénotype T ne représente que 15% des cas. [30]

Dans notre série d'étude la LAL B est notée chez 81.48% des cas et la LAL T représente 18.52% des cas, alors nos résultats rejoignent les données de la littérature.

E. Groupes pronostiques

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

La classification des groupes pronostiques a été faite selon la définition de National Cancer Institute américain (NCI). [57]

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

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

- Groupe risque standard : les quatre critères doivent être réunis.
- Groupe risque élevé : un seul critère suffisant.

Parmi les cinquante-quatre patients inclus dans l'étude, trente et un soit 55.56% des cas appartiennent au groupe risque standard et vingt-trois soit 44.44% appartiennent au groupe risque élevé.

The page features four decorative floral corner ornaments, one in each corner, framing the central text. Each ornament consists of a central floral motif with three leaves and a stem that curves outwards to form a corner piece.

CONCLUSION

Ce travail réalisé au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de CHU de Rabat sur un ensemble de 54 patients atteints de LAL, nous a permis de préciser les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques et de les comparer avec ceux de littérature.

Dans notre série, on note une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.45. La moyenne d'âge est de 6.5 ans et 72% des cas appartiennent à la tranche d'âge entre 1 et 10 ans alors que 28% des cas ont un âge de mauvais pronostic (<1 an et >10 ans).

L'étude clinique a montré un syndrome anémique chez 87% des cas et un syndrome infectieux et hémorragique avec le même pourcentage des cas qui est 20%. Par ailleurs les syndromes tumoral et infiltratif sont observés avec une fréquence inférieure à celles des séries consultés.

Au niveau biologique, 76% des cas ont un taux d'HB< 10 g/dl, 90.74% des cas présentaient une thrombopénie. Quant à l'hyperleucocytose 51.58% des patients avaient un taux >10000 éléments/ mm³, alors que 29.63% des cas présentaient une leucopénie. La pancytopénie est noté 66.67% des cas.

Selon la classification FAB, la LAL1 est présente chez 59.26% des cas contre 37.04% des cas présentaient une LAL 2.

Selon la classification EGIL, la LAL B est notée chez 81.48% des cas et la LAL T représentaient 18.52% des cas.

Parmi les 54 cas, 55.56% appartiennent au groupe à risque standard et 44.44% des cas appartiennent au groupe à risque élevé de mauvais pronostic.



RESUMES



Résumé

Titre : la leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques : Etude rétrospective (Janvier 2016 –Décembre 2018)
Menée dans le Laboratoire Centrale d'Hématologie de l'Hôpital IBN SINA Rabat à propos de 54 cas.

Auteur : Jihane HIDA

Mots clés : LAL, épidémiologie, clinique, immunophénotypage, enfants.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de 54 enfants atteints de LAL colligés au Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital IBN SINA Rabat, dont l'objectif est la détermination des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques et leur comparaison avec ceux de la littérature.

Au terme de notre travail, on déduit que :

- L'âge moyen des patients atteint de LAL est 6.5 ans et une médiane de 5 ans.
- La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 3 et 6 ans avec un pourcentage de 48.5%.
- la population analysée a montré une prédominance masculine. En effet 59% des cas de sexe masculine et 41% des cas de sexe féminin avec un sexe ratio de 1,45. Pour la LAL B le sexe ratio égal à 1.2 et la LAL T égal à 4.
- Cliniquement 87% des cas manifestaient un syndrome anémique et les syndromes infectieux et hémorragique sont notés dans 20% des cas pour chacun des deux. Le syndrome tumoral est présent chez 37% des cas.
- Biologiquement 76% des patients ont un taux d'HB <10g/dl dont 11% ont une anémie profonde <5g/dl. La thrombopénie, la neutropénie, l'hyperleucocytose ont été présents respectivement dans 90.74%, 68.52%, et 51.58% des cas. Les LAL étaient de type 1, selon la classification FAB, dans 59.26% des cas et de type 2 dans 37% des cas.
- 94.44% des cas présentaient une blastose médullaire supérieure à 50%.
- L'immunophénotypage étaient de type B dans 81,48% des cas et de type T dans 18.52% des cas. Par ailleurs, 55.56% des cas ont été classés dans le groupe à risque standard contre 44.44% de risque élevé de mauvais pronostic.

Summary :

Title : Acute lymphoblastic leukemia in children : Epidemiological, clinical and biological aspects : Retrospective study (January 2016- December 2018)
Conducted in the Central Laboratory of Hematology of the IBN SINA Rabat Hospital on 54 cases.

Author : JIHANE HIDA

Keywords : ALL, epidemiology, clinical, immunophenotyping, children

At the end of our work, we deduce that :

- The mean age of patients with ALL is 6.5 years and a median of 5 years.
- The most affected age group is between 3 and 6 years with a percentage of 48.5%.
- The analyzed population showed a male predominance. In fact, 59% of male cases and 41% of female cases with a sex ratio of 1.45. For ALL B the sex ratio was 1.2 and ALL T was 4.
- Clinically 87% of the cases had anemic syndrome and infectious and hemorrhagic syndromes were noted in 20% of the cases for both. Tumor syndrome was present in 37% of cases.
- Biologically 76% of patients had rates of $HB > 10g/dl$ of which 11% had a profound anemia $< 5g/dl$. Thrombocytopenia, neutropenia and hyperleukocytosis were present in 90.74%, 68.52% and 51.58% of cases respectively. ALL type 1, according to FAB classification, were in 59,26% of cases and the type 2 were in 37% of cases.
- 94.44% of cases had spinal blastosis greater than 50%.
- Immunophenotyping was type B in 81.48% of cases and type T in 18.52% of cases. In addition, 55.56% of cases were classified in the standard risk group versus 44.44% in the high risk group for bad pronostic.

ملخص

العنوان: سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الطفل الجوانب الوبائية، السريرية والبيولوجية: دراسة استرجاعية أجريت على 54 حالة (يناير 2016 – دجنبر 2018) بالمختبر المركزي لأمراض الدم بمستشفى ابن سينا بالرباط

الكاتب: جيهان حيدة

الكلمات الأساسية: سرطان الدم اللمفاوي الحاد، علم الأوبئة، سريري، التتميط المناعي، الأطفال.

هذه دراسة استرجاعية وصفية لـ 54 طفل يعانون من سرطان الدم اللمفاوي الحاد، تم جمعها بالمختبر المركزي لأمراض الدم ابن سينا بالرباط و التي تهدف إلى تحديد الجوانب الوبائية، السريرية و البيولوجية و مقارنتها مع نظيراتها الموجودة في الأدبيات.

في نهاية الدراسة، نستنتج ما يلي:

- يبلغ متوسط العمر لدى المرضى الذين يعانون سرطان الدم اللمفاوي الحاد 6,5 سنوات و العمر الوسيط هو 5 سنوات.
- الفئة العمرية الأكثر تضررا تتراوح ما بين 3 إلى 6 سنوات بنسبة % 48.
- الدراسة التي أجريت على الأطفال أظهرت الغالبية للذكور بنسبة % 59 مقابل % 41 بالنسبة للإناث بمعدل جنس يساوي 1.45. بالنسبة لسرطان الدم اللمفاوي الحاد من النوع B معدل الجنس يساوي 1.2 أما معدل الجنس بالنسبة للنوع T يساوي 4.
- سريريا % 87 من الحالات أظهرت أعراض فقر الدم ، في حين أن الأعراض التعفننية و الأعراض النزيفية لوحظت بنسبة % 20 في كل واحدة منهما . أما بالنسبة لمتلازمة الورم فهي موجودة بنسبة % 20.
- بيولوجيا % 76 من المرضى لديهم مستويات الهيموغلوبين أقل من 10g/l ، من بينهم % 11 يعانون فقر الدم الحاد أقل من 5g/l. فيما نجد نقص الصفائح الدموية و نقص الخلايا الحبيبية المتعادلة و زيادة عدد الكريات البيضاء قد ظهرت على التوالي بنسبة % 90، % 68.52 و % 51.58 من الحالات. سرطان الدم اللمفاوي الحاد من النوع 1 ، حسب التصنيف FAB ، ظهر بنسبة % 59.26 من الحالات ، في حين % 37 من الحالات كانت من النوع 2.
- % 94.44 من الحالات أظهرت ثروة نخاع العظمي بالخلايا الورمية > % 50.
- أظهرت فحوصات النمط الظاهري المناعي النوع B % 81.48 من الحالات و النوع T % 18.52. من جهة أخرى % 55.56 من الحالات تم تصنيفها ضمن المجموعة ذات الخطر النموذجي بالمقابل % 44.44 تم تصنيفها ضمن المجموعة ذات الخطر المرتفع.

The page features four decorative floral corner ornaments, one in each corner, rendered in a light purple color. Each ornament consists of a central floral motif with several curved, leaf-like elements extending outwards, creating a symmetrical, scroll-like pattern.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Villacreces, A., *Hypoxia contributes to quiescence and chemoresistance of Leukemia Initiating Cells in B Acute Lymphocytic Leukemia*. *Epidemiology*, 2014. **1**(100): p. 000.
- [2] Therrien, R., et al., *Le cancer chez l'enfant*. *Pharmactuel*, 2013. **46**(3).
- [3] Baruchel, A., *Biologie et leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant*. *Revue Française des laboratoires*, 2003. **2003**(349): p. 14-16.
- [4] Beckerich, F., *Nouvelles approches thérapeutiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015. **2015**(471): p. 75-82.
- [5] Bertrand, Y., *Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aiguës de l'enfant*. *Revue française des laboratoires*, 2002. **2002**(344): p. 47-54.
- [6] Le Bris, Y. and M. Béné, *Le point sur les CAR T-cells*. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 2016. **4**(4): p. 202-209.
- [7] LYMPHOBLASTIQUES, L.A., *Signes cliniques*.
- [8] *Chapitre 11 - Tissu sanguin*, in *Embryologie et Histologie Humaines*, G. Tachdjian, et al., Editors. 2016, Elsevier Masson: Paris. p. 295-306.
- [9] Ribeiro-Fleury, T., *Evaluation in vitro de la fonction hématopoïétique des cellules souches mésenchymateuses médullaires au cours de leur différenciation*. 2010, Tours.
- [10] Cavé, H., *Biologie des leucémies aiguës lymphoblastiques en 2014*. *Archives de Pédiatrie*, 2014. **21**(5): p. 6-7.
- [11] Ravinet, A., et al., *Translocations récurrentes en onco-hématologie: physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique*. *Bulletin du Cancer*, 2011. **98**(12): p. 1403-1418.

- [12] Bernard, O., *Mécanismes de la leucémogénèse*. Bulletin du cancer, 2010. **97**(11): p. 1381-1388.
- [13] LENGLINÉ, E. and E. AZOULAY, *Prise en charge en urgence des leucémies aiguës*.
- [14] CHEFCHAOUNI, C., *Rechute oculaire de leucémie aiguë lymphoblastique*. Bull. Soc. belge Ophtalmol, 2002. **286**: p. 27-30.
- [15] Lefèvre, Y., et al., *Boiterie aiguë conduisant au diagnostic de leucémie aiguë. À propos de quatre cas initialement pris en charge aux urgences chirurgicales pédiatriques*. Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique, 2009. **95**(1): p. 79-84.
- [16] Geurten, C., C. Piette, and C. Hoyoux, *Schéma d'administration des glucocorticoïdes et risque d'ostéonécrose chez les enfants traités pour leucémie lymphoblastique aiguë—où en sommes-nous?* Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique, 2016. **4**(3): p. 182-187.
- [17] Maynadié, M. and X. Troussard, *Épidémiologie des leucémies aiguës*. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. **2015**(471): p. 29-33.
- [18] Amigou, A., *Etude des facteurs de risque des leucémies de l'enfant*. 2013, Paris 11.
- [19] ROBERT, M.D., *PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGÛE*.
- [20] KAID SALIM, K., *Leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte avec envahissement du système nerveux central*. 2011.
- [21] Clavel, J., *Facteurs de risque environnementaux des cancers de l'enfant*. Oncologie, 2016. **18**(11-12): p. 579-582.

- [22] Duval, R., *Benzène et leucémies: étude de l'effet des métabolites réactifs du benzène sur l'histone acétyltransférase CBP*. 2016, Sorbonne Paris Cité.
- [23] Hunault-Berger, M., I. Pellier, and N. Ifrah, *Leucémies aiguës lymphoblastiques (adulte et enfant): Diagnostic, évolution*. *La Revue du praticien* (Paris), 1999. **49**(4): p. 441-445.
- [24] Ayed, W., et al., *Trisomie 21 et cancers*. *Morphologie*, 2012. **96**(314-315): p. 57-66.
- [25] Faderl, S., S. Jeha, and H.M. Kantarjian, *The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2003. **98**(7): p. 1337-1354.
- [26] Appelbaum, F.R., *189 - The Acute Leukemias, in Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)*, L. Goldman and A.I. Schafer, Editors. 2012, W.B. Saunders: Philadelphia. . p. 1203-1209
- [27] VARET, B., *LE LIVRE DE L'INTERNE , HÉMATOLOGIE 3 ÉME ÉDITION* p. p. 165-173
- [28] EUGENE BRAUNWALD , K.J.I., ROBERT G.PETERSDORF, JEAN D.WILSON , JOSEPH B.MARTIN , ANTHONY S.FAUCI TR.HARRISON ,, *Principes de Médecine Interne. (leucémies)*. p. p. 1544.
- [29] cancérologie, s.m.d., *manuel de cancérologie 2013*. p. p. 721.
- [30] Michel, G., *Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adolescent: clinique et traitement*. *EMC-Pédiatrie-Mal Infect*. janv, 2008. **3**(3): p. 1-11.
- [31] Bury, J., et al., *Les signes prémonitoires des hémopathies malignes*. *Revue Médicale de Liège*, 1982. **37**: p. 293-296.

- [32] Flatrès, C., et al., *Leucémie aiguë découverte par imagerie par résonance magnétique osseuse: deux observations pédiatriques*. Archives de Pédiatrie, 2017. **24**(6): p. 542-546.
- [33] Poirée, M., et al., *Hypercalcémie menaçante révélatrice d'une leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant*. Archives de Pédiatrie, 2015. **22**(6): p. 608-612.
- [34] Passweg, J.R., et al., *Les leucémies aiguës*. Revue médicale suisse, 2008(158): p. 1272-1279.
- [35] Berthélémy, S., *L'hémogramme ou numération-formule sanguine*. Actualités Pharmaceutiques, 2014. **53**(538): p. 53-55.
- [36] Imbert, M. and O. Wagner-Ballon, *Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS*. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. **2015**(471): p. 83-90.
- [37] Doval, C., *La leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant: physiopathologie, états actuels des traitements et perspectives d'avenir*. Thèse de Pharmacie n° 3095. France. 2015.
- [38] Moix, P.-A., et al., *Ponction biopsie médullaire*. Revue médicale suisse, 2008(177): p. 2337.
- [39] Letestu, R. and F. Valensi. *La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique*. in *Annales de biologie clinique*. 2003.
- [40] EL JOUAIDI, S., *Diagnostic biologique des leucémies aiguës*. Thèse de Pharmacie de Rabat n°55. 2016.
- [41] Pierre Godeau , S.H., Jean-Charles Piette, *Traité de Médecine , Quatrième édition (leucémie aigue)*: . p. p. 2811-2814.

- [42] T.Coman , L.K., *hématologie oncohématologie. elsevier masson, (leucémies aiguës)*. p. p. 186-188.
- [43] Yazid, d., et al., *Leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant*.
- [44] JEBBARI, S., *Les caractéristiques immunophénotypiques des leucémies aiguës lymphoblastiques. thèse de pharmacie de Rabat n°166*. 2018.
- [45] Zenhäusern, R., et al. *Leucémies aiguës de l'adulte*. in *Forum Médical Suisse*. 2003. EMH Media.
- [46] Béné, M.-C. and F. Lacombe, *Place de la cytométrie en flux dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015. **2015**(471): p. 35-41.
- [47] DU CHAPITRE, P., *Diagnostic biologique des leucémies: exemple des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)*. *Cancérologie de l'enfant*, 2017: p. 49.
- [48] Lafage-Pochitaloff, M. and C. Charrin, *Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques*. *Pathologie Biologie*, 2003. **51**(6): p. 329-336.
- [49] du Manoir, S., *Intérêt diagnostique du caryotype spectral*. *Biofutur*, 1997. **165**(1997): p. 5.
- [50] Serge Romana, V.M., *Cytogénétique moléculaire*.
- [51] Féger, F. *Applications de la biologie moléculaire dans la prise en charge des hémopathies malignes*. in *Annales pharmaceutiques françaises*. 2004. Elsevier.
- [52] *Chapitre 5 - Techniques de biologie moléculaire*, in *Méthodes en Immunologie*. 2014, Elsevier Masson: Paris. p. 75-104.

- [53] Duployez, N. and C. Preudhomme, *Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës*. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. **2015**(471): p. 51-64.
- [54] Girard, S., et al. *Recommandations pour l'analyse du liquide céphalorachidien au cours des leucémies aiguës*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2017.
- [55] Touzart, A., *Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de l'adulte*. Option/Bio, 2011. **22**(451): p. 14-15.
- [56] Robert S.Hillmon , K.A.A., Henry M.Rinder, *Hématologie en pratique clinique guide de diagnostic et de traitement*.
- [57] EL YACHKOURI, H. and L. MAHMAL, *Evaluation du protocole national de la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques: expérience du service d'hématologie oncologie pédiatrique*. Thèse de Médecine de Marrakech n°80. Évaluation, 2014.
- [58] Onciu, M., *Acute lymphoblastic leukemia*. Hematol Oncol Clin North Am, 2009. **23**(4): p. 655-74.
- [59] le frère, f., *Hématologie et transfusion, 7ème édition*. . p. p. 131.
- [60] Frankfurt, O., L. Petersen, and M.S. Tallman, *Acute Lymphocytic Leukemia—Clinical Features and Making the Diagnosis*, in *Adult Acute Lymphocytic Leukemia*. 2011, Springer. p. 9-24.
- [61] Huh, Y.O. and S. Ibrahim, *Immunophenotypes in adult acute lymphocytic leukemia: Role of flow cytometry in diagnosis and monitoring of disease*. Hematology/oncology clinics of North America, 2000. **14**(6): p. 1251-1265.
- [62] Duployez, N., *Hématologie 2 ème édition*. avril, 2017: De Boeck Supérieur.

- [63] B, C., *Leucémies aiguës lymphoblastiques*. .
- [64] Valensi, F., *Classification des leucémies aiguës: nouvelles propositions de l'oms (Organisation Mondiale de la Santé)*. *Revue française des laboratoires*, 2002. **2002**(344): p. 19-24.
- [65] De Botton, S., P. Fenaux, and B. Quesnel, *Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes*. *Réanimation*, 2002. **11**(5): p. 306-316.
- [66] Valéra, M.C., et al., *Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia*. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2015. **44**(7): p. 483-489.
- [67] Bertrand, Y., *Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant*. *Oncologie*, 2006. **8**(6): p. 529-532.
- [68] Vidal, *Le mécanisme d'action de mercaptopurine*. <https://www.vidal.fr/substances/2321/mercaptopurine/#mecanisme>. Consulté le 21/07/2019.
- [69] ANSM, *Résumé des caractéristiques du produit .mercaptopurine* . <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223733.htm>. Consulté le 21/07/2019.
- [70] Vidal, *Le cyclophosphamide*. <https://www.vidal.fr/substances/1145/cyclophosphamide/#mecanisme>. conslté le 21/07/2019.
- [71] Vidal, *Endoxan*. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp968-ENDOXAN.html>. Consulté le 21/07/2019.
- [72] Vidal, *Le mécanisme d'action du doxorubicine*. <https://www.vidal.fr/substances/6769/doxorubicine/#mecanisme>. Consulté le 21/07/2019.

- [73] MÉDICAMENTS, B.D.D.P.D., *Rcp du doxorubicine*. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62783375&typedoc=R>. consulté le 21/07/2019.
- [74] Vidal, *Le mécanisme d'action du prednisone*. <https://www.vidal.fr/substances/2913/prednisone/#mecanisme>. Consulté le 21/07/2019.
- [75] ANSM, *Le prednisone*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194845.htm>. consulté le 21/07/2019.
- [76] Marcus, K.J. and J.T. Sandlund, *Chapter 73 - Pediatric Leukemias and Lymphomas*, in *Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition)*, L.L. Gunderson and J.E. Tepper, Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 1455-1463.e3.
- [77] Valteau-Couanet, D. and J.-H. Dalle, *Chapitre 9 - Greffes de cellules-souches hématopoïétiques*, in *Cancérologie de L'enfant*, Y. Pérel and D. Plantaz, Editors. 2017, Elsevier Masson: Paris. p. 119-129.
- [78] oli Carine, M.N.B., *ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTICS, ET THERAPEUTIQUES DES LEUCEMIES AIGUES CHEZ L'ENFANT DANS LES TROIS CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES (CHU) DU BURKINA FASO*. 2010.
- [79] Jeha, S. and C.-H. Pui, *Chapter 65 - Clinical Manifestations and Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*, in *Hematology (Seventh Edition)*, R. Hoffman, et al., Editors. 2018, Elsevier. p. 1020-1028.
- [80] LOPEZ, R., *DEFICIT EN TESTOSTERONE CHEZ LES HOMMES SURVIVANTS D'UNE LEUCEMIE AIGUE DE L'ENFANCE APRES UN TRAITEMENT PAR GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ET/OU IRRADIATION TESTICULAIRE: A PROPOS DE L'ETUDE LEA*. 2018.

- [81] Balsat, M. and J. Cornillon, *Inhibiteurs de mTOR: de l'explication biologique à l'application thérapeutique en hématologie*. Bulletin du cancer, 2011. **98**(8): p. 935-943.
- [82] Merlin, J.-L., *Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie*. Lett. pharmacol, 2008. **22**(2): p. 51-62.
- [83] Faure, S., *Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2)*. Actualités pharmaceutiques, 2015. **54**(546): p. 57-61.
- [84] Magalon, J., et al., *Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018*. Revue Francophone des Laboratoires, 2018. **2018**(507): p. 34-43.
- [85] M, J.M., *CAR-T therapy : un nouveau traitement du cancer en clinique*. Revue Francophone des Laboratoires, 2017. **2017**(497): p. 10.
- [86] de Lille, C., *Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant: rechutes médullaires à haut risque*. 2010.
- [87] Gajjar, A., et al., *Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2000. **96**(10): p. 3381-3384.
- [88] BOUHNOUN, A., *Leucémie aigue lymphoblastique de l'enfant. Approche thérapeutique: Etude rétrospective menée dans le centre d'hematologie pediatrique de Rabat à propos de 146 cas. Thèse de Pharmacie de Rabat n°21*. 2012.
- [89] Bellaaj, H., et al., *Rechute extramédullaire annexielle isolée d'une leucémie aiguë lymphoblastique: à propos d'un cas*. Archives de pédiatrie, 2009. **16**(7): p. 1016-1020.
- [90] Vilmer, E., H. Cave, and B. Granchamp, *Etude de la maladie résiduelle dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant*. Archives de pédiatrie (Paris), 1996. **3**: p. 204s-205s.

- [91] Preudhomme, C., *Biologie moléculaire et leucémies aiguës*. Revue Française des Laboratoires, 2002. **2002**(344): p. 41-46.
- [92] Michel, G., et al., *Le programme LEA, suivi prolongé après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfance: structuration, résultats et perspectives*. Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique, 2014. **2**(2): p. 90-98.
- [93] Baruchel, A., *Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant*. Archives de pédiatrie, 2003. **10**: p. s102-s105.
- [94] Hunger, S.P. and C.G. Mullighan, *Acute lymphoblastic leukemia in children*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(16): p. 1541-1552.
- [95] EL YACHKOURI, H. and L. MAHMAL, *Evaluation du protocole national de la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques: expérience du service d'hématologie oncologie pédiatrique*. Évaluation, 2014.
- [96] Tlamçani, I., et al., *Profil immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant*. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 2018. **21**(3): p. 149-159.
- [97] *07. Leucémies aiguës : Aspects cliniques*. Hématologie, 2006. **12**(1): p. 95-107.
- [98] KHATTAR, M., *Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës chez l'enfant: Etude rétrospective (Juin 2012-Mai 2014) effectuée au Laboratoire Central d'Hématologie IBN SINA Rabat. Thèse de Pharmacie de Rabat n°66*. 2014.
- [99] SALMA, M.B., *LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES LEUCEMIES AIGUES*. Thèse de Médecine de Fès N° 139/11.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

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

""والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 63

سنة : 2020

سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الطفل

الجوانب الوبائية، السريرية والبيولوجية:

دراسة استرجاعية أجريت على 54 حالة (يناير 2016 – دجنبر 2018)

بالمختبر المركزي لأمراض الدم بمستشفى ابن سينا بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيدة جيهان حيدة

المزودة في 19 دجنبر 1993 بتمارة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : سرطان الدم اللمفاوي الحاد؛ علم الأوبئة؛ سريري؛ التنميط المناعي؛ الأطفال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد أناس الجعيدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي