



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

Année 2022

Thèse N° 386

Leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant : Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/12/2022

PAR

Mme. **JIHAD EL CAIDI**

Née Le 04 octobre 1995 à TAROUDANT

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Leucémie aiguë lymphoblastique – Enfant – Diagnostic – Traitement – Pronostic

JURY

Mme. **J. EL HOUDZI**

Professeur d'Hématologie Oncologie pédiatrique

PRESIDENT

Mme. **M. EL BAZ**

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. **A. BOURRAHOUE**

Professeur de Pédiatrie

Mr. **M. BOURROUS**

Professeur de Pédiatrie

Mr. **M. AIT AMEUR**

Professeur d'Hématologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et	LAKOUICHMI	Stomatologie et

	maladies métaboliques	Mohammed	chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOÛI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed	Anesthésie-réanimation	SAMKAOÛI Mohamed	Anesthésie- réanimation

Rhassane		Abdenasser	
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie

BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIGHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie

BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DEDICACES



الله

A ALLAH

*L'Unique, le Tout-Puissant, Qui m'a inspirée et guidée vers la bonne voie.
Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements Pour votre
clémence et miséricorde. Que la prière et le salut soit sur le prophète.*

A ma chère mère, Zohra Chakir, la lumière de ma vie :

J'ai toujours attendu avec une grande impatience ce jour où de manière solennelle et devant l'ensemble de mes maîtres, famille et amis, je te témoignerai toute ma gratitude. Aucune dédicace n'est susceptible de t'exprimer la profondeur de mon amour et de mon estime pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études. Tu m'as tout donné, tout transmis, et tu as sacrifié ta vie pour que je sois là où je suis aujourd'hui. Je serai ton dévoué pour tout le restant de mon existence et nulle déclaration ne m'allégerais de la lourde responsabilité dont je me sens investi à votre égard. Ce travail et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que tu n'as cessé de déployer. Je suis chanceuse d'avoir une personne forte comme toi à mes côtés, et je remercie dieu pour cela à chaque instant. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie particulièrement. Puisse dieu te garder auprès de moi, en bonne santé, afin que je puisse vous combler à mon tour. Je t'aime maman.

A mon cher père, Lahoucine EL Caïdi :

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices innombrables que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être. Je te remercie pour tes encouragements, ta patience et ton soutien. Ton esprit critique et tes conseils font de moi la femme que je suis aujourd'hui. Tu as su créer la balance, aux côtés de maman, afin que je puisse recevoir la meilleure éducation possible. Que ce travail soit le fruit de tes sacrifices et ta confiance et le modeste témoignage de mon profond respect et mon plus grand amour. J'espère te rendre fier papa, et honorer ton nom. Qu'ALLAH le tout puissant, te comble de santé et t'accorde une longue vie.

A mes très chers Frères :

Zakaria EL Caïdi et Mohamed amine EL Caïdi

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent, je vous dédie ce travail. Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre soutien et vos encouragements. Je souhaite que vous trouviez dans ce texte, le témoignage de l'attachement, de l'amour et des sentiments les plus sincères et les plus affectueux que je porte pour vous. J'ai la chance d'être entourée par le meilleur grand frère qui puisse exister et le meilleur petit frère que l'on puisse avoir. Que Dieu vous protège et vous réserve un bon avenir.

A mon cher conjoint, Zakaria :

Tu es l'exemple du mari présent et dévoué. Après le soutien de mes parents 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, je n'oublierai jamais tes sacrifices et tes efforts pour que je réalise ce travail. Quoi je fasse ou je dise, je ne saurai point de te remercier comme il se doit. Tu m'as toujours poussé à aller de l'avant et à me surpasser quand j'avais plus assez de force. Un grand merci à tes parents, Mr EL Ouazzani et Mme Fatima, qui ont fait de toi la personne que tu es aujourd'hui, ainsi que pour leur soutien. Je te dédie tout particulièrement ce travail en espérant être à la hauteur de tes espérances. Que Dieu nous accorde une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite et nous réunir dans l'au-delà inchaALLAH.

A la mémoire de mes grands-parents maternels :

Lala Aïcha et Moulay Abdellah Chakir

La lumière qui ne s'éteint jamais...Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce moment de bonheur ensemble. Qu'Allah ait vos âmes et vous accueille dans son paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde. Les moments que j'ai passé à vos côtés sont gravés à l'encre indélébile dans mes pensées. J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi. Que ce modeste travail vous rende hommage.

A ma Tante Malika Chakir et mes cousins Adil et Naïma :

Aucun mot ne saurait décrire à quel point je suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi, vous m'avez soutenue et comblée tout au long de mon parcours. J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère. Puisse Dieu tout puissant vous protège et vous garde.

A toute la famille El Caidi et Chakir :

Il me serait difficile de tous vous citer un par un. Merci pour tous les magnifiques moments que nous avons passé ensemble depuis ma naissance, pour votre soutien, vos conseils, et votre amour incomparable. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère. Que Dieu tout puissant vous protège et vous procure bonheur et prospérité.

A mes très chères amies :

*Hayat Oukhellou, Noura El Bouchti, Ikram El Hassib, Firdaouss El Fartass,
Asma Blila, Sofia Bih, Loubna Mouana, Bouchra El Haichami, Wafae El
Youssefi, Hanane El Halla, Khaoula El Bezzi, Nihal El Bouaichi...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection
et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et amies sur qui je peux compter.
En témoignage de l'amitié qui nous unit, les souvenirs et tous les moments que
nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie
pleine de bonheur et de réussite.*

*A tout ceux qui par un mot ou un sourire,
m'ont donné la force de continuer.*

*À tous mes enseignants depuis l'école primaire.
À tous les médecins et résidents qui m'ont transmis leur savoir.
À tous les patients, qui ont fait de moi le médecin que je suis.
À tous ceux qui se réjouissent de mon bonheur,
et qui me portent un amour sincère.
À tous ceux que je n'ai pas pu citer,
Pardonnez-moi pour cette omission assurément involontaire.
Merci pour votre soutien.*

*À tous mes enseignants de la FMPM
Avec ma reconnaissance et ma haute considération.*



REMERCIEMENTS



*A Notre Maître et Présidente de thèse :
Madame EL Houdzi Jamila
Professeure et Chef du service d'Hématologie et oncologie Pédiatrique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

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 faire Honneur en acceptant de présider les Jury de cette thèse. Votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Veuillez trouver, chère maître, dans ce travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre plus profond respect.

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse :
Madame EL Baz Meriem
Professeure en Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

Permettez-nous, professeur, d'exprimer nos profonds remerciements pour nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation avec patience et disponibilité. Votre œil critique nous a été très précieux pour structurer ce travail et pour améliorer sa qualité. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité et votre générosité. C'était un grand honneur et un immense plaisir de travailler sous votre direction 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. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.

A Notre Maître et Juge de thèse :

Madame Bourrahouat Aïcha

Professeure en pédiatrie

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres du jury de cette thèse. Nous avons eu la chance de faire partie des étudiants de votre service et de profiter de l'étendue de votre savoir. Votre compétence et votre enseignement riche nous servent d'exemple. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Veuillez trouver, chère maître, à travers ce modeste travail l'expression de notre admiration et nos sincères remerciements.

A Notre Maître et Juge de thèse :

Monsieur Bourrous Mounir

Professeur et Chef du service des urgences Pédiatriques

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Votre présence dans ce jury témoigne de l'importance que vous accordez à chacun de vos étudiants. Je n'ai pas eu l'occasion de passer dans votre service 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. Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect

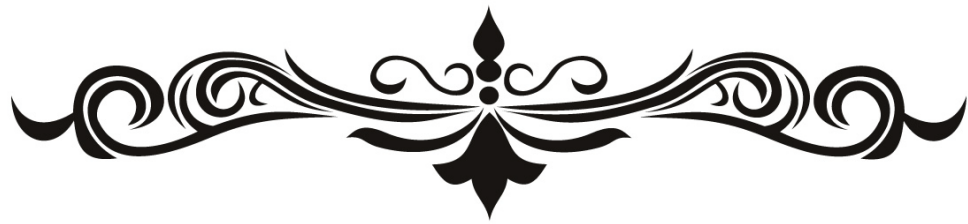
A Notre Maître et Juge de thèse :

Monsieur Ait Ameer Mustapha

Professeur et Chef du service de transfusion sanguine

HMA de Marrakech

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil. Vous avez toujours suscité notre admiration par vos qualités humaines et professionnelles et nous vous remercions de la solide formation en hématologie que nous avons reçue grâce à vous de par votre enthousiasme à transmettre votre savoir. Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADPs	: Adénopathies
BAL	: Leucémie aigue biphénotypique
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle
BFU	: Burst Forming Unit
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CD	: Cluster de différenciation
CFU	: Colony Forming Unit
CGH	: Comparative Genomic Hybridization
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMF	: Cytométrie en flux
CMH	: Complexe majeure d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
Del	: Délétion
Der	: Dérivation
EBV	: Epstein-Barr virus
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
EGIFL	: European groups for the immunologiques caractérisations of leukemias
FAB	: Franco-Américano-Britannique
FDA	: Food and Drug Administration
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization
G/l	: Giga par litre
GB	: Globules blancs
Hb	: Hémoglobine
HDL	: High density lipoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HPM	: Hépatomégalie
Ig	: Immunoglobuline
IV	: Intraveineux
LA	: Leucémie aigue
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigue myéloblastique
LCR	: Liquide Céphalorachidien
LDH	: lactate déshydrogénase

LMC	: leucémie myéloblastique chronique
M-BCR	: Minor breakpoint cluster region
M/F	: Masculin/Féminin
MGG	: May Grünwald Giemsa
MLL	: Mixte linage leukemia
MO	: Moelle osseuse
MPO	: Myéloperoxydase
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
Ph	: Chromosome Philadelphie
PL	: Ponction Lombar
PLQ	: Plaquettes
PNN	: polynucléaires neutrophiles
RC	: Rémission complète
RE	: Risque élevé
RS	: Risque standard
RT	: Rechute testiculaire
SCL/TAL1	: Stem-cell ligand/T-cell acute leukemia 1
SNC	: Système Nerveux Central
T	: Trisomie
t	: Translocation
Tdt	: Terminal déoxynucléotidyl transférase
TK	: Tyrosine kinase
TSH	: Thyroïd Stimulating Hormon
VHB	: Virus d'hépatite B
VHC	: Virus d'hépatite C
VIH	: Virus d'immunodéficiency humaine
VZV	: Virus Varicelle-Zona
%	: Pourcentage
6-MP	: 6-Mercaptopurine



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. MATERIELS :	5
1. Type et période d'étude :	5
2. Patients :	5
3. Objectif de l'étude :	5
4. Critères d'inclusion :	5
5. Critères d'exclusion :	5
II. METHODES :	6
1. Modalités de collecte des données :	6
2. Analyse statistique :	7
RESULTATS	8
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	9
1. Prévalence :	9
2. Répartition selon l'âge :	9
3. Répartition selon le sexe :	10
4. Répartition géographique :	11
II. DONNEES CLINIQUES :	12
1. Antécédents des patients :	12
2. Motif de consultation initial :	12
3. Délai de consultation :	13
4. Médecin / Unité référant au SHOP :	14
5. Signes cliniques :	14
5.1. Syndrome d'insuffisance médullaire	14
5.2. Syndrome tumoral	17
5.3. Syndrome infiltratif	18
5.4. Autres signes cliniques	18
III. DONNEES BIOLOGIQUES :	19
1. Hémogramme :	19
2. Myélogramme :	22
3. Biopsie ostéo-médullaire :	23
4. Immunophénotypage :	23
5. Cytogénétique :	24
6. Autres examens paracliniques :	24
IV. GROUPE PRONOSTIQUE :	28
V. TRAITEMENT :	29
1. La Préphase :	30
2. L'Induction :	31
3. La Consolidation :	34
4. L'Intensification 1 :	35
5. L'Interphase :	36

6. L'Intensification 2 :	37
7. La Réinduction :	38
8. La Maintenance :	40
VI. EVOLUTION :	41
1. Perdus de vue :	41
2. Rechutes :	41
3. Décès :	44
4. Survie :	46
6. La survie globale à 5 ans :	47
7. La survie sans événement :	48
8. Résumé de l'évolution globale des enfants de notre série :	50
DISCUSSION	51
I. DEFINITION DES LAL :	52
II. PHYSIOPATHOLOGIE :	53
1. Hématopoïèse :	53
2. Leucémogénèse :	56
III. EPIDEMIOLOGIE :	58
1. Prévalence :	58
2. Age :	59
3. Sexe :	60
4. Facteurs ethniques et géographique :	60
IV. FACTEURS CONTRIBUTIFS :	62
1. Facteurs exogènes :	62
2. Facteurs endogènes :	64
V. DONNEES CLINIQUES :	65
1. Délai du diagnostic :	65
2. Signes cliniques :	65
VI. DONNEES BIOLOGIQUES :	75
1. Hémogramme :	75
2. Myélogramme :	78
3. Biopsie ostéo-médullaire :	81
4. Cytochimie :	81
5. Immunophénotypage :	82
6. Cytogénétique :	84
7. Biologie moléculaire :	85
8. Autres examens :	95
VII. CLASSIFICATION DES LAL	99
1. Classification cytomorphologique : FAB	99
2. Classification Immunophénotypique : EGIFL	102
3. Classification de l'OMS :	105
VIII.FACTEURS PRONOSTICS	109
1. Facteurs liés au patient :	110
2. Facteurs nutritionnels et ethniques :	111

3. Facteurs liés à la maladie :	111
4. Facteurs thérapeutiques :	113
IX. TRAITEMENT DES LAL :	115
1. But du traitement :	115
2. Prévention et traitement des complications :	116
3. Moyens thérapeutiques :	118
3.1. Chimiothérapie	119
3.2. Radiothérapie	123
3.3. Place de la greffe de moelle	124
3.4. Traitements adjuvants	125
3.5. Nouvelles approches thérapeutiques	126
3.6. Car-T cells :	129
X. MODALITES EVOLUTIVES	131
1. Rémission complète :	131
2. Rechutes :	133
3. Décès :	136
4. Complications :	137
XI. SUIVI DU PATIENT APRES TRAITEMENT :	141
XII. QUALITE DE VIE :	142
XIII. PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE :	143
CONCLUSION	145
ANNEXES	148
RESUMES	154
BIBLIOGRAPHIE	158



INTRODUCTION



Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale et incontrôlée dans la moelle osseuse de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de leur différenciation appelés : les blastes. [1]

Ils représentent entre 10 et 15% des hémopathies malignes avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale inférieur à 6/100 000 habitants/an. [2]

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le cancer le plus fréquent chez l'enfant, elle représente environ un quart de tous les cancers chez les sujets de moins de 15 ans [3] et elle est aussi environ 5 fois plus prédominante que la LAM. [4]

La présentation clinique de la LAL est polymorphe, les enfants consultent généralement pour les symptômes suivants : fatigue, fièvre, infection persistante, ecchymoses ou saignement, douleurs osseuses, arthralgies ou adénopathies. Ces signes sont le reflet d'une hématopoïèse déficiente causée par l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules leucémiques. [5]

Le diagnostic repose sur la présence dans la moelle osseuse et/ou le sang de plus de 20% de blastes identifiés comme lymphoblastiques par un immunophénotypage. L'examen cytogénétique et moléculaire sur le prélèvement médullaire permet de compléter la caractérisation de la LAL et de définir des critères pronostiques, indispensables à la prise en charge thérapeutique. [6]

Les formes inhabituelles et l'utilisation des corticoïdes peuvent être à l'origine d'un problème de diagnostic, source de retard dans la prise en charge de la LAL et semblent majorer les complications initiales, voire favoriser des atteintes diffuses ainsi qu'une corticorésistance ultérieure. [7] La prudence est donc requise quant à leur prescription notamment devant des tableaux cliniques infectieux peu spécifiques, pour lesquels une numération formule sanguine (NFS) est particulièrement recommandée. [7]

Le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant a connu une remarquable évolution, avec des progrès considérables qui ont été faits au cours des 40 dernières années. Il fait appel à des protocoles associant plusieurs chimiothérapies de plus grande efficacité, permettant d'atteindre un taux de guérison supérieur à 80 % chez les enfants dans les pays

développés, tandis que le taux de survie chez leurs homologues dans les pays en voie de développement n'excède guère 30 à 40 %. [8]

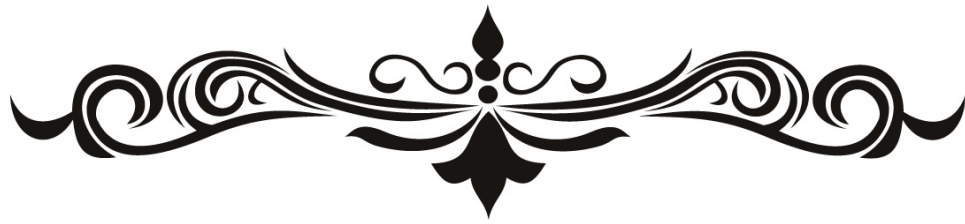
Cependant, les échecs de ces traitements se décomposent en décès toxiques, liés à des conséquences du traitement, dans environ 5 à 10 % des cas, et en rechutes, dans 15 à 20% des cas. Et parmi ceux-ci, 40 à 80% décèdent de la maladie dans les cinq ans. Les localisations de ces rechutes, isolées ou combinées, sont essentiellement la moelle osseuse, les méninges, et les testicules chez les garçons. [9]

La surveillance est ainsi orientée vers le dépistage d'éventuelles séquelles des traitements. La toxicité myocardique des anthracyclines justifie un suivi cardiologique à long terme. Les complications endocriniennes sont surtout liées à la radiothérapie, qui n'est actuellement nécessaire que pour une minorité d'enfants : puberté précoce, déficit en hormone de croissance, insuffisance gonadique, ou thyroïdienne. Un suivi attentif de la croissance staturo-pondérale est cependant indispensable, pour prendre en charge une éventuelle obésité. Des troubles de la minéralisation osseuse peuvent être observés. La survenue, rare, d'une seconde pathologie néoplasique peut être favorisée par le traitement reçu. [9]

Préserver la qualité de vie, assurer un parcours scolaire et une insertion socioprofessionnelle normaux des patients guéris doit être aussi un objectif primordial de la prise en charge actuelle des leucémies de l'enfant.

Ce travail a pour objectifs :

- La description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques colligés au service d'Hémo-Oncologie pédiatrique de CHU Mohamed VI sur une période de 5 ans. Et leur comparaison avec ceux publiés dans la littérature.



*MATÉRIELS
ET
MÉTHODES*



I. MATERIELS :

1. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série de 64 cas de LAL colligés au service d'hématologie oncologie pédiatrique de CHU Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 5 ans allant du mois de Janvier 2015 au mois de Décembre 2020.

2. Patients :

L'étude couvre les enfants âgés de 0 à 18 ans, chez lesquels une leucémie aiguë lymphoblastique de novo a été diagnostiquée entre Janvier 2015 et Décembre 2020.

3. Objectif de l'étude :

L'objectif de ce travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des cas de LAL chez l'enfant, ainsi d'évaluer le pronostic des LAL au SHOP.

4. Critères d'inclusion :

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

5. Critères d'exclusion :

Les patients exclus ont un des critères suivants :

- Les patients dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé.

- Les patients ayant des dossiers incomplets ou non trouvés.
- Les patients transférés à un autre centre d'oncologie.
- Les LAL de type Burkitt (type FAB L3).

II. METHODES :

1. Modalités de collecte des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients atteints de LAL au niveau du service d'hémo-oncologie pédiatrique et répertoriées sur une fiche d'exploitation (Annexe 1) préétablie, qui a permis de rassembler et d'analyser les principaux caractères épidémiologiques, cliniques, biologiques, les profils cytogénétiques, les traitements reçus, la tolérance et l'évolution des patients.

- ❖ Cette fiche comporte les items suivants :
 - Données générales concernant les patients dont l'identité, l'âge, le sexe, l'origine et les antécédents.
 - Les caractéristiques cliniques : syndrome tumoral, syndrome hémorragiques, syndrome infiltratif, signes neurologiques cliniques...etc.
 - Les différents délais : le délai de diagnostic, délai de la consultation et le délai de traitement.
 - Les éléments du diagnostic : l'hémogramme, le taux des blastes au frottis sanguin, La biochimie, le myélogramme, l'immunophénotypage des cellules leucémiques, la cytogénétique, la présence d'une atteinte du SNC.
 - Le traitement reçu et la date du début du traitement.

- Les évaluations biologiques au cours des différentes étapes du traitement : corticosensibilité, rémission complète (RC), rechute, abandon de traitement, décès ...
- La tolérance du traitement initial.
- Les données évolutives :
 - L'évaluation des malades après chaque cure de chimiothérapie.
 - L'évolution : la rémission, la survenue de la rechute, les décès et les perdus de vue.

Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, l'abandon du traitement, la perte de suivi, ou bien la fin de la période d'étude.

2. Analyse statistique :

Elle a fait appel à une analyse descriptive : pour les variables qualitatives, nous avons utilisé les pourcentages et les effectifs, et pour les variables quantitatives, nous avons utilisé les moyennes. L'exploitation statistique a été réalisée par le logiciel de traitement statistique (IBM SPSS Statistics for Windows version 21.0).

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés sur Microsoft Excel 2019.



RESULTATS



I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Prévalence :

- Au cours de la période d'étude, sur 653 nouveaux cas enregistrés d'affections malignes, 64 cas de LAL ont été colligés au sein du service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) du CHU Mohamed VI de Marrakech, soit 9.8 %, ce qui correspond à un cas de LAL pour 10 patients.
- Le nombre d'enfants diagnostiqués annuellement pour LAL oscillait entre 5 et 18 cas.

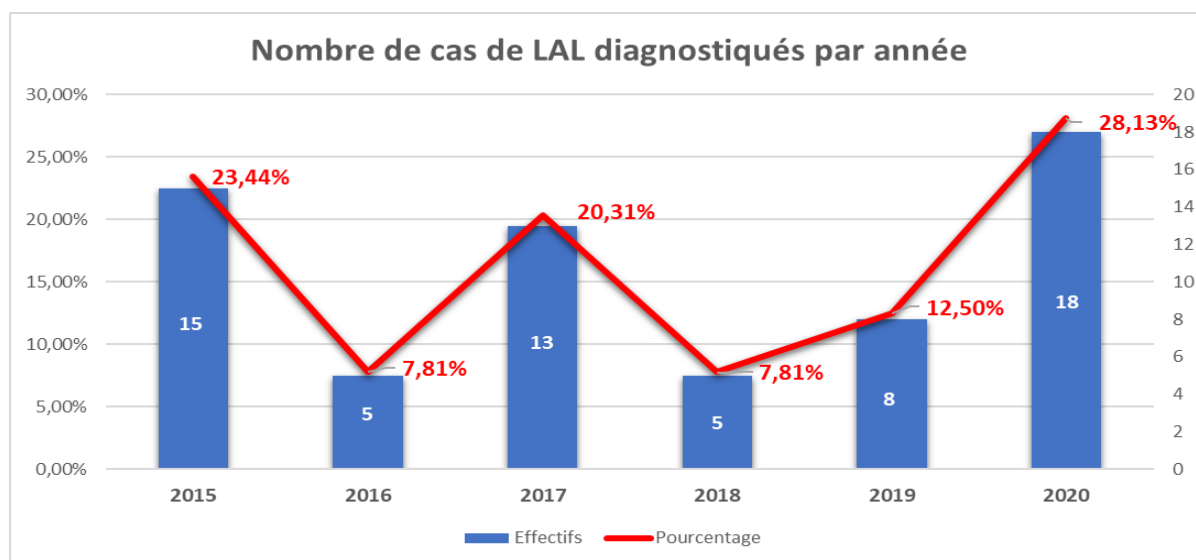


Figure 1 : Répartition annuelle des cas de LAL au SHOP entre 2015 et 2020.

2. Répartition selon l'âge :

- Dans cette série, l'âge a varié entre 9 mois et 15 ans avec une moyenne de 6 ans.
- Les patients ont été répartis selon les tranches d'âge comme suit :
La tranche d'âge (2-5 ans) était la plus fréquente avec un pourcentage de 42,2%, suivie par la tranche d'âge (6-11 ans) avec 32,8% puis par les deux tranches d'âge (<2 ans) et (>12 ans) avec 12,5%.

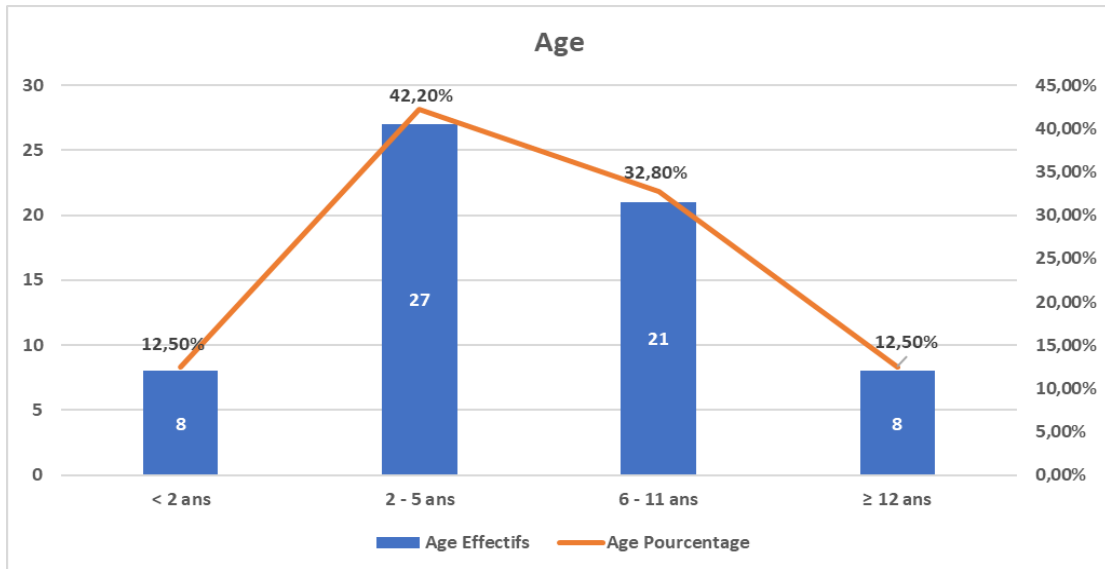


Figure 2 : Répartition des patients suivis pour LAL au SHOP en fonction de la tranche d'âge.

3. Répartition selon le sexe :

- La population analysée a montré une prédominance masculine. Les patients ont été répartis dans cette étude en 39 patients soit 60,90% du sexe masculin et 25 du sexe féminin soit 39,10%, avec un sexe-ratio de M/F : 1,56.

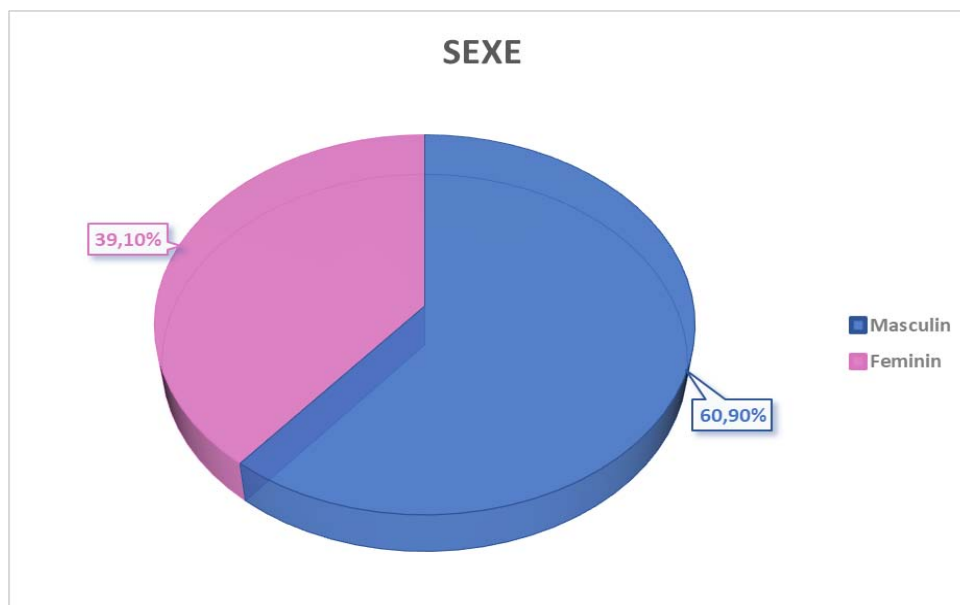


Figure 3 : Répartition des patients suivis pour LAL au SHOP en fonction du sexe.

4. Répartition géographique :

4.1. Répartition géographique selon la province :

- La majorité de nos patients résidait dans la région de Marrakech Tensift el Haouz Safi Essaouira, représentant ainsi un pourcentage de 62,50%. Le reste des patients habitait à plus de 100 km de Marrakech.

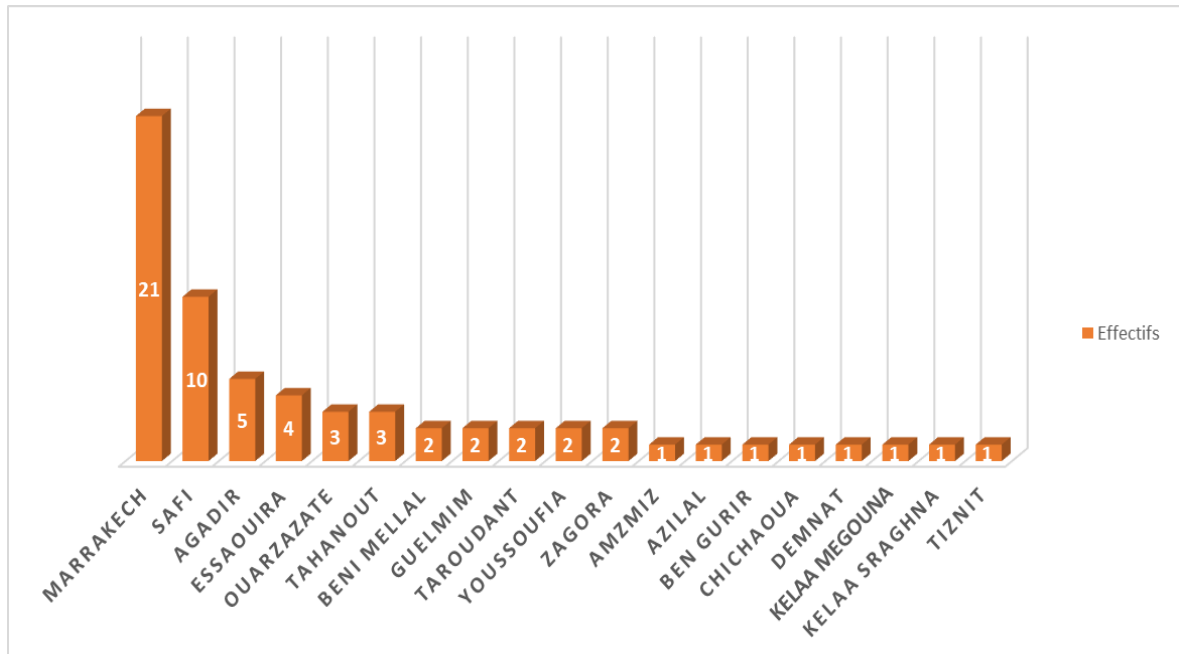
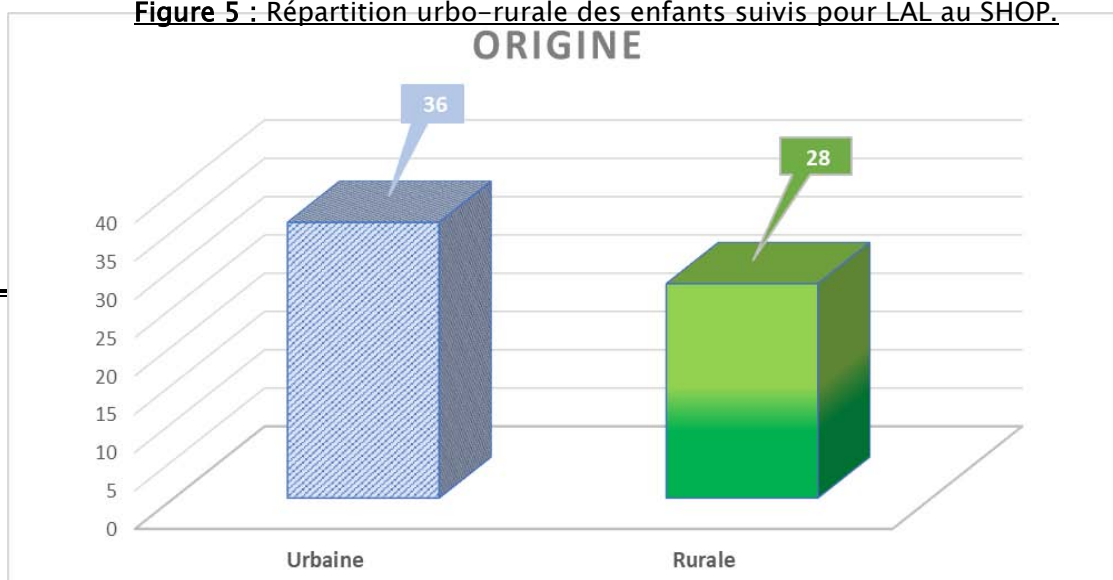


Figure 4 : Répartition des patients suivis pour LAL en fonction de la province.

4.2. Répartition géographique (Urbaine / Rurale) :

- Dans cette série, il y avait une prédominance des enfants issus du milieu urbain avec un pourcentage de 56,30% des cas, contre 43,70% des cas issus du milieu rural.

Figure 5 : Répartition urbo-rurale des enfants suivis pour LAL au SHOP.



II. DONNEES CLINIQUES :

1. Antécédents des patients :

- La plupart des malades inclus dans cette étude n'ont pas présenté d'antécédents pathologiques particuliers.
- Parmi les soixante-quatre malades inclus dans l'étude, neuf ont eu des antécédents :
 - Sept patients ont été issus d'un mariage consanguin de 1^{er} degré.
 - Un enfant est porteur d'une trisomie 21 (T21).
 - Un enfant avait une cousine paternelle suivie pour leucémie aiguë.

2. Motif de consultation initial :

Les principaux symptômes étaient dominés par la fièvre, le syndrome anémique et le syndrome hémorragique.

Tableau I : Répartition des patients suivis pour LAL selon le motif de consultation initial.

Motif de consultation initial	Effectifs	Pourcentage%
Fièvre	36	56,25 %
Syndrome anémique	40	62,50 %
Syndrome hémorragique	24	37,50 %
Dyspnée	11	17,18 %
Arthralgies	6	9,37 %
Douleurs osseuses	6	9,37 %

3. Délai de consultation :

- Dans cette étude, le délai entre l'apparition des manifestations cliniques et la première consultation a varié entre 2 jours et 6 mois, avec un délai moyen de 24 jours. 60,93%

des patients ont consulté au cours des premiers 15 jours d'évolution, 23,43% après une durée d'évolution entre 15 jours et un mois et 15,62% après une durée d'évolution entre un et 6 mois (Figure 6).

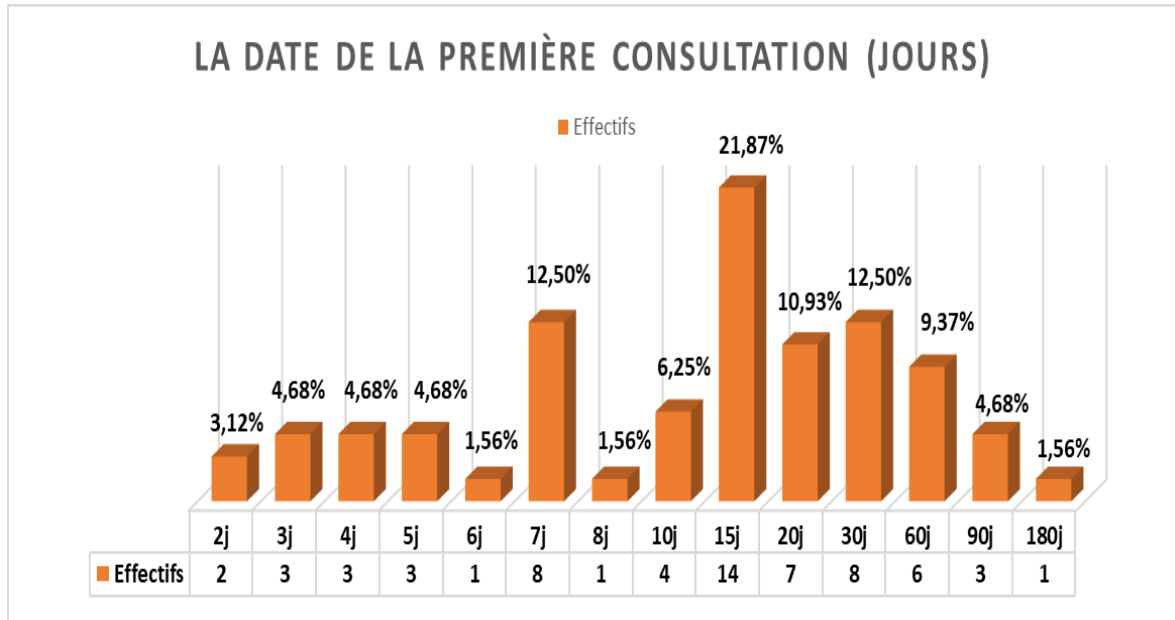


Figure 6 : Répartition des patients selon le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation.

4. Médecin / Unité référant au SHOP :

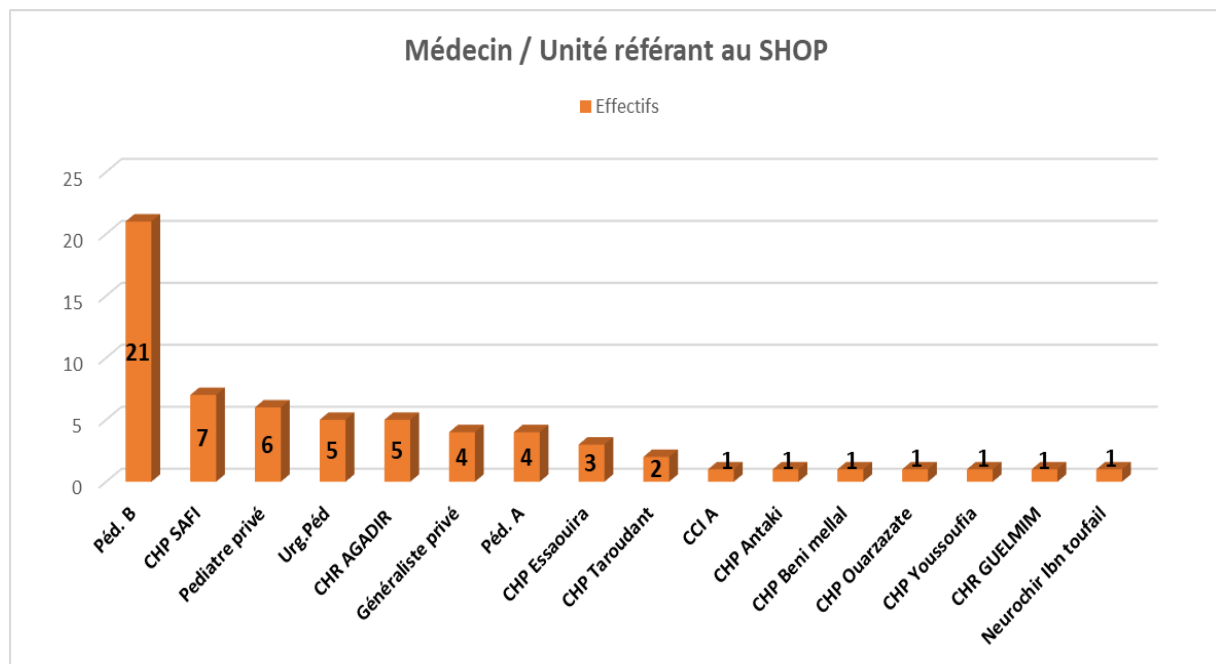


Figure 7 : Médecin / Unité référant au SHOP.

5. Signes cliniques :

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

5.1. Syndrome d'insuffisance médullaire :

a. Syndrome anémique :

Il était présent chez 57 enfants, soit 89,10% des cas, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable allant d'une légère pâleur jusqu'à une pâleur extrême motivant la consultation.

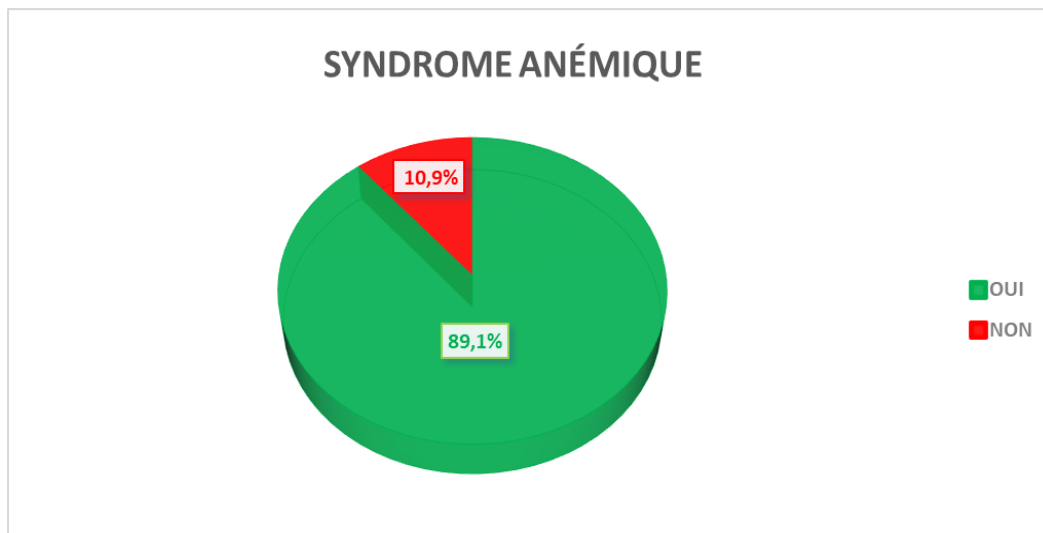


Figure 8 : Répartition du syndrome anémique chez les patients suivis pour LAL au SHOP.

b. Syndrome hémorragique :

Le syndrome hémorragique a été observé chez 28 enfants, soit 43,8% des cas. Ce syndrome s'est manifesté par des saignements cutanés représentés par des purpuras et des ecchymoses, d'hémorragie digestive sous forme de rectorragies et méléna et parfois intéresse les muqueuses sous forme d'épistaxis et gingivorragies.

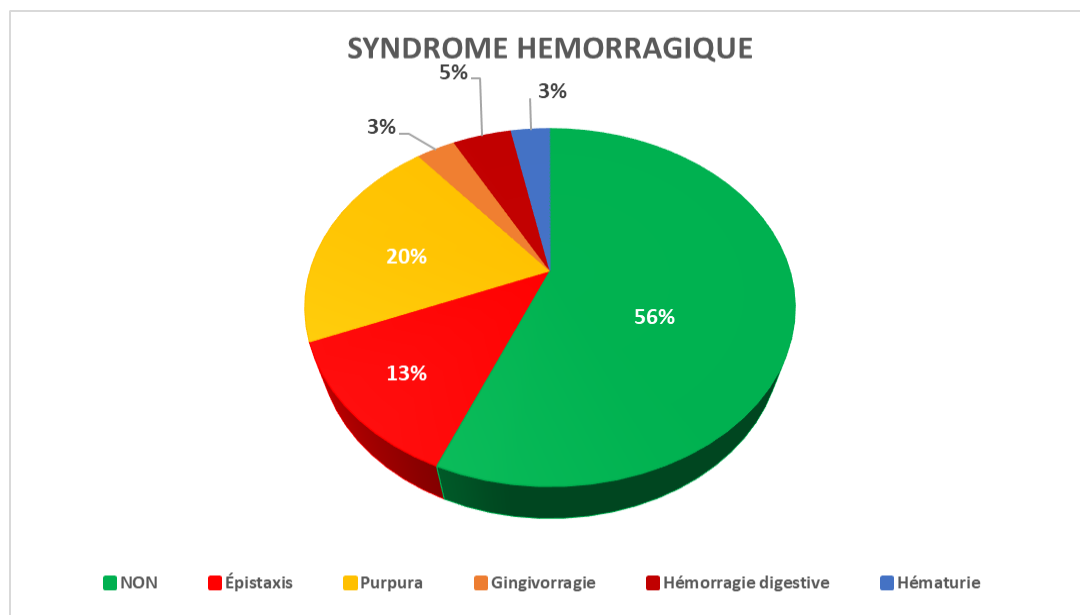


Figure 9 : Répartition du syndrome hémorragique chez les patients suivis pour LAL au SHOP.

c. Syndrome infectieux :

Trente-neuf enfants parmi les cas étudiés, soit 60,9% des cas, ont eu un syndrome infectieux dont le maître symptôme était la fièvre.

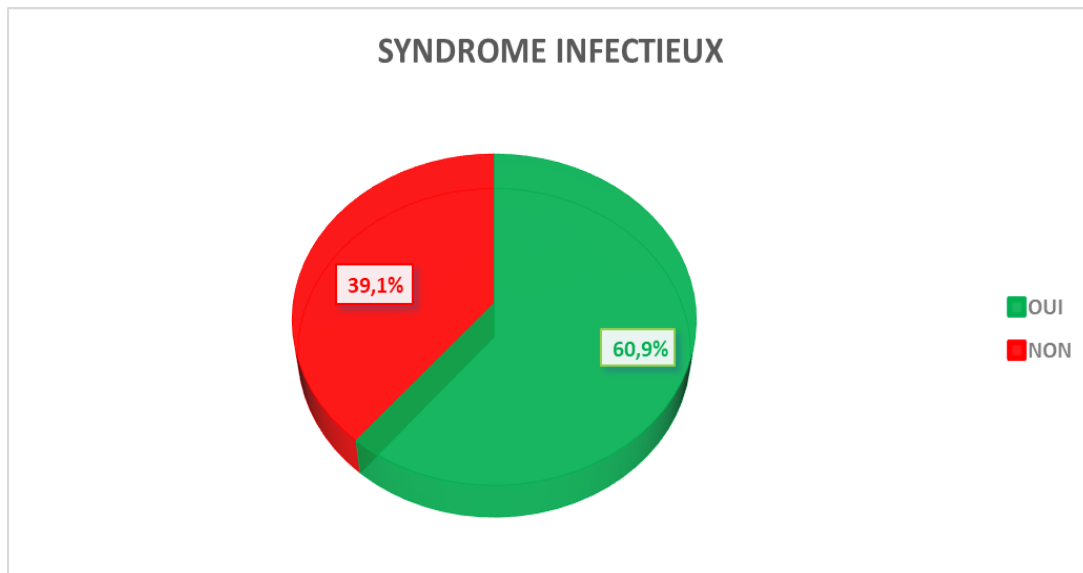


Figure 10 : Répartition du syndrome infectieux chez les patients suivis pour LAL au SHOP.

✚ Un syndrome d'insuffisance médullaire complet a été observé chez 33% des malades.

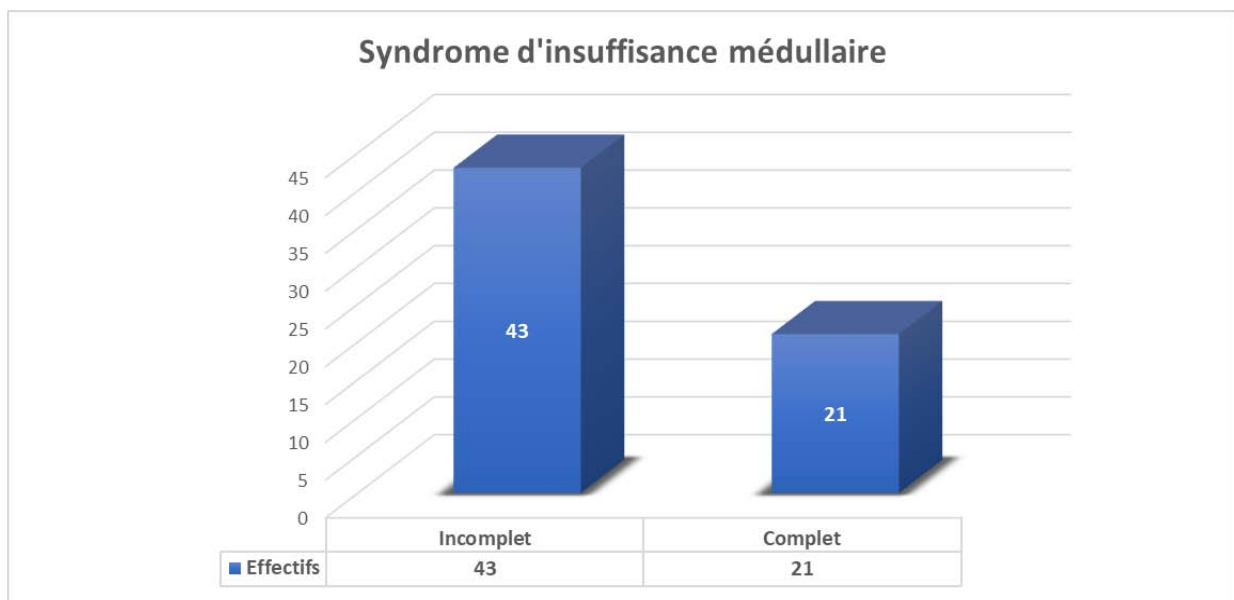


Figure 11 : Répartition du syndrome d'insuffisance médullaire chez les patients suivis pour LAL.

5.2. Syndrome tumoral :

Le syndrome tumoral se traduit cliniquement par l'hypertrophie des organes lymphoïdes, il était présent chez 50% des malades, représenté par :

a. Splénomégalie :

- Retrouvée chez 21 enfants, soit une fréquence de 32,81%.

b. Hépatomégalie :

- Constatée chez 20 enfants sur 64, soit 31,25% des cas.

c. Adénopathies :

- Présentes chez 38 patients soit 59,38% des cas, atteints les différentes chaînes Ganglionnaires accessibles à la palpation dont la localisation cervicale est la plus fréquente.

d. Masse médiastinale :

- Retrouvée chez 8 enfants, soit une fréquence de 12,50%, responsable dans 37,5% d'un syndrome cave supérieur.

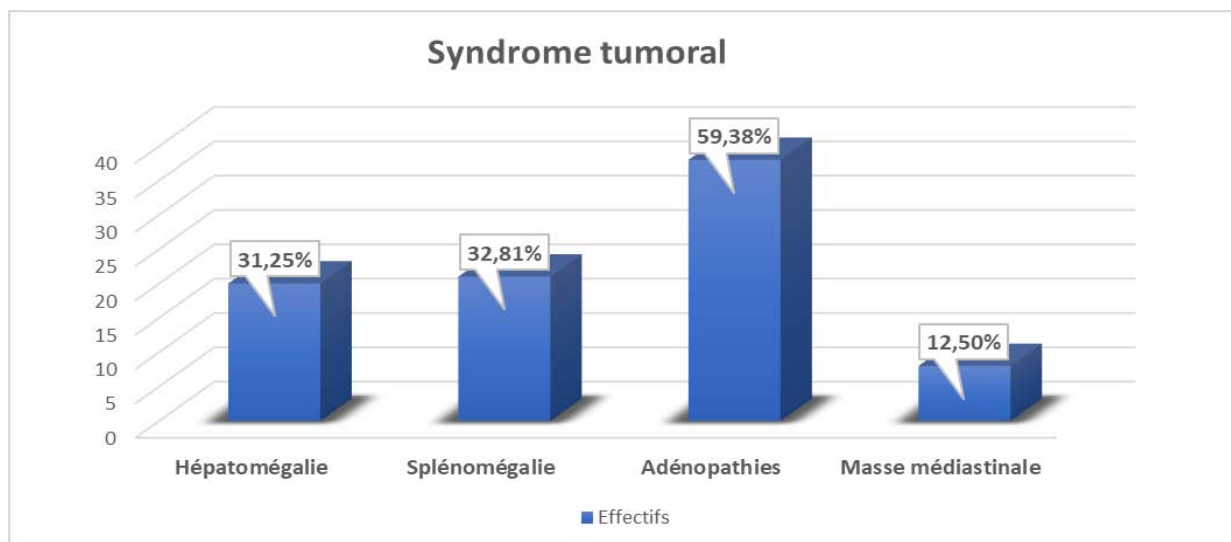


Figure 12 : Répartition du syndrome tumoral chez les patients suivis pour LAL au SHOP.

5.3. Syndrome infiltratif :

Dans cette série, le syndrome infiltratif a été constaté chez 32,81% des cas :

- L'hypertrophie gingivale a été présente chez deux malades.
- L'atteinte testiculaire a été enregistrée chez deux malades.
- L'atteinte articulaire a été retrouvée chez sept malades.
- Les douleurs osseuses ont été objectées chez 13 malades.

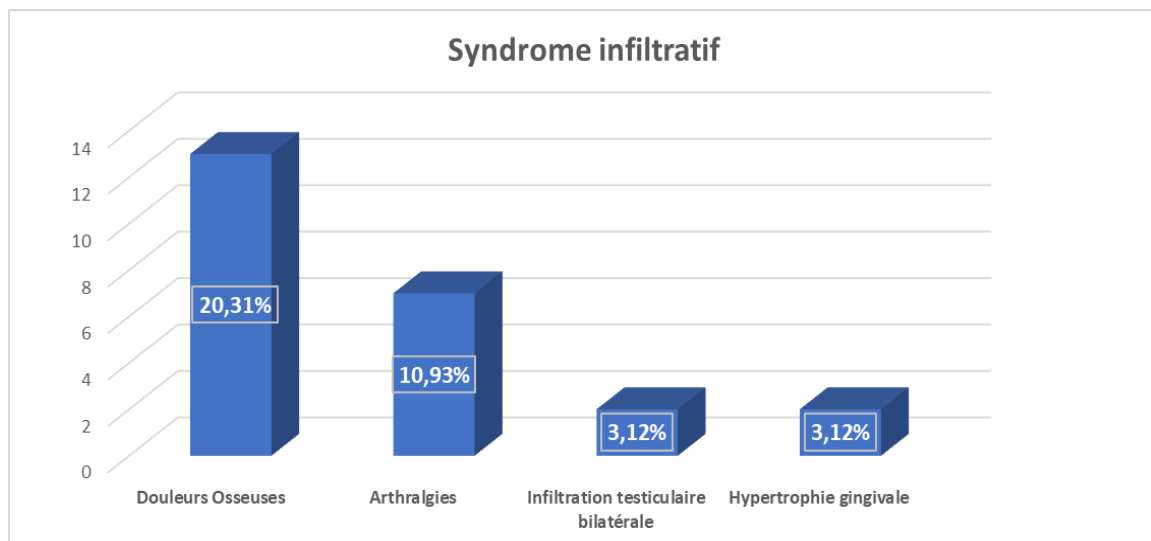


Figure 13 : Répartition du syndrome infiltratif chez les patients suivis pour LAL au SHOP.

5.4. Autres signes cliniques :

- Deux patients présentaient des manifestations neurologiques soit 3,12%. (Un syndrome d'HTIC avec paralysie des paires crâniens chez un patient et Céphalées chroniques avec strabisme convergent chez l'autre patient).
- Quatre patients avaient un syndrome d'épanchement pleural soit 6,25%.
- Deux présentaient une arthrite 3,12%.
- Un patient avait une pneumonie et un autre avait une péricardite soit 1,56%.

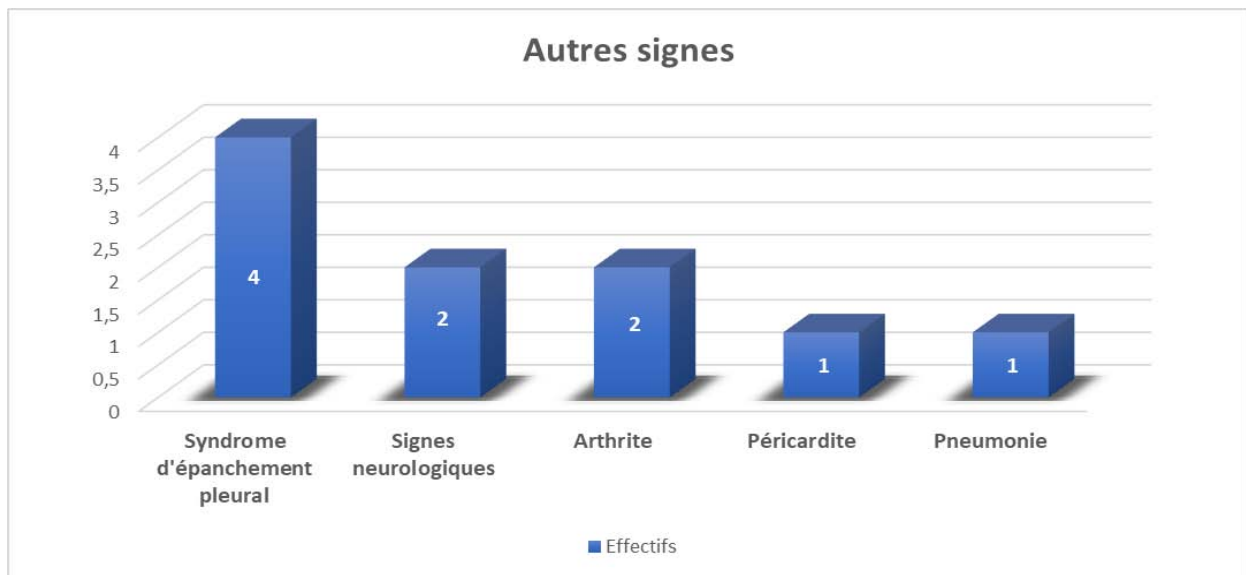


Figure 14 : Répartition des autres signes cliniques chez les patients suivis pour LAL.

III. DONNEES BIOLOGIQUES :

1. Hémogramme :

Tous les patients de cette série présentaient des anomalies de l'hémogramme. Les résultats sont représentés dans la figure ci-dessous.

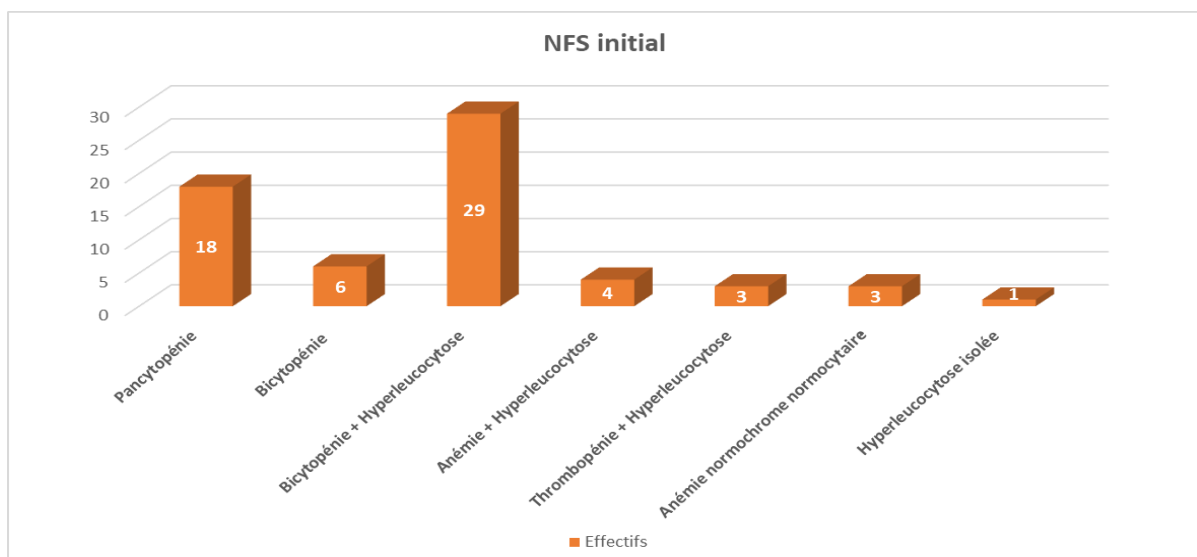


Figure 15 : Résultats de l'hémogramme initial chez les patients suivis pour LAL au SHOP.

1.1. Globules blancs :

- Le taux de GB a varié entre 1600 et 650.000/mm³.
- Plus que la moitié des malades inclus dans cette étude ont eu une hyperleucocytose (57,82%), avec 28,13% présentant un taux de GB supérieur à 50 000/mm³.
- 18,75% avaient un taux de GB normal, tandis que 23,44% présentaient une leucopénie.

Tableau II : Taux de globules blancs chez les patients suivis pour LAL.

Taux des globules blancs	Effectifs	Pourcentage %
≤ 4000	15	23,44%
4000 < GB ≤ 10000	12	18,75%
10000 < GB ≤ 50000	19	29,69%
> 50000	18	28,13%

1.2. Hémoglobine :

- Le taux d'hémoglobine a varié entre 2,4g/dl et 15g/dl avec une médiane de 7,95 g/dl.
- Une anémie a été retrouvée chez 56 cas (87,50%), 23,44% des patients avaient une anémie très profonde avec un taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl.
- Les résultats de l'hémoglobine sont répartis comme suit :

Tableau III : Taux d'hémoglobine chez les patients suivis pour LAL.

Taux d'hémoglobine	Effectifs	Pourcentage %
≤ 5 g/dl	15	23,44%
5 < Hb ≤ 7 g/dl	10	15,63%
7 < Hb ≤ 10 g/dl	25	39,06%
> 10 g/dl	14	21,88%

1.3. Plaquettes :

- Dans cette série, le taux de plaquettes a varié de 1000 à 725.000/mm³.
- Une thrombopénie a été observée chez 52 patients soit 81,26%. 34,38% des patients avaient une thrombopénie sévère avec un taux de plaquettes < 30 000/mm³.
- Deux patients ont eu une thrombocytose. Les résultats sont comme suit :

Tableau IV : Taux de plaquettes chez les patients suivis pour LAL.

Taux de plaquettes	Effectifs	Pourcentage %
≤ 30 000	22	34,38%
30 000 < PLQ ≤ 50 000	11	17,19%
50 000 < PLQ ≤ 150 000	19	29,69%
> 150 000	12	18,75%

1.4. Frottis sanguin :

La recherche de blastes a été mentionnée sur 33 dossiers étudiés.

- Trente patients ont eu des blastes dans le sang périphérique soit 46.90%.
- Les blastes ont été absents chez 3 cas soit 4,70%.
- Le taux des blastes a été variable entre 3% et 96% chez les patients.

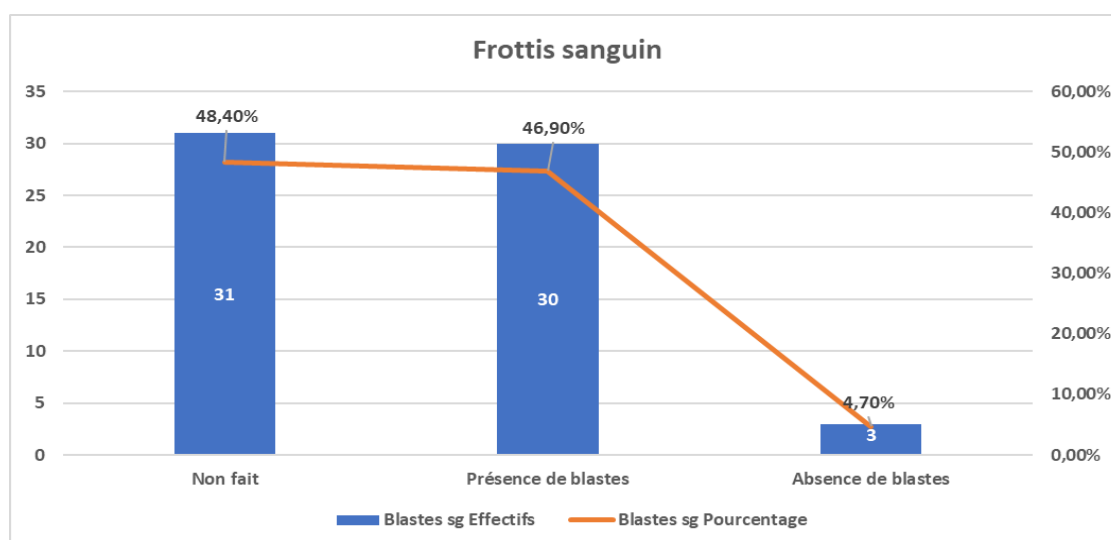


Figure 16 : Répartition des patients selon le taux de blastes circulants dans le sang périphérique.

2. Myélogramme :

Le myélogramme a été réalisé chez tous les malades inclus.

- Le taux de blastes a varié entre 18% et 98% avec une moyenne de 80%.
- En revanche 87,50% des cas avaient une blastose supérieure à 50%.

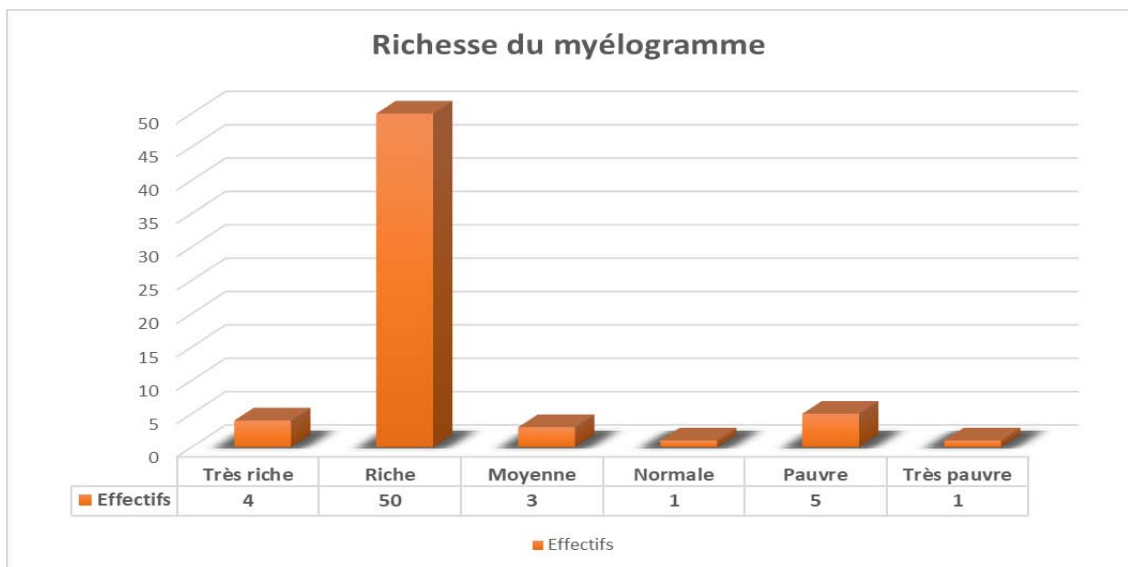


Figure 17 : Répartition des patients selon la richesse du myélogramme.



Figure 18 : Répartition des patients selon le taux de blastes retrouvés dans le myélogramme.

3. Biopsie ostéo-médullaire :

Dans cette série, La BOM a été faite chez six patients :

- Deux patients avaient une hypoplasie médullaire d'où l'indication de faire la BOM.
- Trois patients avaient un problème diagnostique.
- La BOM a été faite par défaut au service de pédiatrie chez un cas.

4. Immunophénotypage :

- L'immunophénotypage a été réalisé chez 95,30% des patients.
- Il a été fait sur moelle chez 35 patients, contre 26 patients sur sang périphérique.
- LAL de type B représentait 57,81% des cas de notre série.
- LAL de type T représentait 34,37% des cas de notre série.
- LAL Biphénotypique représentait 1,60% des cas.
- LA à cellules dendritiques représentait 1,60% des cas.
- Les résultats sont regroupés comme suit :

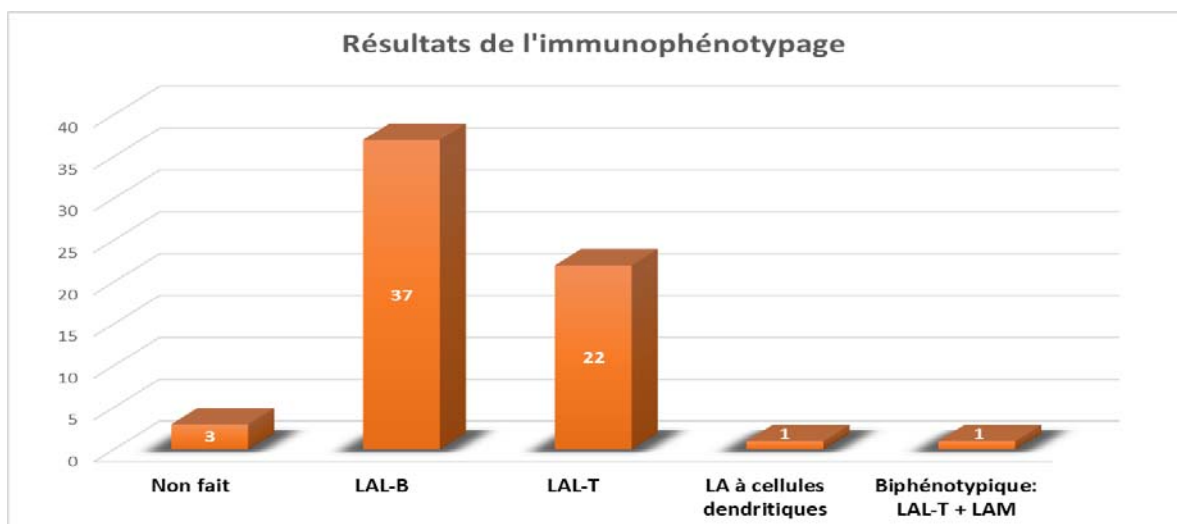


Figure 19 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunophénotypage.

5. Cytogénétique :

- Le caryotype a été réalisé chez Quarante-sept patients soit 73,43%.
- Quarante-un ont été réalisés sur moelle et six sur sang périphérique, dont :
 - ✚ Dix-neuf étaient normaux.
 - ✚ Onze échecs.
 - ✚ Sept non récupérés.
 - ✚ Dix étaient anormaux : Détails représentés sur le tableau ci-dessous.

Tableau V : Répartition des patients suivis pour LAL selon les résultats du caryotype.

Résultats du caryotype	Effectifs	Pourcentage
Normal	19	29,70%
Non fait	17	26,60%
Echec	11	17,20%
Non récupéré	7	10,90%
Hyperploidie	2	3,10%
Caryotype complexe : Monosomie 8 et 9 ; t (14 ; 20) ; der Chr. 21 par duplication d'un segment de son bras long	1	1,60%
Caryotype complexe : T 10, 14 et 18 ; Tétrasomie 21 ; der Chr. 6 ; triplification du bras long du Chr. 1	1	1,60%
Chromosome Philadelphie, T 3, Monosomie 21	1	1,60%
Hyperploidie avec T 21 et 10 ; Del du 9p et du 12p	1	1,60%
Hyperploidie avec t (4 ; 11) ; T 21	1	1,60%
Inversion péracentrique du Ch7, t (1 ; 19)	1	1,60%
T (2 ; 7) ou bien monosomie 2 et 7	1	1,60%
T 21	1	1,60%
Total	64	100%

6. Autres examens paracliniques :

6.1. Bilan biologique de retentissement à l'admission :

Il a été perturbé chez seize patients, soit 25% :

- Un syndrome de lyse tumorale a été retrouvé chez onze malades.
- Le bilan d'hémostase a été perturbé chez un seul patient, avec un taux de prothrombine bas, aucun cas de CIVD n'a été noté.
- Quatre patients ont présenté une cytolysé hépatique.

**Tableau VI : Résultats du bilan biologique de retentissement à l'admission
chez les patients suivis pour LAL au SHOP.**

Bilan de retentissement	Effectifs	Pourcentage
Normale	48	75%
Syndrome de lyse tumorale	11	17,19%
Trouble de l'hémostase	1	1,56%
Cytolysé hépatique	4	6,25%
Total	64	100%

6.2. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face a été réalisée chez 61 patients.

- Elle était normale chez 49 cas (76,56%) et anormale chez 12 patients (18,75%).
Les résultats n'ont pas été précisés chez 3 patients (4,69%).
- Les anomalies retrouvées sont : un élargissement médiastinal chez onze malades, une pneumopathie chez un malade, une cardiomégalie chez un malade, et une pleurésie chez huit malades.
- Les anomalies sont réparties comme suit :

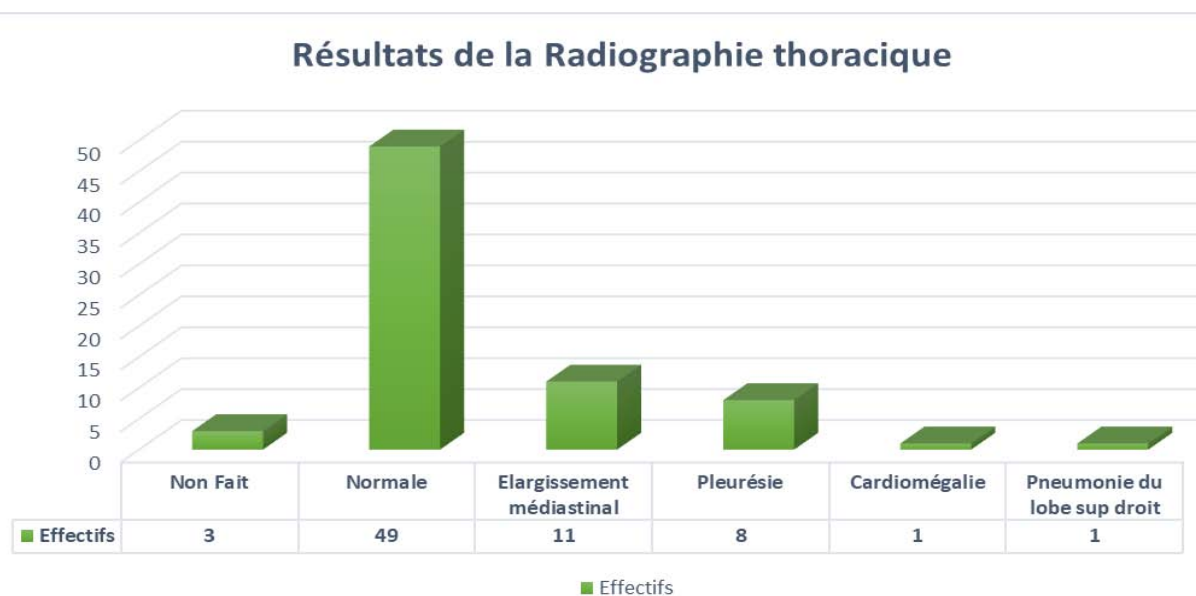


Figure 20 : Répartition des patients selon les anomalies de la radiographie thoracique.

6.3. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 58 malades, afin de rechercher des adénopathies profondes, un épanchement intra-abdominal, et permet aussi d'objectiver une splénomégalie ou une hépatomégalie suspectée à l'examen clinique.

- L'échographie n'a pas été faite chez 6 malades (9,38%).
- Elle était normale chez 23 patients (35,93%) et anormale chez 35 patients (54,68%).
- Les anomalies sont : des adénopathies profondes dans 14,06% des cas, une hépatomégalie dans 42,19 %, une splénomégalie dans 45,31% des cas et un épanchement minime dans 14,06% des cas.
- Les anomalies échographiques sont regroupées dans la figure suivante :

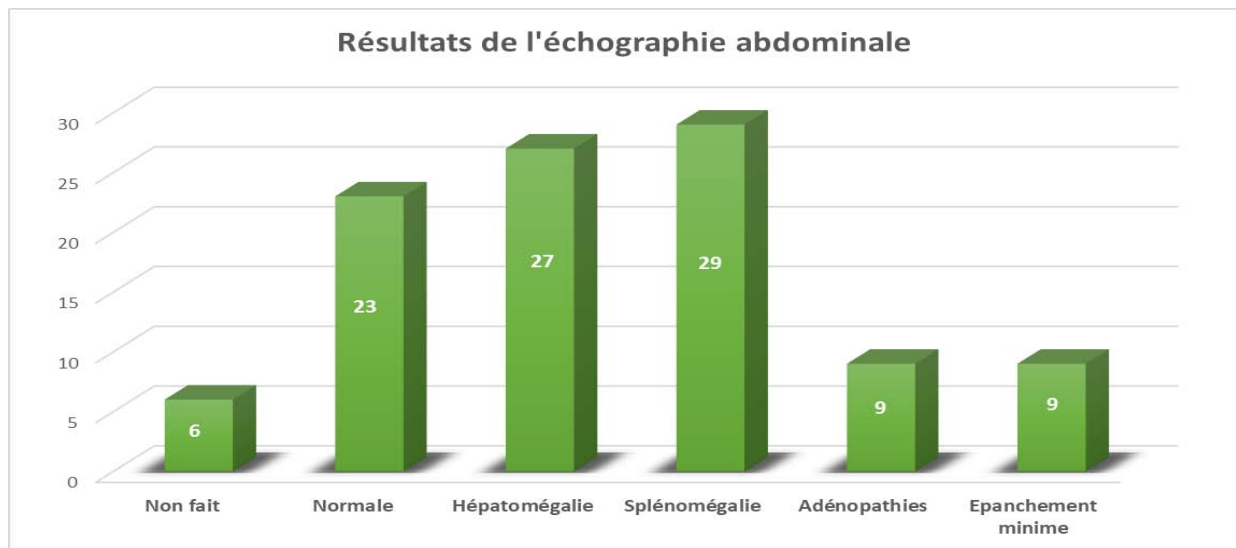


Figure 21 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'échographie abdominale.

6.4. Ponction lombaire :

La ponction lombaire a été réalisée chez tous les patients :

- Une infiltration blastique des méninges a été signalée chez deux patients, soit 3,12% des cas et qui ont présenté des manifestations neurologiques révélatrices.
- Le reste des malades n'avait pas d'infiltration méningée (96,87%).

La réalisation de l'étude du LCR doit être faite le même jour du traitement avec la première IT, mais dans cette étude, on a noté des cas de décalage par rapport au premier jour secondaire soit à une thrombopénie ou une hyperleucocytose. Les patients sont répartis comme suit :

- 42 patients ont bénéficié de la PL le même jour soit 62,68%.
- La PL a été reportée chez 22 patients soit 34,37%.

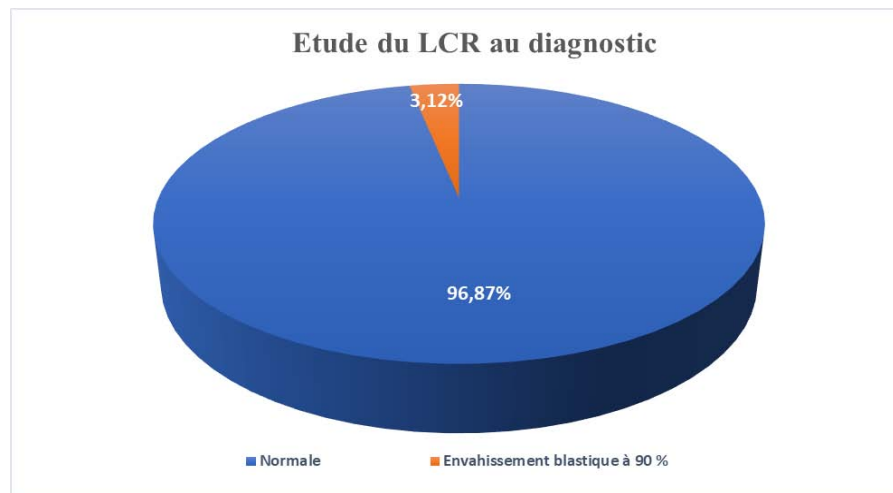


Figure 22 : Répartition des patients suivis pour LAL selon les résultats de PL.

6.5. Echo-cœur :

- Elle a été réalisée chez 57 patients (89,10%), s'est révélée normale chez 52 malades (81,30%) et pathologique chez cinq malades (7,90%).

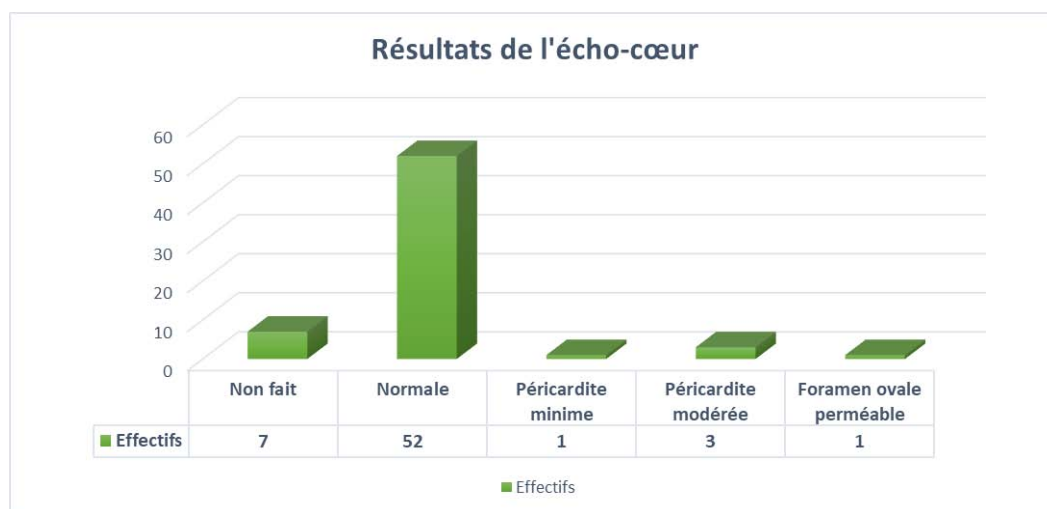


Figure 23 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'écho-cœur.

IV. GRUPE PRONOSTIQUE :

Parmi les soixante-quatre patients inclus dans l'étude, quarante-deux (65,60%) appartenaient au groupe risque élevé, et vingt-deux (34,40%) au groupe risque standard.

Le groupe pronostique élevé a été défini par certains critères, parmi eux, il y'a :

- Âge : 16 cas avaient un âge ≥ 10 ans (25%) et deux cas < 1 an (3,12%).
- L'immunophénotypage : 22 patients ont eu une LAL-T, un cas de LA bi phénotypique et un cas de LA à cellules dendritiques.
- Le taux de globules blancs $> 50\ 000/\text{mm}^3$: chez 18 cas.
- Deux patients présentaient une atteinte du système nerveux central soit 3,12%.

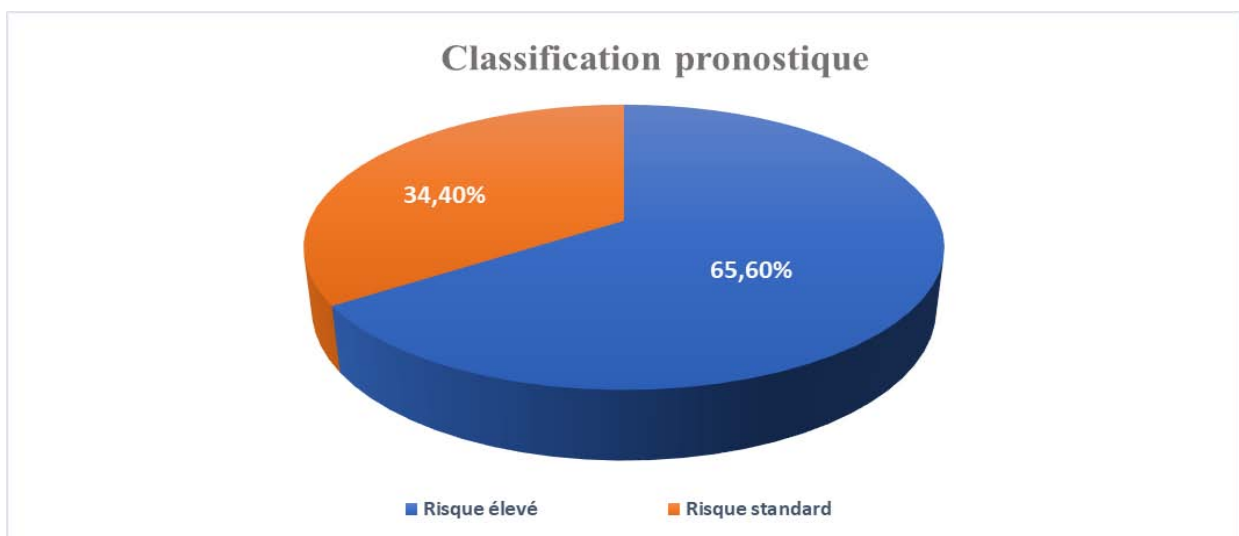


Figure 24 : Répartition des patients suivis pour LAL selon le groupe pronostique.

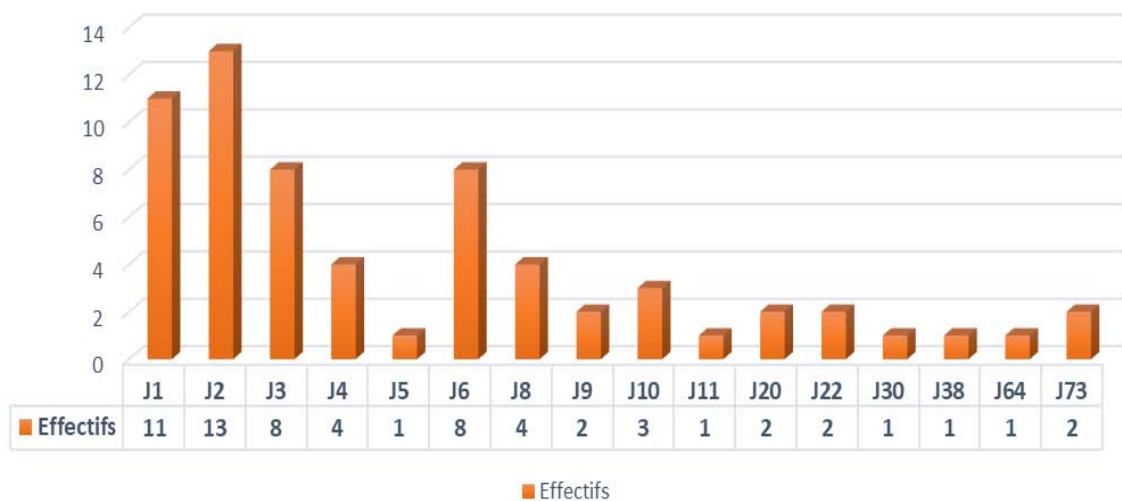
V. TRAITEMENT :

- ❖ Le délai de la prise en charge par rapport à la première consultation au SHOP :

La date de début de traitement était variable allant de 1 jour jusqu'à 73 jours après la première consultation au SHOP, avec une moyenne de 9 jours. 85,93% des patients ont démarré leur chimiothérapie dans les deux premières semaines après l'admission, 7,81% des patients ont démarré leur traitement entre 15 et 30 jours après l'admission et 6,25% après un mois d'hospitalisation.

- ❖ Les causes de retard de prise en charge étaient :
 - Problème du diagnostic chez six patients.
 - Myélogramme / BOM difficile chez cinq patients.
 - Un patient a été traité initialement comme LAL de type Burkitt.
 - Syndrome de lyse tumorale sévère chez quatre patients.

Figure 25 : Répartition des patients en fonction du jour de début du traitement.
Date de début de préphase



1. La Préphase :

Tous les malades ont reçu une préphase à base de corticothérapie.

- 63 malades étaient corticosensibles soit 98,44%.
- 1.56% étaient corticorésistants.

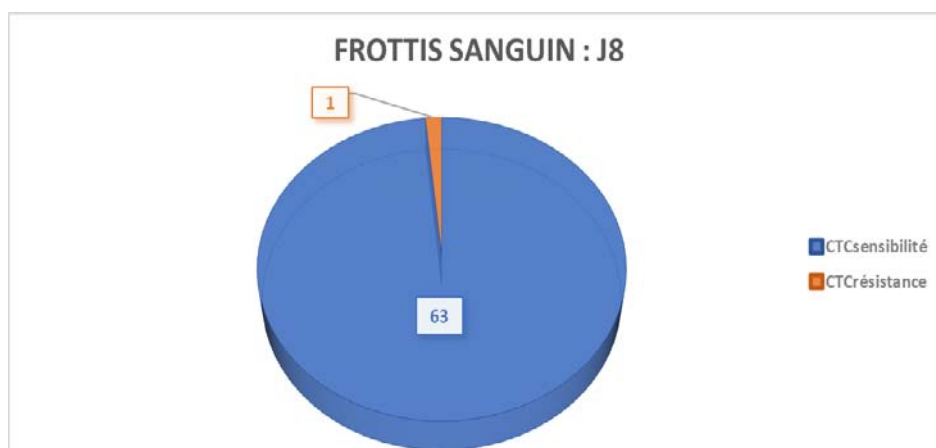


Figure 26 : Répartition des patients selon la réponse à la corticothérapie.

2. L'Induction :

- Dans cette série de cas, l'induction n'a pas été faite chez un seul patient par erreur.
- La durée moyenne de cette phase était de 41 jours.
- ❖ L'examen clinique de fin d'induction était :
 - Normale chez 55 patients.
 - Deux enfants présentaient une légère distension abdominale.
 - Une pâleur a été constatée chez deux cas.
- ❖ Hémogramme de fin d'induction était :
 - Normale chez 32 cas, 22 patients avaient une anémie, 2 cas de thrombopénie, 2 cas de pancytopénie et 6 cas de leucopénie.

Tableau VII : Résultats de l'hémogramme de fin d'induction chez les patients suivis pour LAL au SHOP.

NFS de fin d'induction	Effectifs	Pourcentage
Normale	32	50,00%
Anémie	22	34,38%
Thrombopénie	2	3,13%
Pancytopénie	2	3,13%
Leucopénie	6	9,38%

Au cours de chaque phase de chimiothérapie, plusieurs effets secondaires peuvent survenir et qui sont variables d'un patient à l'autre.

- Les incidents toxiques les plus fréquemment trouvés étaient d'ordre hématologique (anémie et thrombopénie), digestif (nausées et vomissement), rénale (insuffisance rénale aiguë), cutané (urticaire généralisé) et allergique (réaction allergique à l'hydrolase).
 - Les incidents métaboliques ont été dominé par la cytolysé hépatique voir l'insuffisance hépatocellulaire et les troubles ioniques.
- ❖ Les incidents notés au cours de cette phase sont représentés par le diagramme ci-dessous :

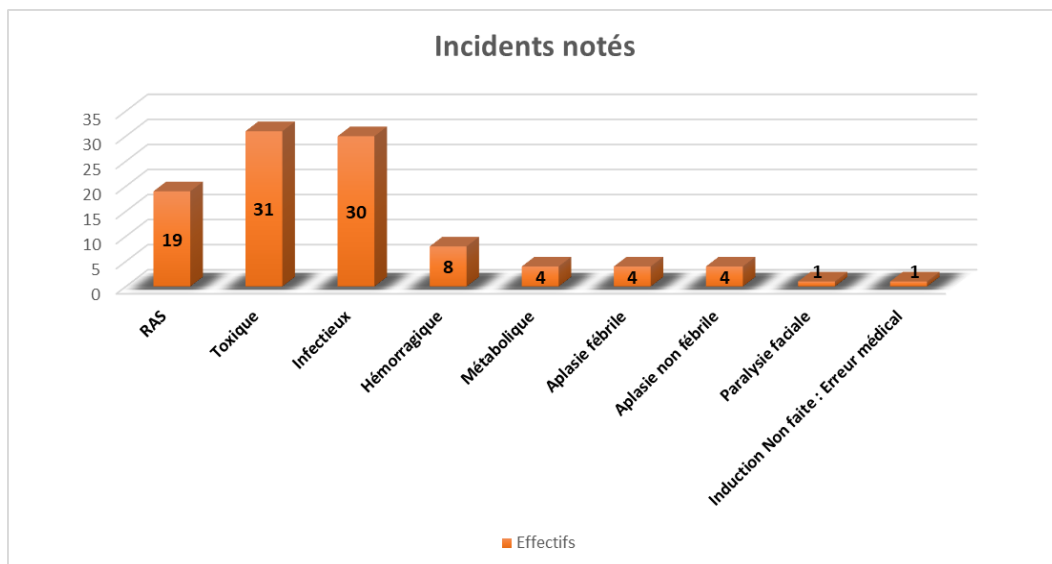


Figure 27 : Répartition des patients selon les incidents notés au cours de la phase d'induction.

- Le myélogramme de fin d'induction a été fait chez 62 patients et non fait chez deux cas par erreur.
- Les résultats de fin d'induction étaient comme suit :
Cinquante-six malades ont été en rémission complète soit 90,32%, deux patients ont présenté un échec soit 3,22%, deux cas de décès et deux perdus de vue.

- Les résultats après cette première cure de chimiothérapie sont répertoriés dans la figure 28.

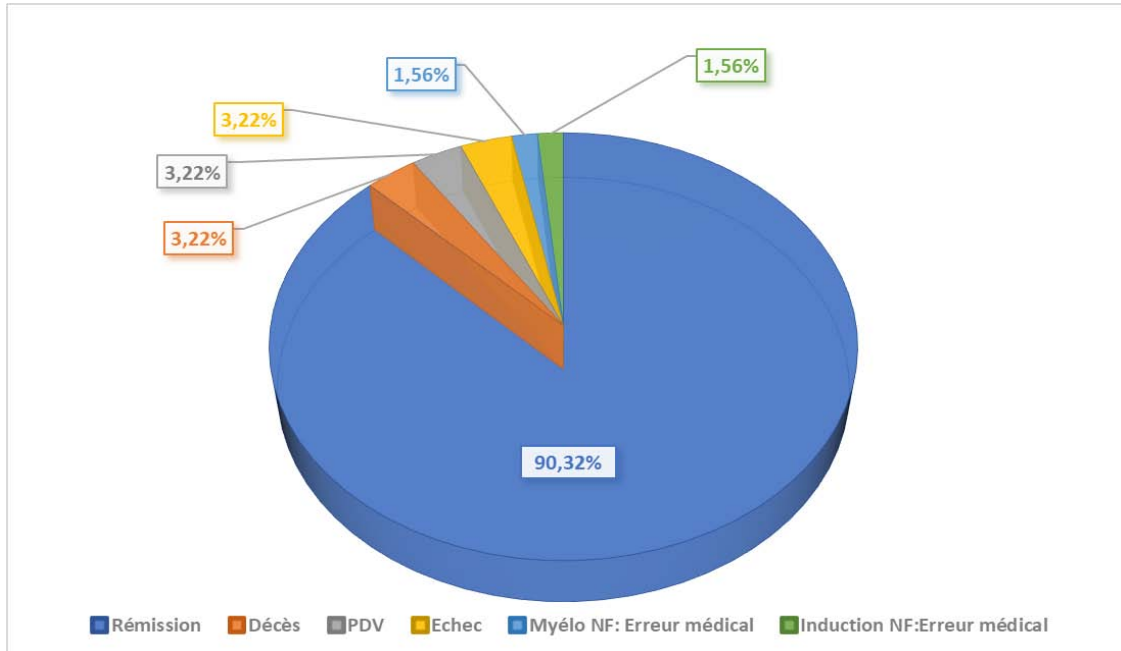


Figure 28 : Répartition des patients suivis pour LAL selon les résultats après la fin d'induction.

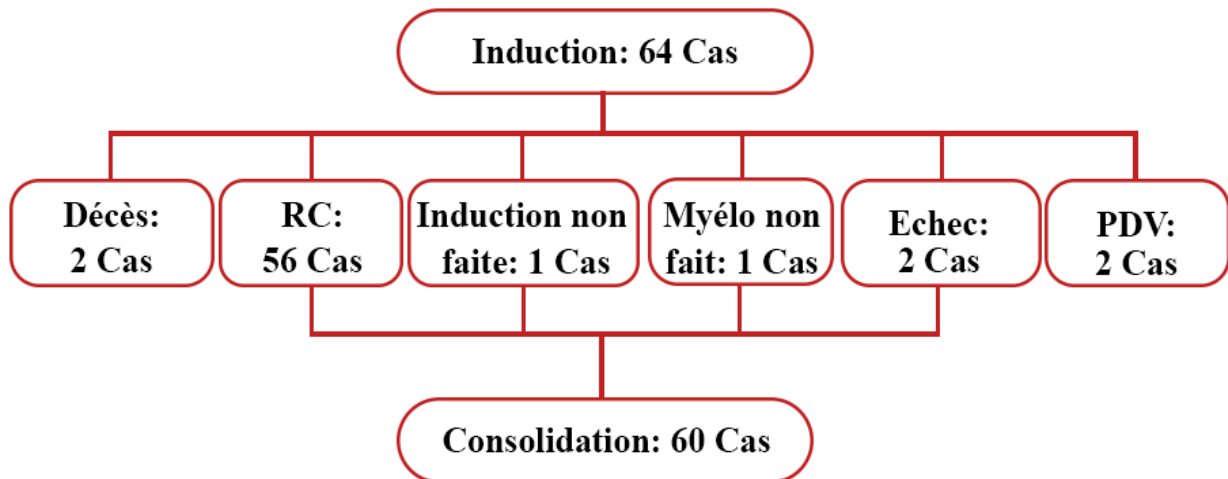


Figure 29 : L'évolution des enfants suivis pour LAL au SHOP après la phase d'induction.

3. La Consolidation :

- Quatre patients ont été exclus en induction, tandis que soixante ont passé à la consolidation.
- La durée moyenne de cette phase était de 71 jours.
- Les incidents notés au cours de cette phase sont représentés par la figure suivante :

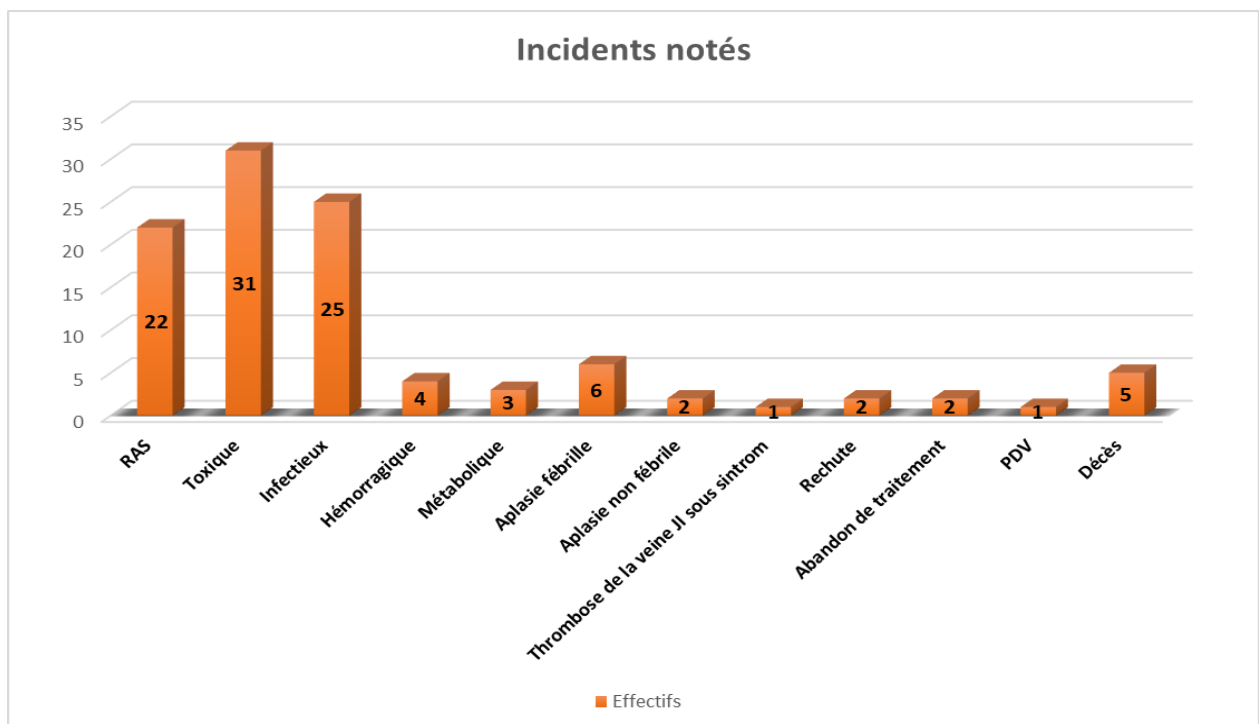


Figure 30 : Répartition des patients selon les incidents notés au cours de la phase de consolidation.

- Les résultats de cette phase de chimiothérapie étaient comme suit :

Cinquante malades présentaient une rémission complète, tandis que deux cas de rechutes ont été notées, cinq décès, un perdu de vue et deux cas ont abandonnés le traitement.

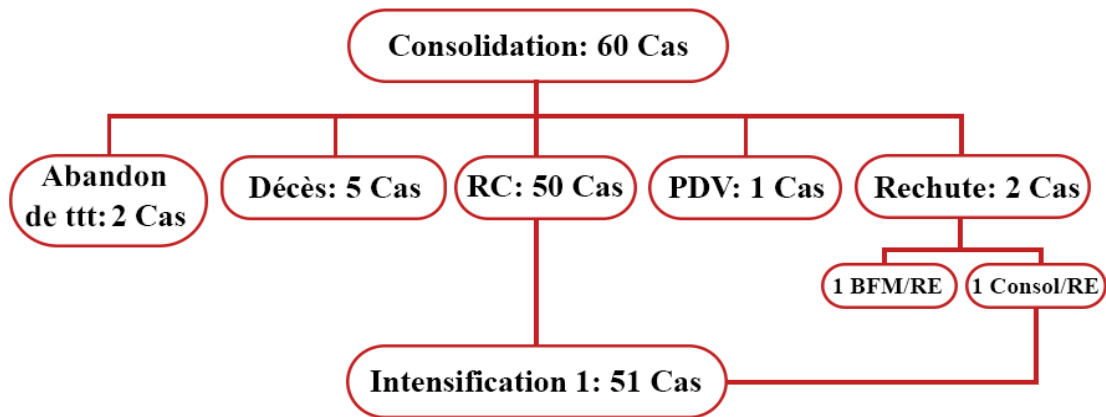


Figure 31 : L'évolution des enfants suivis pour LAL au SHOP après la phase de consolidation.

4. L'Intensification 1 :

- Treize patients ont été exclus et 51 patients ont passé à l'intensification 1.
- La durée moyenne de cette phase était de 66 jours.
- Les incidents notés au cours de cette phase sont représentés par la figure suivante :

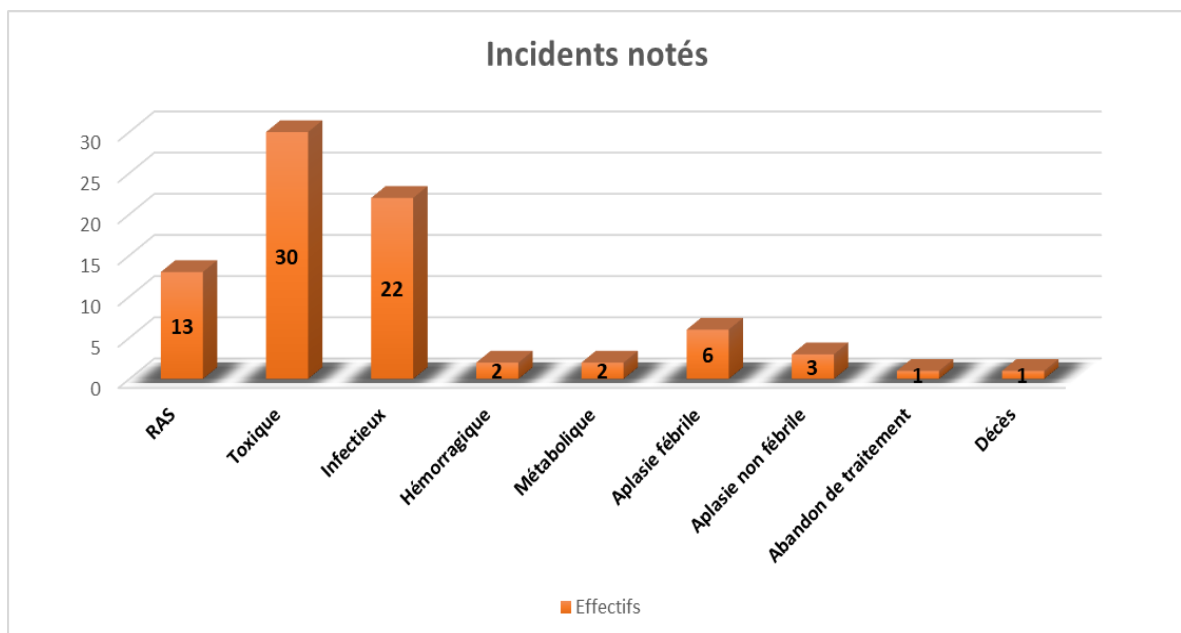


Figure 32 : Répartition des patients selon les incidents notés au cours de la phase d'intensification 1.

❖ Les résultats de cette phase de chimiothérapie étaient comme suit :

Quarante neuf malades présentaient une rémission complète, tandis qu'un cas de décès a été noté et un abandon de traitement.

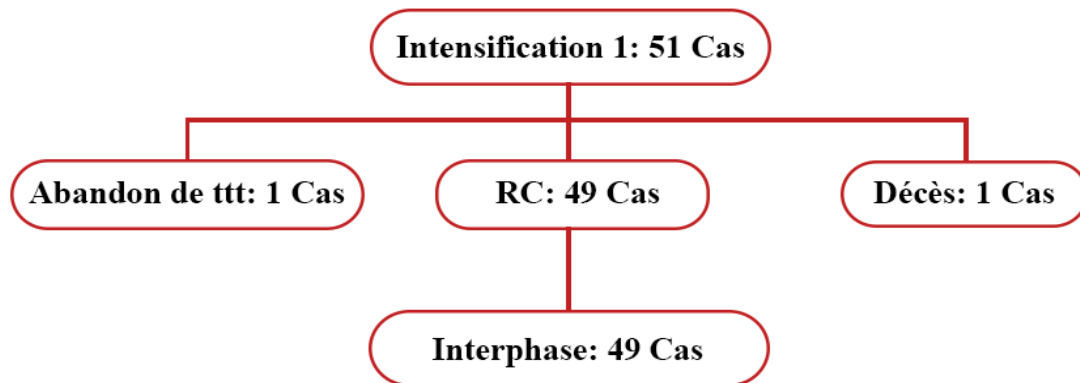


Figure 33 : L'évolution des patients suivis pour LAL au SHOP après la phase d'intensification 1.

5. L'Interphase :

- Quinze patients ont été exclus durant les premières phases de chimiothérapie. Cependant, quarante-neuf patients sont arrivés au traitement d'interphase. Parmi eux, il a été observé un seul cas de décès et 4 rechutes.
- La durée moyenne de cette phase était de 51 jours.
- Les incidents notés au cours de cette phase sont représentés par la figure suivante :

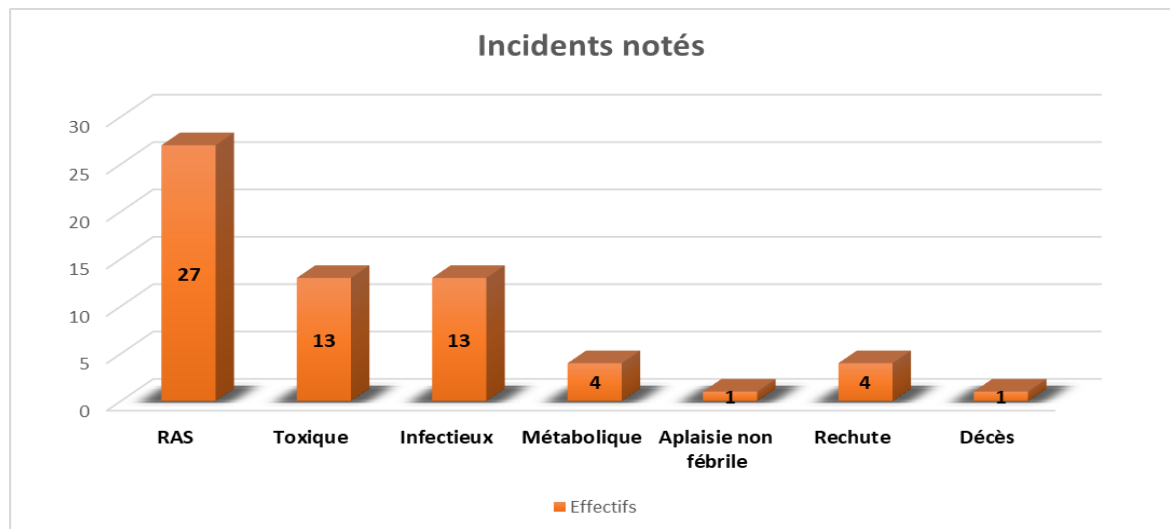


Figure 34 : Répartition des patients selon les incidents notés au cours de la phase d'interphase

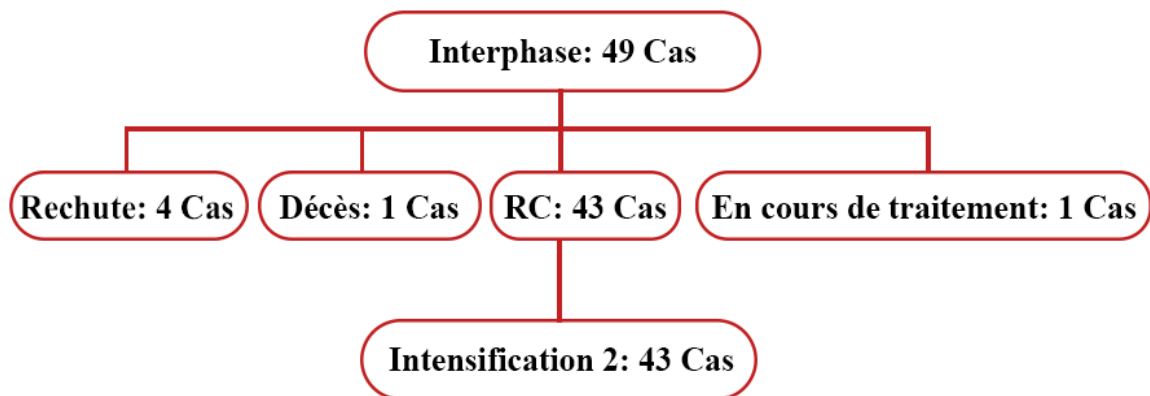


Figure 35 : L'évolution des patients de notre série après la phase d'interphase.

6. L'Intensification 2 :

- Vingt et un patients ont été exclus. Tandis que quarante-trois patients ont passé à l'intensification 2. Parmi eux, il a été observé un cas d'abandon de traitement et un seul cas de rechute.
- La durée moyenne de cette phase était de 46 jours.
- Les incidents notés au cours de cette phase sont représentés par la figure suivante :

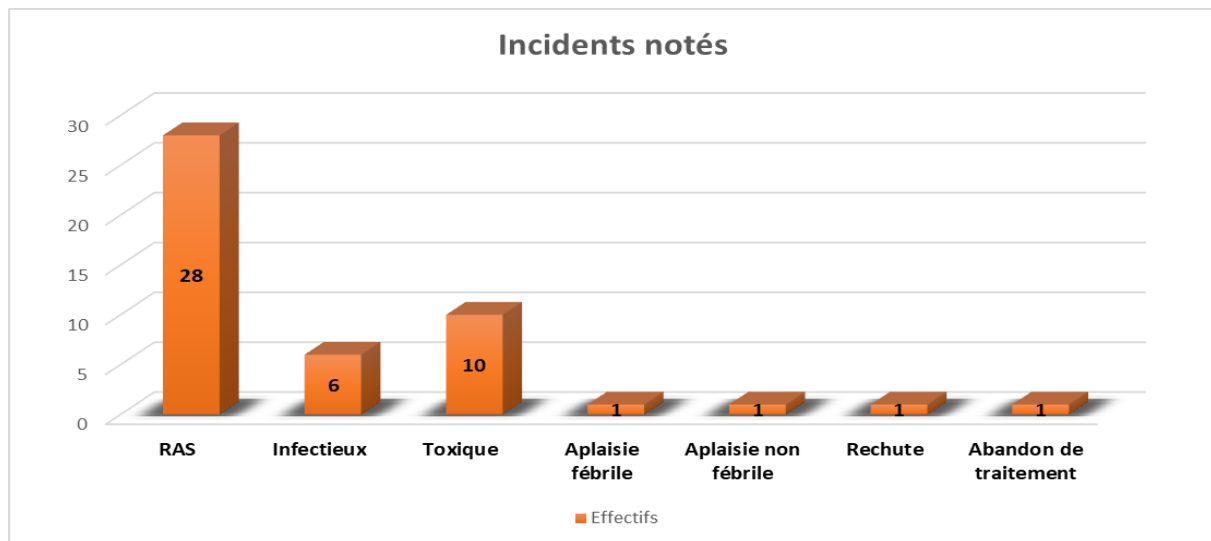


Figure 36 : Répartition des patients selon les incidents notés au cours de la phase d'intensification 2.

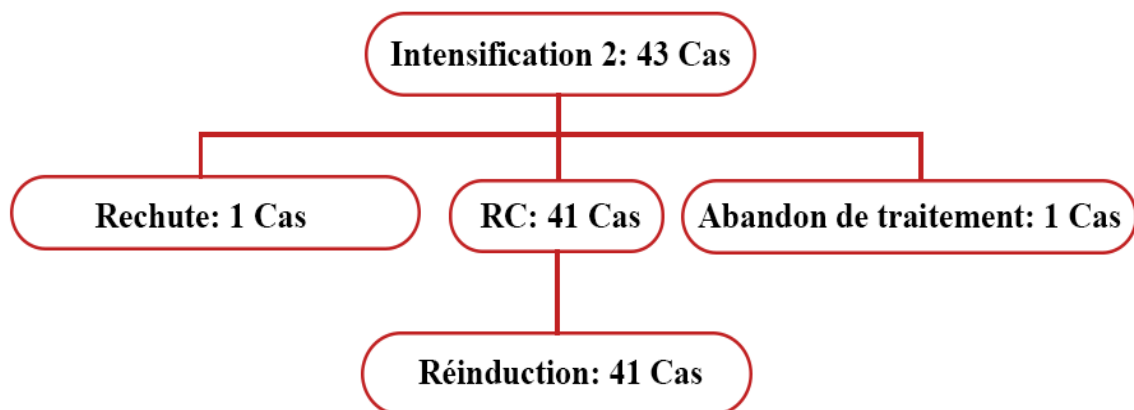


Figure 37 : L'évolution des patients suivis pour LAL au SHOP après la phase d'intensification 2.

7. La Réinduction :

- Vingt-trois patients ont été exclus et 41 patients ont reçu la cure de réinduction.
- La durée moyenne de cette phase était de 12 mois.

- Les incidents notés au cours de cette phase sont représentés par la figure suivante :

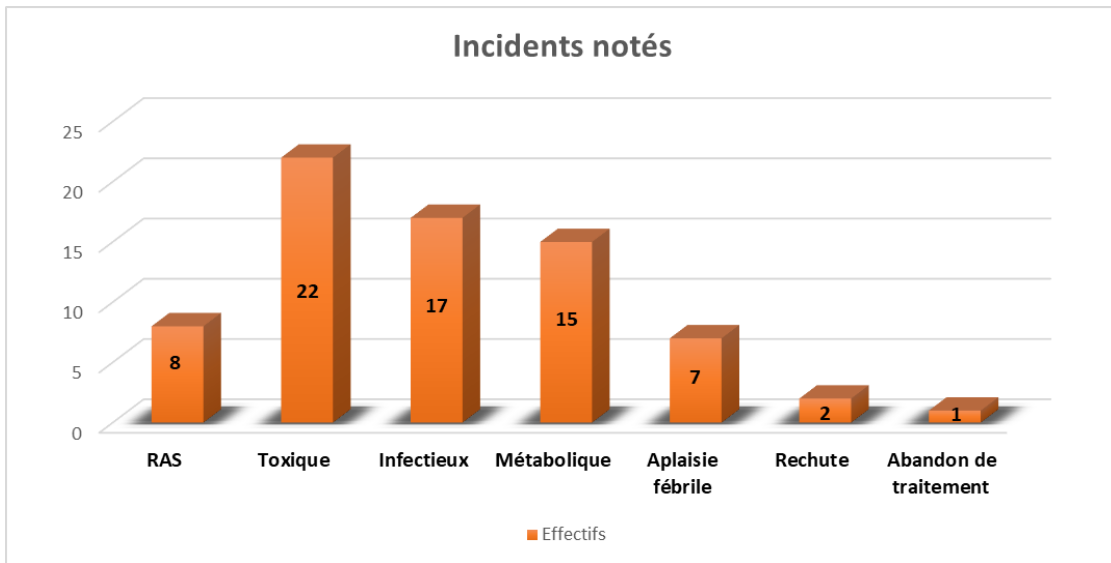


Figure 38 : Répartition des patients selon les incidents notés au cours de la phase de réinduction.

- ❖ Les résultats de cette phase de chimiothérapie étaient :
Vingt sept malades présentaient une rémission complète, tandis que deux cas de rechutes ont été notées, un abandon de traitement et onze patients sont toujours en cours de traitement.

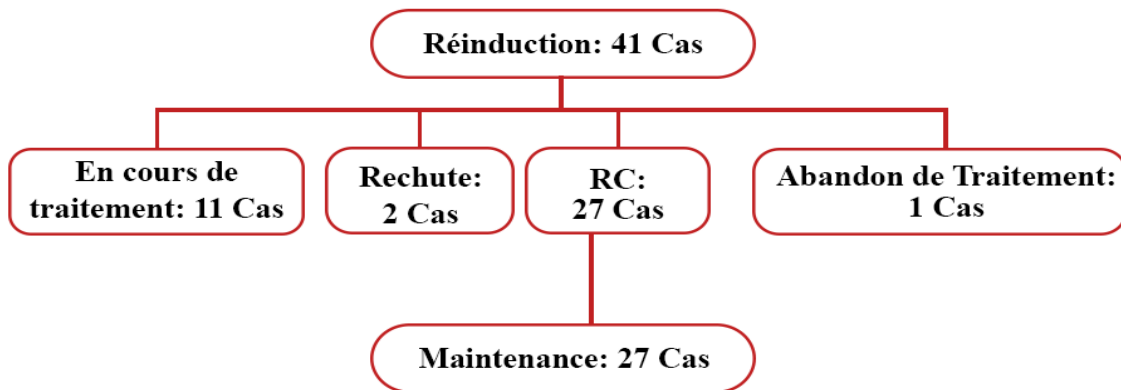


Figure 39 : L'évolution des patients suivis pour LAL au SHOP après la phase de réinduction.

8. La Maintenance :

- Trente-sept patients ont été exclus. Tandis que vingt-sept patients sont arrivés à l'étape de maintenance.
- La durée moyenne de cette phase était de 12 mois.
- Les incidents notés au cours de cette phase sont représentés par la figure suivante :

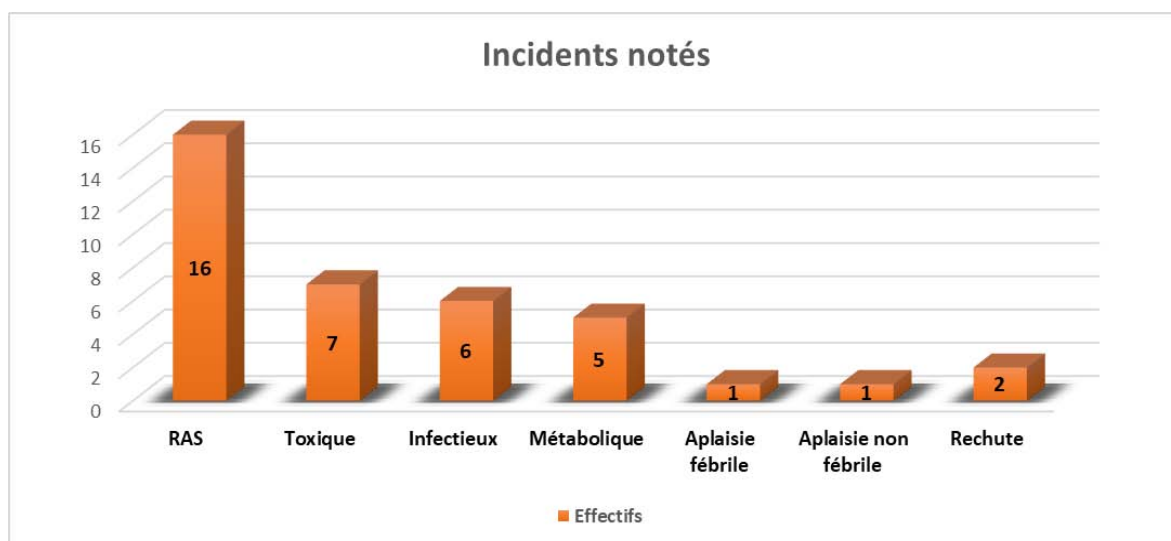


Figure 40 : Répartition des patients selon les incidents notés au cours de la phase de maintenance.

- ❖ Les résultats de cette phase de chimiothérapie étaient :

Vingt et un malades présentaient une rémission complète, tandis que deux cas de rechutes ont été notés et quatre patients sont toujours en cours de traitement et en rémission complète.

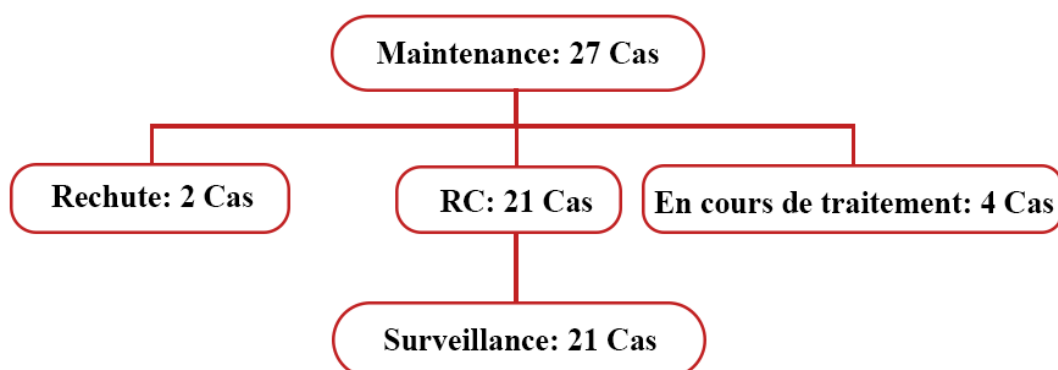


Figure 41 : L'évolution des patients suivis pour LAL au SHOP après la phase de maintenance.

VI. EVOLUTION :

1. Perdus de vue :

Sept patients ont été perdus de vue soit 10,94%.

- Quatre malades ont été perdus de vue au cours du traitement (deux pendant l'induction, un pendant la cure de consolidation et l'autre après la rechute au cours de réinduction).
- Trois malades ont été perdus de vue après la fin du traitement (Au cours de la surveillance).

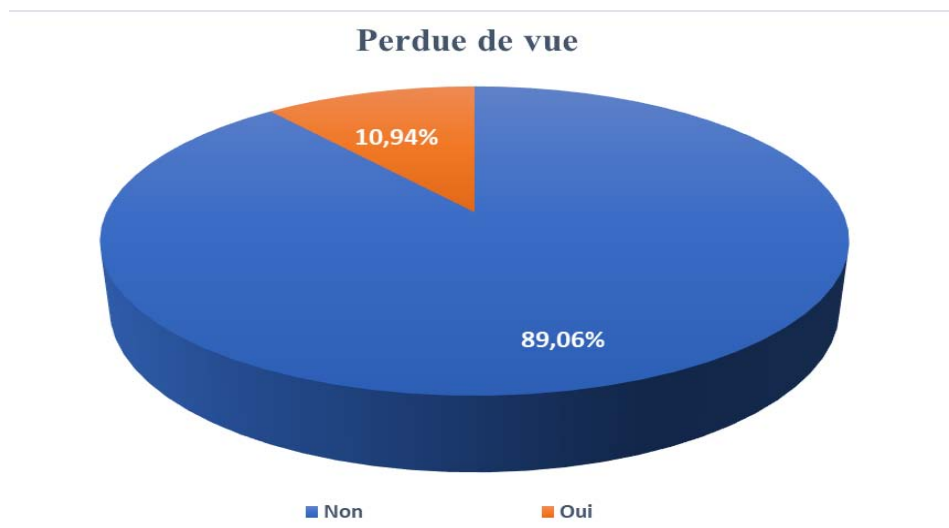


Figure 42 : Répartition des patients suivis pour LAL selon les perdus de vue.

2. Rechutes :

On a noté 18 rechutes au total soit 28,13%.

- La répartition des patients rechutés en fonction du type de LAL :
 - 8 malades ont rechuté dans le groupe des patients ayant une LAL/B.

- 7 malades ont rechuté dans le groupe des patients ayant une LAL/T.
 - Un malade a rechuté dans le groupe des patients ayant une LA à cellules dendritiques.
- La répartition des patients rechutés en fonction du groupe de risque :
- 11 malades ont rechuté dans le groupe des patients classé RE.
 - 7 malades ont rechuté dans le groupe des patients classé RS.

Tableau VIII : Répartition des patients suivis pour LAL au SHOP selon le nombre de rechute.

Rechute	Effectifs	Pourcentage
OUI	18	28,13%
NON	39	60,94%
PDV	7	10,94%

2.1. Phase de rechute :

- ✚ 11 patients ont rechuté au cours du traitement :
- Deux patients ont rechuté durant la cure de consolidation, Quatre durant la cure d'interphase, un durant la phase d'intensification 2, deux durant la phase de réinduction et deux patients ont rechuté durant la phase de maintenance.
- Un malade a été perdu de vue juste après la rechute.
- Le traitement proposé était comme suit : protocole LAL/BFM chez neuf patients et LAL/RE chez un patient.
- L'évolution a été marquée comme suit :
- Pour les neuf patients qui ont reçu le protocole LAL/BFM, sept sont décédés et deux patients sont toujours en cours de traitement.
 - Pour le patient qui a reçu le protocole LAL/RE, il a présenté une rémission complète après la fin du traitement.

- ✚ 2 patients ont rechuté après la fin du traitement :
 - Un patient a rechuté 18 mois après la fin du traitement et l'autre 6 mois après. L'évolution globale a été fatale chez les deux malades.
- ✚ 5 patients ont rechuté après abandon du traitement :
 - Tous les patients qui ont abandonné le traitement ont présenté une rechute par la suite. Un seul patient qui est toujours sous protocole MARALL/RE, les autres sont décédés.

Tableau IX : Répartition des patients suivis pour LAL au SHOP en fonction de la phase de rechute.

Phase de rechute	Effectifs	Pourcentage %
Au cours du traitement	11	17,19%
Après arrêt du traitement	5	7,81%
Après fin du traitement	2	3,13%

2.2. Symptomatologie révélatrice de la rechute :

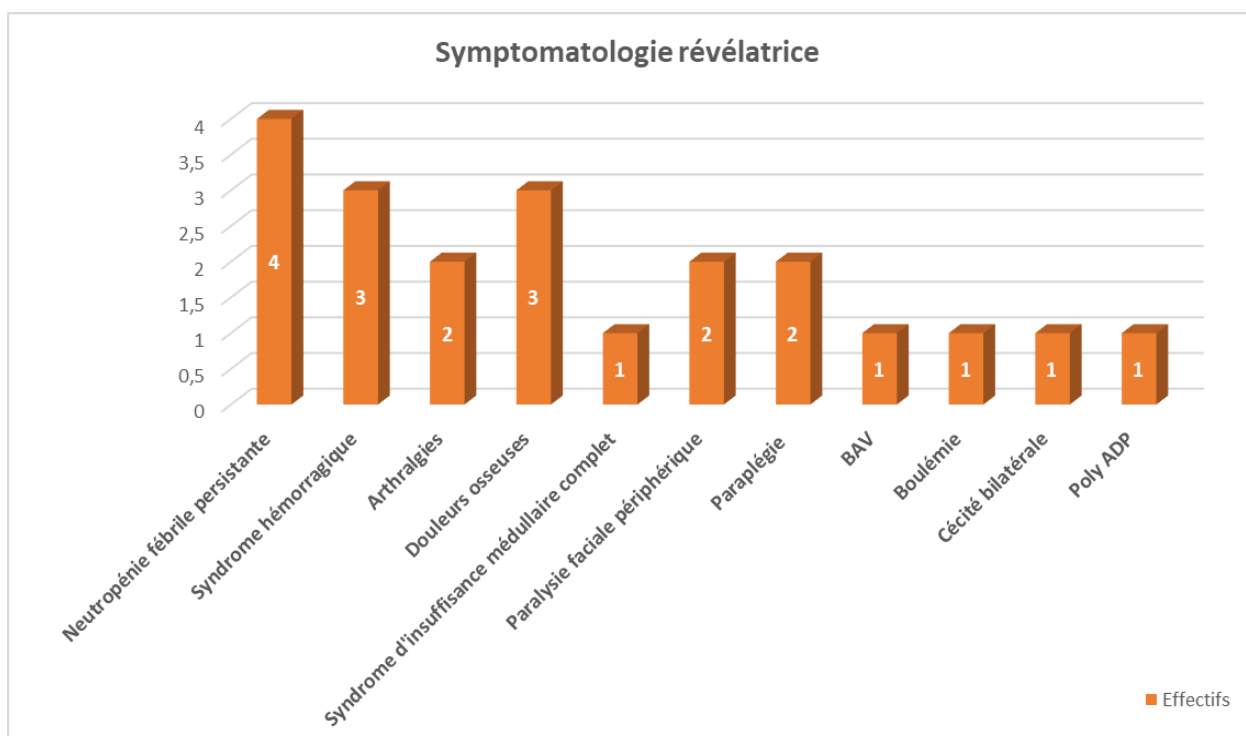


Figure 43 : Répartition des patients suivis pour LAL selon les signes de la rechute.

2.3. Sièges de la rechute :

- Onze patients présentaient une rechute médullaire (17,18%), tandis que cinq malades avaient une rechute neurologique (7,81%) et deux autres (3,12%) avaient une rechute combinée (médullaire + neurologique).

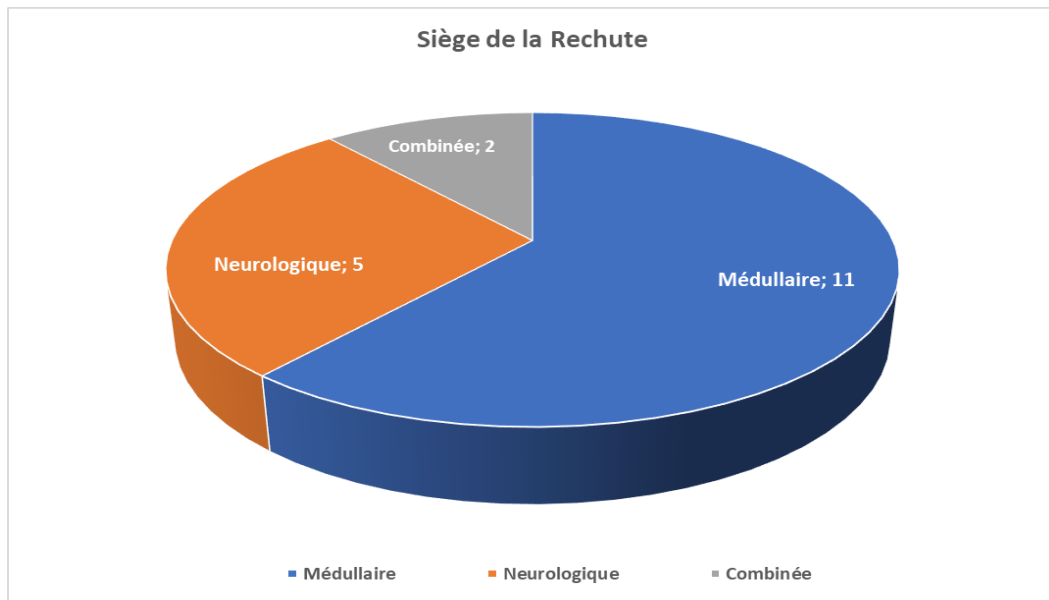


Figure 44 : Répartition des patients suivis pour LAL au SHOP en fonction de siège de la rechute.

3. Décès :

- Vingt-deux patients ont été décédés durant cette période d'étude soit 34,38% des cas.
- Dix-sept décès appartenaient au groupe à risque élevé, et cinq au groupe à risque standard.

3.1. Phase de décès / au traitement :

34,38% des cas du décès ont été enregistrés dans cette série, dont 14,07% survenus en phase de chimiothérapie intensive (induction et consolidation), et 15,62% est secondaire aux traitements après la rechute.

Tableau X : Répartition des décès en fonction de la phase du traitement.

Phase de décès	Effectifs	Pourcentage %
Induction	3	13%
Consolidation / RE	6	27%
Intensification 1 /RE	1	5%
Interphase / RE	1	5%
Réinduction / RE	1	5%
Induction 1 / BFM (Traitement de 2ème ligne)	6	27%
Traitement palliatif	4	18%
Total	22	100%

3.2. Cause de décès :

Les causes de décès étaient nombreuses, infectieuses, hémorragiques, et toxiques mais dans la plupart des cas dus à l'évolution de la maladie après la rechute.

Elles sont réparties comme suit :

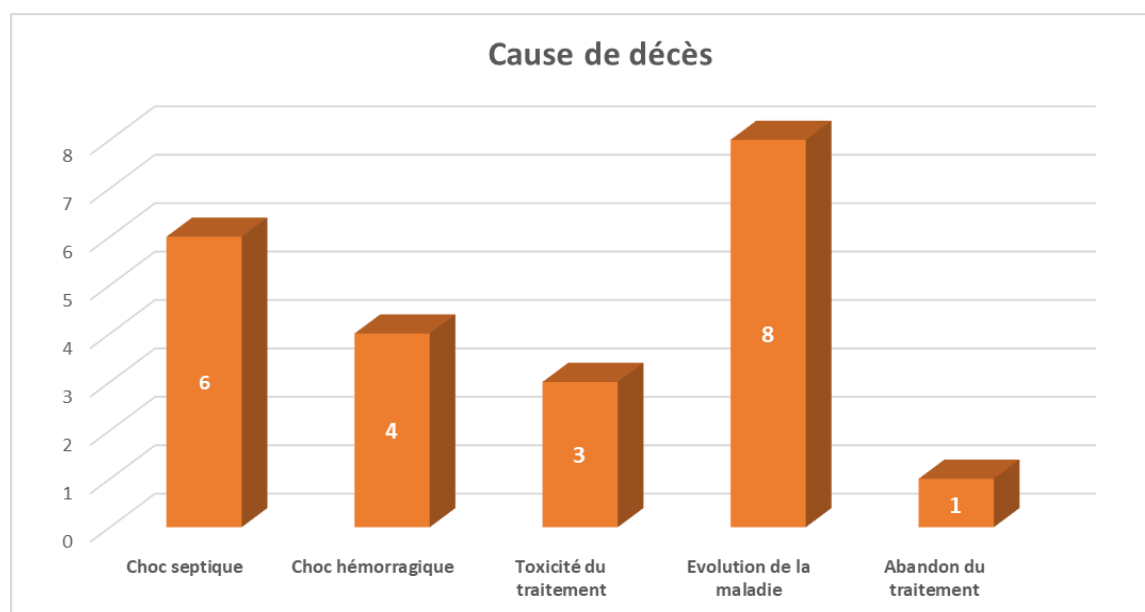


Figure 45 : Répartition des patients en fonction de la cause de décès.

3.3. Lieu de décès :

- Durant cette étude nous avons enregistré Six décès à domicile et seize à l'hôpital.

Lieu de décès

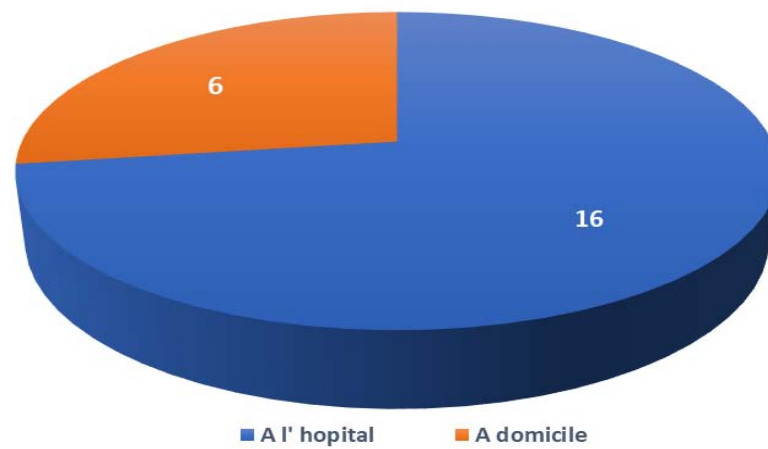


Figure 46 : Répartition des patients suivis pour LAL selon le lieu de décès.

4. Survie :

- Le taux de survie dans notre échantillon était de 54,69 %.

Survie

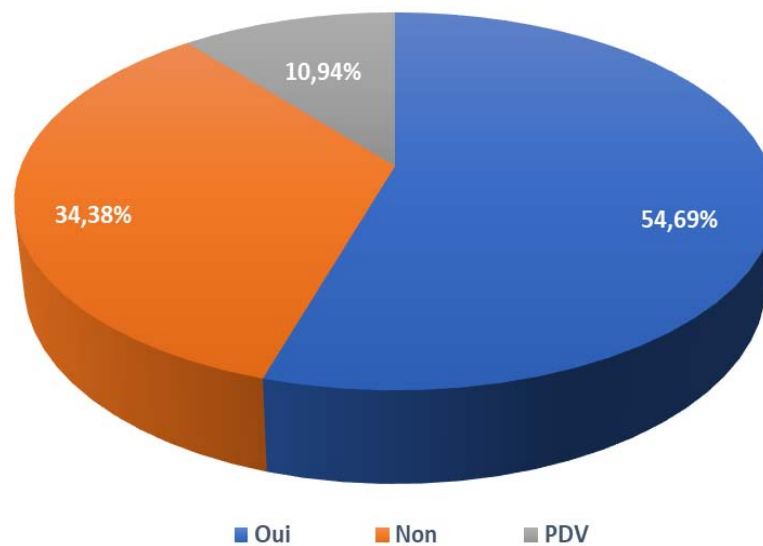


Figure 47 : le taux de survie des patients suivis pour LAL au SHOP.

Résultats globaux jusqu'à la date point :

- ❖ Soixante-quatre patients ont été retenus pour l'étude. A la date point :
 - Dix-neuf patients sont en rémission complète maintenue et vont très bien actuellement sous surveillance (25%),
 - Seize patients sont toujours en cours de traitement et en rémission complète (29,69%),
 - Vingt-deux patients sont décédés (34,38%),
 - Et sept patients sont perdus de vue (10,94%).

Tableau XI : Répartition des patients suivis pour LAL selon les résultats globaux jusqu'à la date point.

Résultats globaux de notre étude	Effectifs	Pourcentage %
Rémission complète maintenue	19 cas	25%
Traitement en cours	16 cas	29,69%
Décès	22 cas	34,38%
Perdu de vue	7 cas	10,94%
Total	64 cas	100%

5. La Survie globale à 5 ans :

- Durant cette période d'étude, nous avons obtenu un recul entre 1 mois et 72 mois (6 ans) avec un moyen de deux ans et 1 mois.
- L'étude de la courbe de survie à 5 ans n'a pu être réalisée que sur les 20 cas diagnostiqués entre 2015 et 2016, le taux de survie observé pour ces cas était de 50 % à 5 ans.

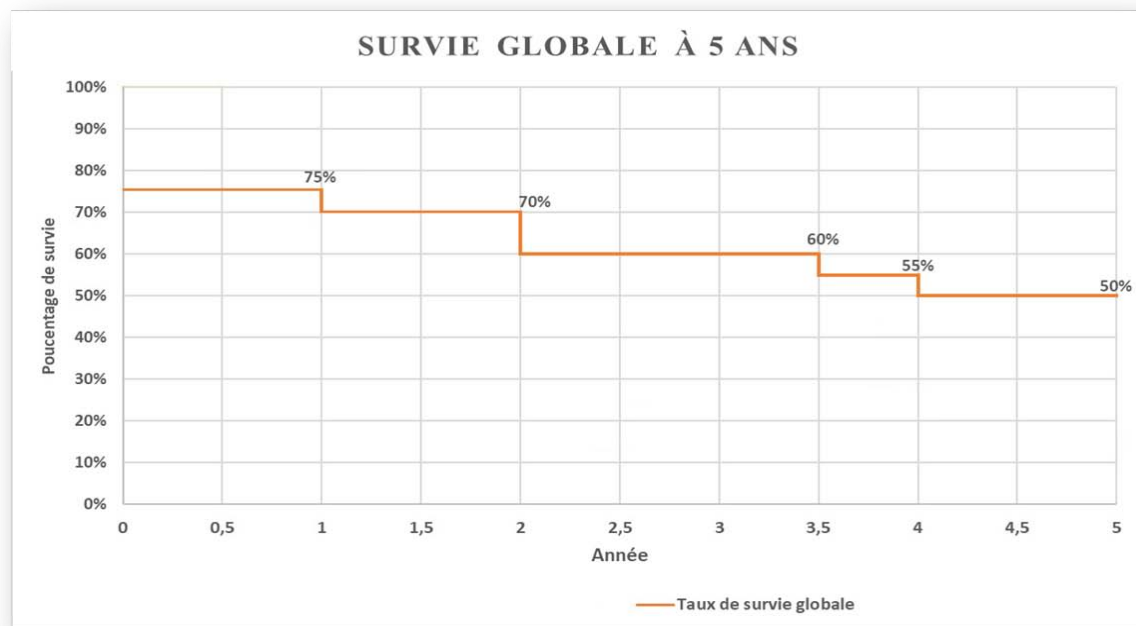


Figure 48 : Etude de la survie globale à 5 ans chez les patients de cette série.

6. La survie sans événement :

- Dans cette étude, la survie sans événement a varié entre 1 mois et 72 mois (6 ans), avec une moyenne d'un an et 11 mois.
- L'étude de la courbe de survie sans événement à 5 ans n'a pu être réalisée que sur les 20 cas diagnostiqués entre 2015 et 2016, le taux de survie sans événement observé pour ces cas était de 40 % à 5 ans.

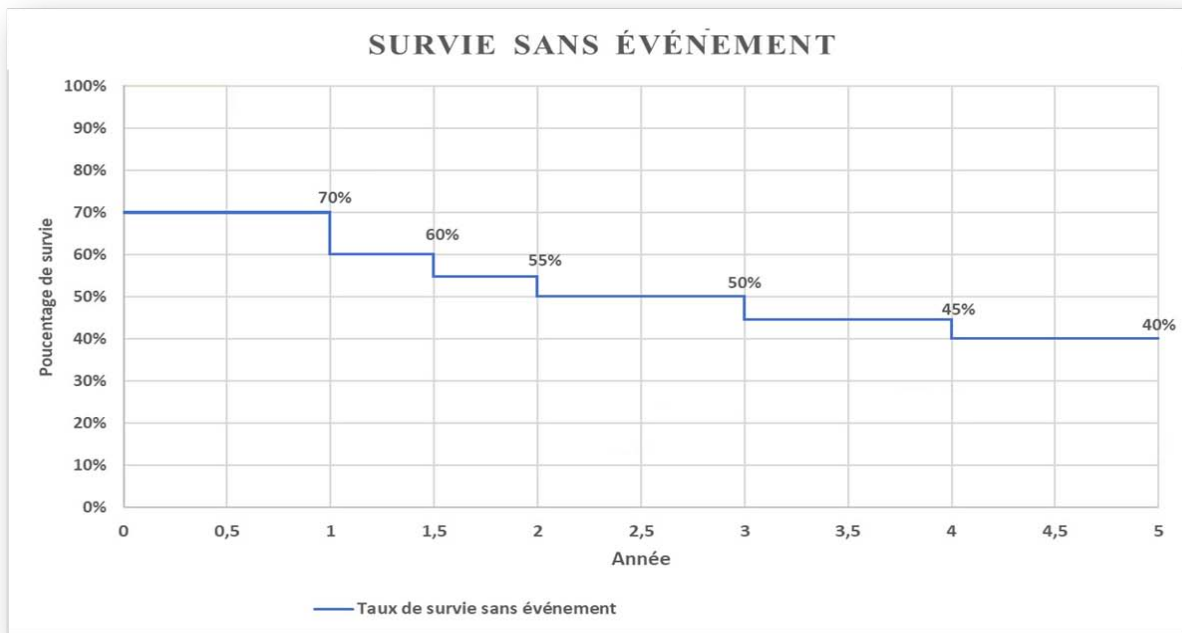


Figure 49 : Etude de taux de survie sans événement chez les patients de cette série.

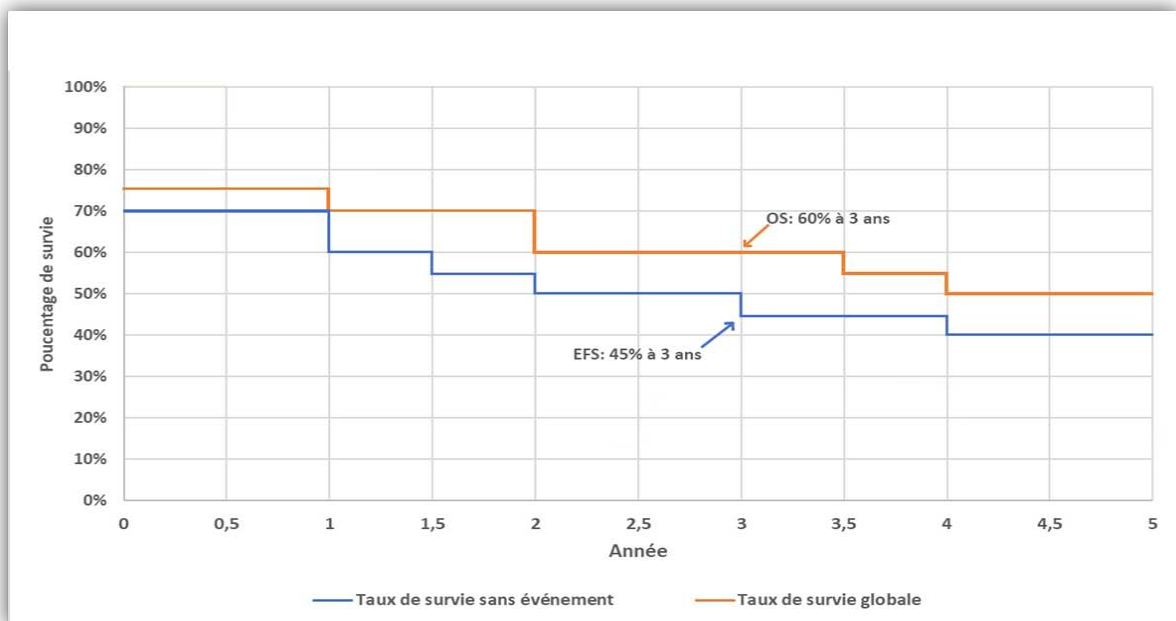


Figure 50 : Etude de la Survie globale (OS) et survie sans événement (EFS) des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à l'unité de cancérologie pédiatrique de CHU Marrakech de 2015 à 2020.

7. Résumé de l'évolution globale des enfants de notre série :

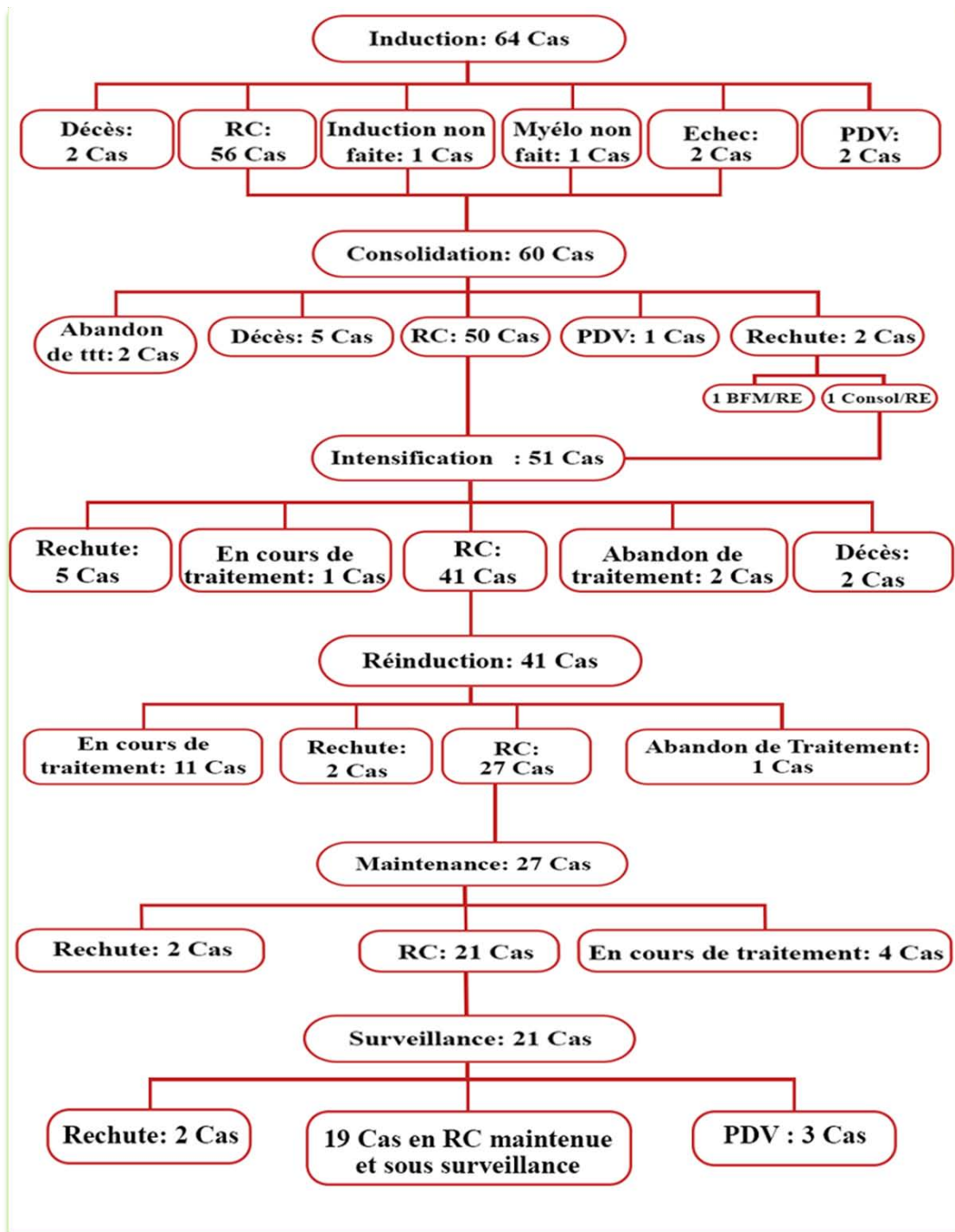


Figure 51 : Résumé de l'évolution globale des enfants de cette série.



DISCUSSION



I. DEFINITON DES LAL :

La leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) est un cancer du sang qui se développe à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Au cours de l'hématopoïèse physiologique, les précurseurs de la lignée lymphoïde donnent naissance à des lymphocytes matures fonctionnels. Suite à un dommage génétique, les cellules lymphoïdes immatures (les lymphoblastes) acquièrent des propriétés d'auto-renouvellement et de prolifération accrue associées à un blocage de la capacité de différenciation entraînant le phénotype leucémique. [10]

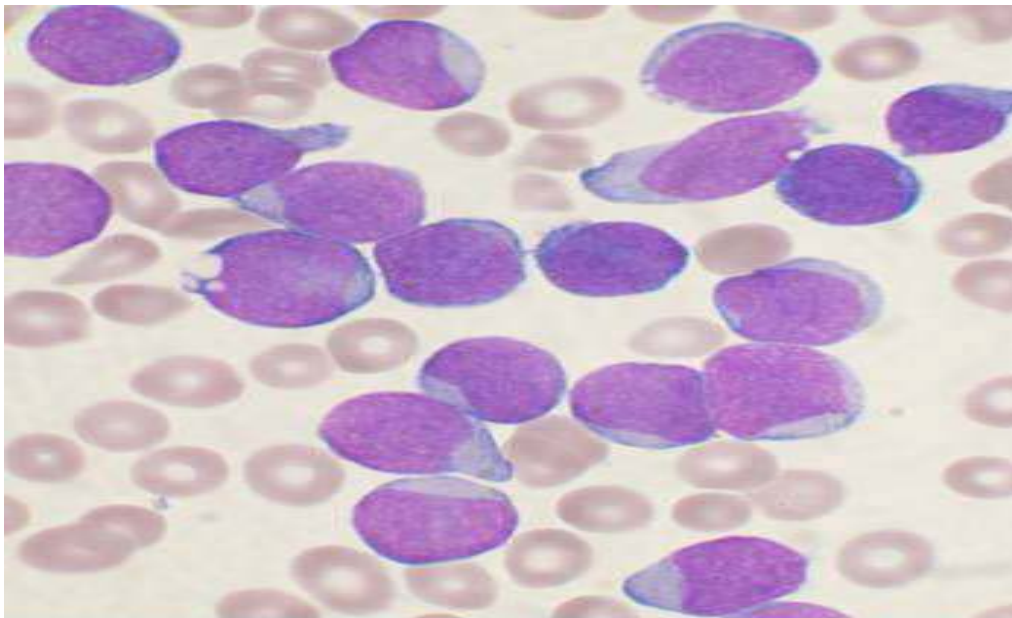


Figure 52 : lymphoblastes observés au microscope optique : coloration MGG, G × 1000. [11]

Il en résulte un tableau d'insuffisance médullaire associant une neutropénie fébrile, un syndrome anémique, un syndrome hémorragique et leurs conséquences cliniques.

Ainsi, les blastes envahissent le sang périphérique puis d'autres organes conduisant à un syndrome tumoral qui se manifeste par une tuméfaction des organes hématopoïétiques (adénopathies, hépatomégalie et splénomégalie). [10]

Le caractère aigu de la leucémie est défini par le potentiel évolutif rapide des symptômes et les perturbations biologiques de la maladie (en quelques semaines), mais aussi par l'aspect rapidement létal de cette pathologie via les troubles engendrés en l'absence d'une prise en charge efficace et appropriée. [12]

La leucémie aiguë lymphoblastique 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 %. [13]

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Hématopoïèse :

L'hématopoïèse est un processus physiologique permettant le renouvellement continu et régulé de l'ensemble des cellules composants notre système sanguin. La stabilité de ce processus de renouvellement est très importante puisque chaque jour il permet de créer environ 1013 cellules sanguines afin de renouveler le stock de cellules matures. [14]

L'arbre hématopoïétique se divise en quatre grands types cellulaires caractérisés par un degré de différenciation et de maturation différents :

1.1. 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. [15] 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. [16]

1.2. Compartiment des progéniteurs :

Ce compartiment désigne une population de cellules également non identifiables et présentant des propriétés de différenciation variables. Parmi eux les progéniteurs immatures possèdent une grande capacité de prolifération et sont multipotents, c'est-à-dire capables 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. [15]

- ❖ 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 Mégacaryocytes (CFU-MK) : progéniteurs mégacaryocytaires.[15]

1.3. Compartiment des précurseurs :

Ils s'agissent des cellules appartenant aux lignées érythroblastiques, mégacaryocytaires, granulo-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. [15]

1.4. 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. [15]

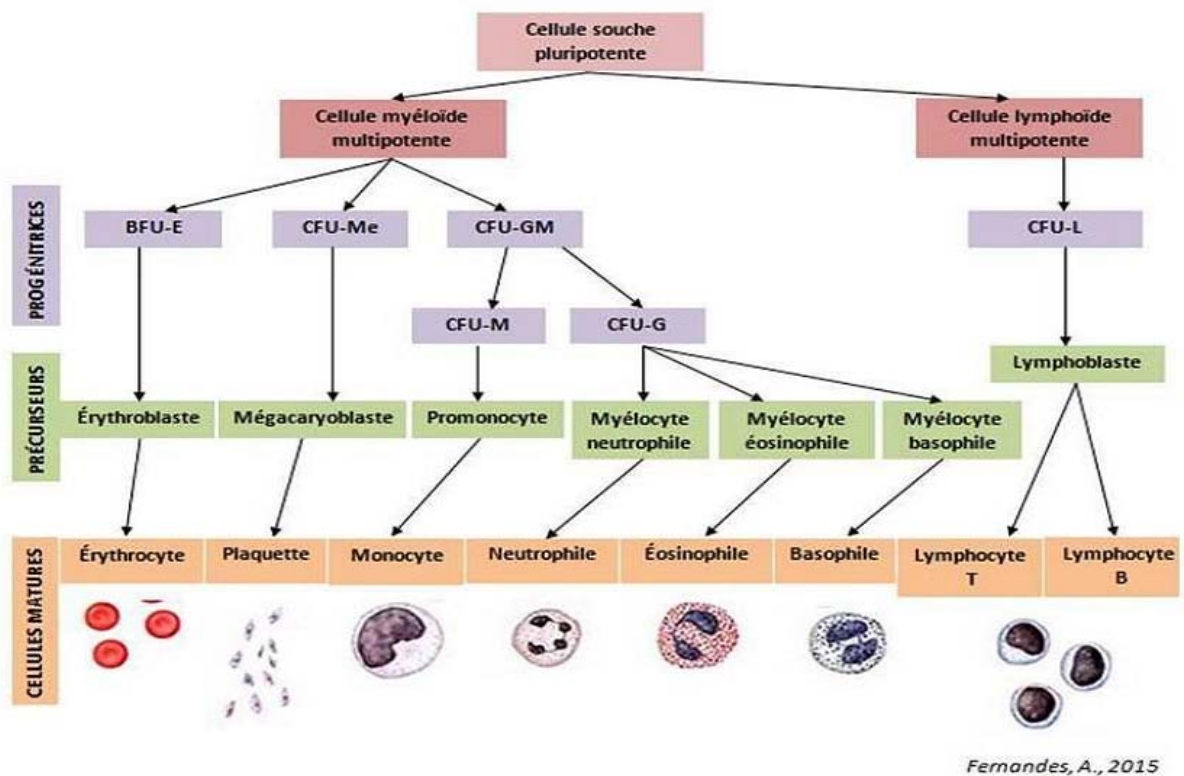


Figure 53 : Schéma illustratif de la différenciation hématopoïétique. [17]

Au cours du développement, le siège de l'hématopoïèse va évoluer entre le tissu conjonctif, le foie et la rate à l'état fœtal avant de devenir un processus exclusivement médullaire dès la naissance.

Chez l'adulte, l'hématopoïèse a principalement lieu dans la moelle osseuse au niveau des sinusoides dans la cavité osseuse principalement dans les os plats (bassin, sternum) et les vertèbres.[18]

Ainsi les cellules de la moelle osseuse régénèrent le compartiment hématopoïétique au complet. Les cellules souches sont majoritairement quiescentes, bien qu'elles entrent éventuellement en G1, et la régénération des cellules matures se fait par une prolifération extensive des précurseurs intermédiaires.

Le maintien de ces tissus implique donc une production massive, continue et hautement régulée de cellules sanguines et immunitaires. [19]

2. Leucémogénèse :

Comme tout processus cancéreux, l'initiation de la leucémogénèse résulte soit d'une accumulation de mutations qui activent des proto-oncogènes soit d'une inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs. [20]

Cela a pour conséquence l'apparition d'une hémopathie maligne avec prolifération dans la moelle osseuse des cellules hématopoïétiques avec blocage de maturation. Ces cellules immatures sont appelées les blastes. [21]

La LAL 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 ». [22]

En onco-hématologie, l'hypothèse de deux événements (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. [23]

Pour être transformée, la cellule hématopoïétique normale doit acquérir 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.[24]

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. [23]

En effet, les réarrangements physiologiques subis par les gènes du TCR ou les gènes codants 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 jonction VDJ. Ce mécanisme prédispose à la survenue de recombinaisons illégitimes entraînant l'apparition de translocations et l'expression aberrante d'oncogènes. [23]

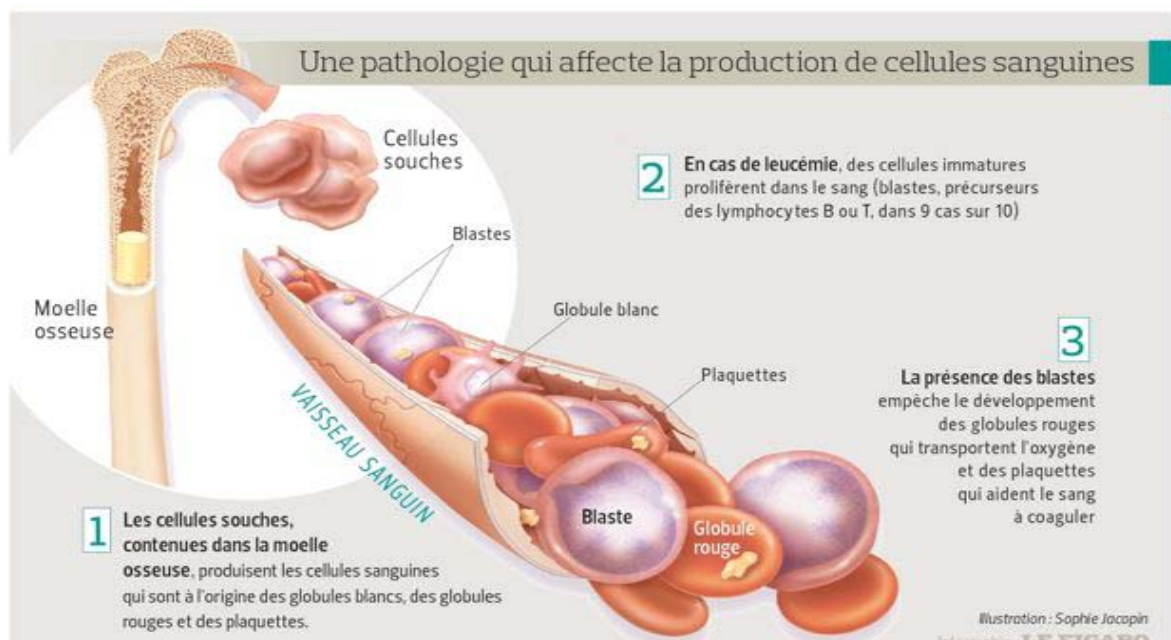


Figure 54 : Prolifération blastique dans la moelle osseuse et le sang. [25]

III. EPIDEMIOLOGIE :

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

1. Prévalence :

La littérature médicale rapporte que La LAL représente 80 % des leucémies. Il s'agit non seulement de la plus fréquente des leucémies de l'enfant mais aussi du cancer le plus fréquent chez l'enfant.

L'incidence annuelle dans le monde est estimée à 1- 4,75/100 000 habitants. [26] Elle représente 31% des cancers de l'enfant entre 2 et 10 ans (Figure 55).

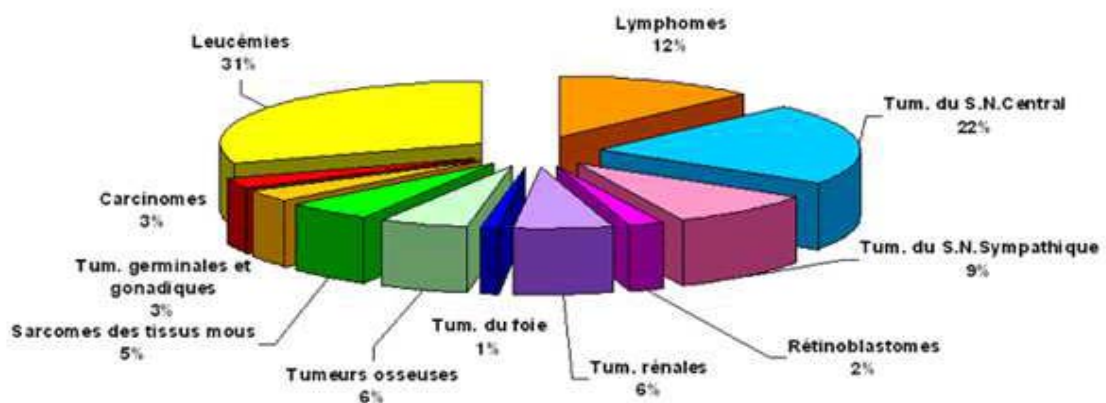


Figure 55 : Répartition des différents cancers chez l'enfant. [27]

La fréquence de cette maladie varie selon les pays. L'incidence standardisée selon l'âge de la LAL est la plus élevée dans les Amériques et en Océanie et la plus faible en Asie et en Europe de l'Est. L'Italie, les États-Unis, la Suisse et le Costa Rica sont les pays où l'incidence de la LAL est la plus élevée. [28]

La leucémie aiguë lymphoblastique représente 27 % des cancers infantiles aux États-Unis, 30% en France et en Irlande, 35% en Chine, 33% en Allemagne, 23% au Belgique et 32% au Pakistan. [29]

En France l'incidence est de 3,4 cas pour 100000 habitants pour les enfants de moins de 15 ans. L'incidence la plus faible de la maladie est observée en Afrique Noire (1,18 pour 100000 habitants) et la plus élevée est observée dans les populations hispaniques (5 pour 100000 habitants). [26]

Dans cette étude, le nombre des cas diagnostiqués durant cinq ans était 64 cas soit une incidence de 9,8% avec une moyenne de 10 cas/ an. Qui est proche de celui de Rabat (65 cas), alors qu'en France il enregistre 400 nouveaux cas / an et 3000 nouveaux cas/an aux États-Unis. [30] [31] [5]

2. Age :

L'âge représente un facteur pronostic important. Il est associé à une mauvaise évolution quand il est inférieur à un an ou supérieur à 10 ans. [26]

Dans cette série, l'âge moyen des patients atteints de LAL était de 6 ans, avec une tranche d'âge prédominante particulièrement entre 2 et 5 ans.

En comparaison avec la littérature, l'âge moyen est comparable à celui trouvé au Belgique, au Liban : 6,1 ans et au Pakistan : 6,5 ans.

Il est diminué par rapport à celui trouvé au Burkina Faso : 10 ans, à Madagascar : 7,45 et supérieur à celui trouvé au Canada : 4 ans. (Tableau 11).

Tableau XII : Comparaison de la moyenne d'âge de notre étude avec les données de la littérature.

Etude	Série	Nombre de cas	Age moyen
Oli Carine et al. [32]	Burkina Faso	22 cas	10 ans
Harioly Nirina et al. [33]	Madagascar	357 cas	7,45 ans
Jankowski et al. [34]	Belgique	152 cas	6,1 ans
Kulkarni et al. [35]	Canada	525 cas	4 ans
Khalife et al. [36]	Liban	75 cas	6,1 ans
N. Yasmeen et al. [37]	Pakistan	611 cas	6,5 ans
Bachir et al. [38]	Maroc	275 cas	7 ans
Cette étude	Marrakech	64 cas	6 ans

3. Sexe :

Le sexe est également un facteur pronostic connu où le sexe masculin est associé à une mauvaise évolution. [26]

Dans cette série, la population analysée a montré une prédominance masculine avec un sex-ratio M/F de 1,56.

Cette prédominance a été retrouvée dans toutes les séries étudiées (Tableau XIII), et confirme la prédominance masculine retrouvée également dans la littérature. [39]

Tableau XIII : Comparaison de sex-ratio de notre série avec d'autres séries de la littérature.

Séries	Madagascar [33]	Pakistan [37]	Canada [35]	Belgique [34]	B. Faso [32]	France [40]	Cette série
Sex-Ratio (H/F)	1,38	1,71	1,59	1,3	2,6	1,26	1,56

4. Facteurs ethniques et géographique :

4.1. Facteurs ethniques :

L'incidence varie considérablement selon la race et le groupe ethnique.[38]

L'incidence globale de la leucémie ajustée selon l'âge aux États-Unis a tendance à être la plus élevée chez les Blancs (15 pour 100 000), suivis des Noirs (11 pour 100 000) et des Hispaniques (10,6 pour 100 000). [41]

Bien qu'elles ne soient pas clairement comprises, les différences de taux d'incidence entre les groupes ethniques peuvent être liées au lien héréditaire, aux défauts génétiques et aux facteurs de risque environnementaux tels que les rayonnements ou l'exposition aux produits chimiques.

Il est également à noter que l'incidence de la LAL est légèrement plus élevée chez les Caucasiens par rapport aux personnes d'ascendance africaine. [28]

4.2. Facteurs géographiques :

La majorité des patients de cette série sont d'origine urbaine avec une différence significative entre l'origine urbaine et rurale (Figure 4), ceci pourrait s'expliquer par :

- La proximité aux hôpitaux, les moyens financiers ainsi que la sensibilisation des parents habitant en milieu urbain.
- L'accès limité de la population rurale aux services de base à cause de l'éloignement des structures de santé, leurs conditions socio-économiques à plusieurs égards défavorables (Précarité sociale et l'ignorance des parents...), poussant ces populations à renoncer aux soins en cas de maladie et rendant plus délicat la prise en charge d'un malade en cas d'urgence.
- Les changements de mode de vie, d'alimentation et de niveau d'activités physiques, en particulier les conditions alimentaires (compotes et conserves) offertes aux enfants, fraction de la population particulièrement sensible aux impacts environnementaux.
- Les accroissements urbains rapides et l'exode rural. [42]

IV. FACTEURS CONTRIBUTIFS :

Dans la majorité des cas de LAL, les facteurs étiologiques restent mal connus, mais d'éventuelles associations ont été décrites avec des facteurs génétiques, parentaux, socioéconomiques et environnementaux. [43]

Du point de vue épidémiologique, on retrouve les terrains à risques suivants bien documentés par la littérature :

1. Facteurs exogènes :

1.1. Les radiations ionisantes :

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. [44]

1.2. Les radiations non ionisantes, champs électromagnétiques :

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 classé 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 habitant 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. [44]

1.3. L'exposition aux pesticides :

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. [44]

1.4. Certaines expositions chimiques :

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 actifs. La benzoquinone est le métabolite toxique principal du benzène et son hémato-toxicité repose principalement sur des réactions d'adduction des macromolécules et par l'induction de stress oxydatif. [45]

1.5. Les infections virales :

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 (EBV) a été démontrée dans les leucémies du type Burkitt. [46]

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

- L'exposition à un agent infectieux spécifique après la naissance, proposé par Kinlen.
- L'exposition à un agent infectieux spécifique avant la naissance ou au moment de la naissance, présenté par Smith.
- Ou un retard dans la première exposition à des agents infectieux, en général au-delà de la première année de vie, proposé par Greaves. [47]



Figure 56 : Représentation schématique des trois modèles proposés pour expliquer la relation possible entre les infections et la leucémie infantile humaine. [48]

Les études de la leucémie infantile ont montré que les gènes de fusion chimérique obtenus par translocation chromosomique étaient des anomalies moléculaires communes et que la majorité des translocations chromosomiques se faisaient in utero au cours de l'hématopoïèse fœtale. [49]

2. Facteurs endogènes :

Un facteur de risque génétique doit être suspecté surtout lorsqu'on retrouve une notion de cancer dans la famille. [49]

La trisomie 21 est l'un des facteurs de risque au développement de certains types de cancer, notamment les leucémies. Les enfants trisomiques 21 présentent un risque 20 fois plus élevé de développer une LAL par rapport aux enfants de même âge issus de la population générale. Ce risque est encore plus important au cours de la première année de vie. [50]

Des études ont montré qu'un jumeau a 100 % de risques de développer une LAL si son jumeau a été atteint d'une LAL durant la première année de sa vie, puis ce risque diminue (25 % si la maladie survient entre 1 et 6 ans). Passé 6 ans, le risque de développer une LAL chez le jumeau est identique à celui de la population générale. [49]

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 sont aussi liées au risque de leucémie. [50] Ce risque est également augmenté dans certains déficits immunitaires, comme le syndrome de Wiscott–Aldrich, la neurofibromatose de Recklinghausen... Les anomalies somatiques associées à la leucémie infantile sont aneuploïdes (sous une forme ou une autre dans 92% des cas), pseudo diploïde (dans 41,5% des cas) et hyper diploïde (dans 20–30% des pré-B LAL et environ 90% de début pré-B LAL) [49].

Dans ce travail, seulement deux malades ont présenté des antécédents particuliers notamment un enfant était trisomique 21 et un autre avait une cousine paternelle suivie pour une leucémie aiguë.

V. DONEES CLINIQUES :

1. Délai du diagnostic :

Dans cette étude, le début de la maladie recherchée à l'interrogatoire a été souvent bien antérieur à la date de consultation allant de 2 jours jusqu'à 6 mois, avec un délai moyen de 24 jours. Du même, Marie–Anne et al. [51] ont rapporté dans leur travail que le délai moyen du diagnostic était de 3 semaines. Ceci a été confirmé par l'étude de B. Lacour et al. [52] sur les cancers de l'enfant, avec un effectif total de 333 patients, où le délai du diagnostic des LAL était de 3,5 semaines. Cependant, Oli Carine et al. [32] ont trouvé un délai moyen plus prolongé qui était de 10 semaines.

2. Signes cliniques :

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de la maladie. La présentation clinique de la LAL est variable allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant une prise en charge urgente en milieu spécialisé.

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.

Le diagnostic est classiquement évoqué devant la présence d'un tableau d'insuffisance médullaire associé ou non à un syndrome tumoral. [53]

2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire :

Les trois signes qui le constituent : Pâleur, Fièvre et Hémorragie sont le plus souvent le mode de révélation de la LAL et par conséquent le motif de consultation initial. Ces trois signes peuvent être présents soit de façon isolée ou associée.

a. Le syndrome anémique :

❖ L'anémie peut s'exprimer par :

- Une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable, d'apparition progressive ou brutale en
- cas d'hémorragie associée.
- Une asthénie importante, assez fréquemment inaugurale.
- Une dyspnée d'effort voir de repos.
- Des vertiges et des palpitations.
- Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation. [54]

L'anémie a été retrouvée chez 89,10% de nos patients, révélée par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable. Ces données correspondent à ce qui est rapporté dans la littérature [55]. M. Khattar. [56] l'a retrouvée chez 92% des patients. De même, G. Ekouya et al. [60] ont trouvé que 90% des patients présentaient un syndrome anémique au moment du diagnostic. N. Yasmeen et al. [37] ont aussi rapporté que l'anémie a été constatée chez 86% de leurs patients.

b. Le syndrome hémorragique :

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut-être dû aussi à un trouble de la coagulation (CIVD), ce qui met en jeu le pronostic vital. La thrombopénie est responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses, d'épistaxis ou de gingivorragies...

Il peut menacer la vie lorsque le saignement concerne le tractus digestif ou le système nerveux central. [57]

H. El Yachkouri [55] a constaté que 64,10% des patients avaient un syndrome hémorragique, marqué surtout par les ecchymoses, purpura, et gingivorragies. Les résultats de M. Khattar [56] indiquent aussi que le syndrome hémorragique était présent chez 40,70 % des patients au moment du diagnostic. Dans ce travail, le syndrome hémorragique a été observé chez 43,80% des patients, ce qui concorde avec les données de la littérature dans lesquelles on retrouve que le syndrome hémorragique est présent dans 31 à 61% des cas. [55]



Figure 57 : Purpura pétéchial chez une fille de 4 ans de cette série atteinte d'une LAL.

c. Le syndrome infectieux :

Le syndrome infectieux se manifeste par une fièvre d'intensité variable avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère ORL (angines parfois ulcéro-nécrotiques, otite), la peau (abcès), le poumon (pneumonie) et la région périnéale...Ces infections sont très fréquentes si la neutropénie est inférieure à 500/mm³.

Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, on parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement chimiothérapique [58].

Le syndrome infectieux a été retrouvé dans cette étude chez 60,9 % des patients, dominé essentiellement par la fièvre. Ce pourcentage est en accord avec les données de la littérature, dans lesquelles on trouve que le syndrome infectieux est présent dans 44 à 79% des cas. [55]



Figure 58 : Herpes labial évolué chez une fille âgée de 6 ans de cette série atteinte de LAL.

Tableau XIV : Fréquence des signes d'insuffisance médullaire selon les différentes séries.

Série	Sd. Anémique	Sd. Hémorragique	Sd. Infectieux
N. Yasmeen (Pakistan) [37]	65%	26%	95%
I. Snoussi (Fès) [59]	80%	36%	64%
G. Ekouya (Congo) [60]	90%	33,30%	96,70%
Clarke RT (Royaume-Unis) [61]	54%	52%	53%
Oli Carine (B. Faso) [32]	100%	31,90%	100%
Notre série (Marrakech)	89,10%	43,80%	60,90%

L'association des trois syndromes à la fois a été constatée dans 33% des cas de cette étude.

Dans la littérature, 23% des cas de LAL présentent la triade du syndrome d'insuffisance médullaire au diagnostic. [59]

2.2. Syndrome tumoral :

Le syndrome tumoral est la conséquence de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il se traduit cliniquement par l'hypertrophie des organes concernés.

- La splénomégalie et l'hépatomégalie sont très fréquentes, de taille très variable en fonction du degré d'avancement du clone lymphoblastique. [62]



Figure 59 : Splénomégalie volumineuse chez un enfant atteint de LAL. [63]

- Les adénopathies sont typiquement symétriques, fermes, mobiles, indolores, de taille et de localisation variable. [62]



Figure 60 : Adénopathie cervicale révélatrice d'une LAL. [59]

- Les masses tumorales médiastinales antérieures sont présentes dans la moitié des cas de LAL-T et peuvent être à l'origine d'un syndrome de compression de la veine cave supérieure. [46]

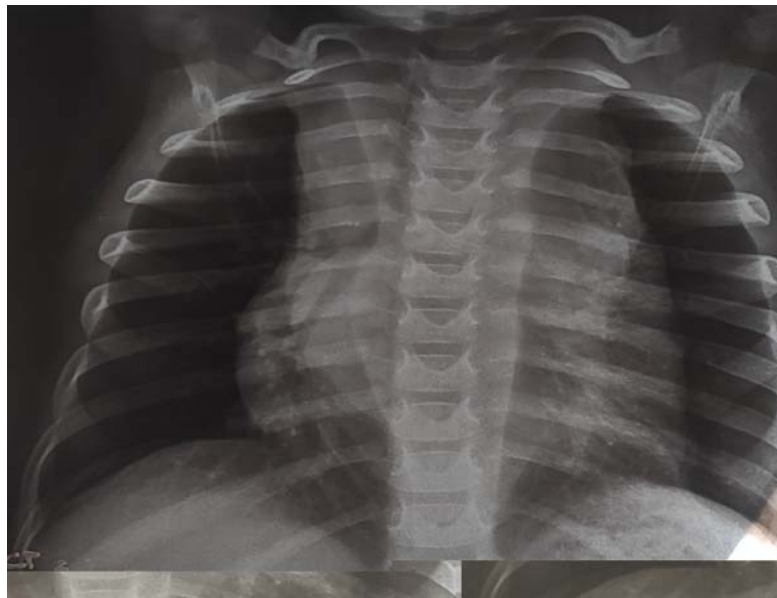


Figure 61 : Élargissement médiastinal chez un enfant de notre série atteint de LAL-T.

Dans cette série, le syndrome tumoral a été noté chez 50% des malades. L'hépatomégalie était présente chez 31,25% des cas, la splénomégalie chez 32,81% et les adénopathies, qui étaient dans la majorité des cas des adénopathies cervicales bilatérales et inguinales, ont été notées chez 59,38%. Une masse médiastinale a été constatée chez 12,50% des malades, responsable dans 37,5% d'un syndrome cave supérieur.

Nos 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. [55]

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

Tableau XV : Comparaison de la fréquence du syndrome tumoral selon les différentes études.

Etude	Série	Adénopathies	Hépatomégalie	Splénomégalie
M. Khattar et al. [56]	RABAT	30,90%	30,90%	37%
Clarke RT et al. [61]	ROYAUME-UNIS	50%	64%	61%
N. Yasmeen et al. [37]	PAKISTAN	75%	67%	58%
Oli Carine et al. [32]	BURKINA FASO	77,20%	72,70%	81,30%
Nemdili et al. [63]	ALGERIE	77%	54%	70%
Cette étude	MARRAKECH	59,38%	31,25%	32,81%

2.3. Syndrome infiltratif :

Le syndrome infiltratif peut apparaître d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie, parfois sous forme de rechutes isolées. Il est représenté comme suit :

a. Atteinte neuro-méningée :

Les cellules néoplasiques peuvent infiltrer l'espace sous-arachnoïdien, provoquant une méningite blastique, une atteinte cérébrale ou de la moelle épinière. [64]

L'apparition d'une paralysie isolée d'un nerf crânien, ou des signes d'hypertension intracrânienne chez un enfant (nausées, vomissements, bradycardie, céphalées) peut être le

premier signe d'une infiltration neuro-méningée alors que la maladie n'est pas encore diagnostiquée.

L'œdème papillaire, les convulsions et les troubles mentaux apparaissent plus tardivement. [65]

L'atteinte neurologique initiale a été signalée chez deux patients de cette série soit 3,12% des cas : un patient avait un strabisme convergent et l'autre patient avait un syndrome d'HTIC avec une exophtalmie bilatérale. Ce pourcentage est comparable à celui observé dans la série de I. Snoussi [59], qui était de 3,2% et aussi dans la série de A. Bouhnoun [31], dans laquelle des manifestations neurologiques ont été rencontrées chez 6 cas parmi les 129 patients étudiés soit 4,65%. Alors qu'il est plus bas par rapport à celui signalé dans la série de Nemdili et al [63] et celle de N. Yasmeen et al [37].

b. Atteinte osseuse :

C'est un élément assez fréquent dans les LAL. Elle se traduit par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées. Lorsqu'elles constituent la manifestation inaugurale, ces douleurs sont parfois faussement étiquetées (Douleurs de croissance, rhumatisme inflammatoire).

Le mécanisme causal inclut une expansion de l'espace intramédullaire ou un envahissement direct du périoste par les cellules leucémiques. [66]

Dans la série de A. Bouhnoun [31], l'atteinte osseuse a été rencontrée chez 4% des cas. Cependant, Nemdili et al. [63] ont trouvé que trois patients sur 129 présentent des douleurs osseuses soit 7,7%. Alors que dans cette série, l'atteinte osseuse était présente chez 13 cas parmi les patients étudiés soit 20,31%. Nos résultats correspondent à ce qui est rapporté par la littérature, où on retrouve que les douleurs osseuses sont constatées dans 13 à 47% des cas de LAL. [55]



Figure 62 : Lésions ostéolytiques multiples (métaphysaires) chez un enfant âgé de 2 ans présentant une LAL. [67]

c. Hypertrophie gingivale :

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent de LA, rencontrée dans 40 % des cas dans les leucémies myéloïdes et seulement dans 20 % des cas de leucémies lymphoïdes. [67]

Dans cette série, elle était présente chez deux patients soit une fréquence de 3,12%. Ce taux a été rapporté par M. Khattar et al. [56] et par N. Yasmeen et al [37], alors que Nemdili et al. [63] ont trouvé que cinq patients avaient une hypertrophie gingivale, soit 15% des cas.

d. Atteinte gonadique :

Elle est classiquement décrite au cours des LAL de l'enfant. L'atteinte du testicule est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire.

L'infiltration testiculaire doit être cherchée systématiquement chez tous les garçons porteurs de LA surtout LAL. L'atteinte testiculaire initiale est rare, le plus souvent c'est une forme de rechute, d'où l'intérêt de contrôler assez souvent les testicules de l'enfant atteint de LA même après le début du traitement et même après une rémission complète. [68]

En effet, comme dans les méninges, les testicules constituent un sanctuaire difficilement accessible par la chimiothérapie. [68]

Nemdili et al. [63] ont trouvé que 10% des cas avaient une infiltration testiculaire. Alors que dans cette étude, l'infiltration testiculaire a été enregistré seulement chez 3,12% des malades. De même, N. Yasmeen et al. [37] ont constaté que treize patients sur 611 présentent une atteinte testiculaire au moment du diagnostic soit 2% des cas.

e. Autres atteintes :

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

- Les reins conduisant à une hypertrophie due à une infiltration blastique corticale au cours des LAL.
- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural. Dans notre série, 6,25% des patients présentaient un syndrome d'épanchement pleural au moment du diagnostic.
- Les localisations à l'œil sont en général associées avec une localisation méningée, toutes ses parties peuvent être atteintes : nerf optique, choroïde ou rétine. [68]

L'une de ces manifestations ou leur association doit conduire à la réalisation d'un hémogramme qui confirmera l'existence de cytopénie(s) associée(s) à l'existence ou non d'une blastémie.

VI. DONNEES BIOLOGIQUES :

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

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


L'hémogramme, le myélogramme et l'immunophénotypage représentent la clé du diagnostic. L'examen à réaliser en première intention est l'hémogramme associé au frottis sanguin. [69]

1. Hémogramme :

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

- ❖ Des anomalies quantitatives isolées ou associées :
 - Une anémie normo ou macrocytaire arégénérative dans 90 à 95% des cas ; [4]
 - Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50 000/mm³ ; [4]
 - Un nombre de leucocytes qui peut être normal (dans 15 à 20 % des cas), diminué (dans 25 % des cas) ou augmenté (dans 50 à 60 % des cas), parfois on aura un taux de GB supérieur à 100000/mm³ qui constitue la forme hyperleucocytaire, grave et urgente vu les risques qu'elle peut présenter, notamment le syndrome de leucostase ; [4]
 - Voire une pancytopénie plus ou moins profonde. [4]
- ❖ 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. [4]

 Frottis sanguin : [70]

➤ 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.

➤ 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.

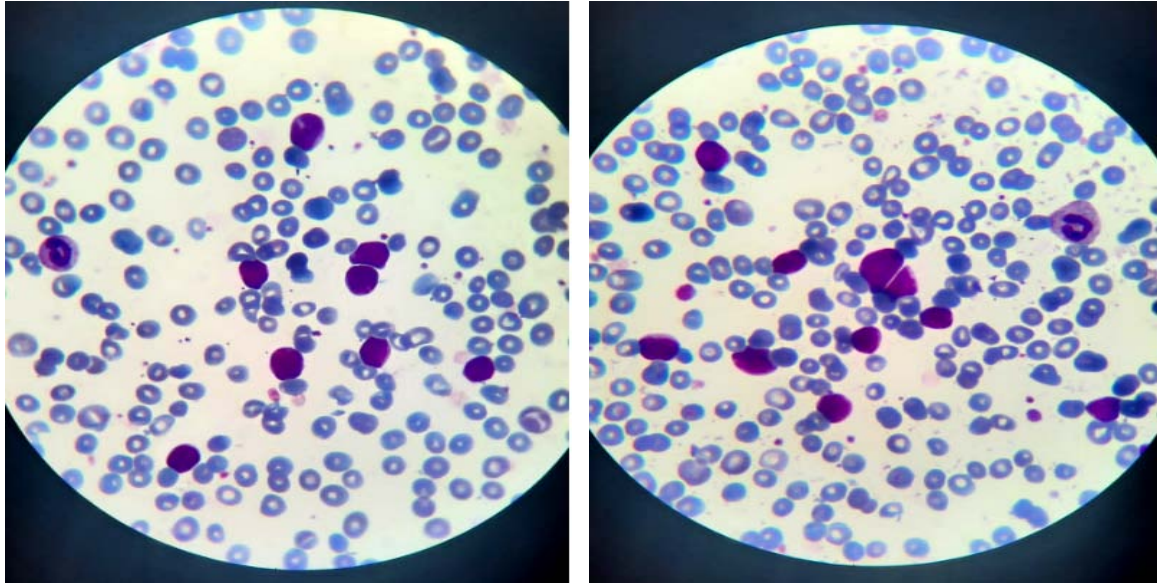


Figure 63 : frottis sanguin avec blastes (cellules colorées en violet) chez un enfant de cette série atteint de LAL.

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

- À propos de l'anémie, les résultats montrent qu'elle était enregistrée chez cinquante-six patients soit 87,5%, dont 23,44% des cas avaient une anémie très profonde avec un taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl. Ce qui rejoint les données de la littérature dans lesquelles une anémie d'importance variable, est 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. [4]
- Parmi les 64 patients suivis, une thrombopénie a été observée chez cinquante-deux patients soit 81,26%, dont 34,38% avaient un taux de plaquettes < 30 000 /mm³ et deux patients ont eu une thrombocytose. Dans la littérature, la thrombopénie a été retrouvée dans 90% des cas de LAL [4], ce qui est proche des résultats de ce travail.
- Plus que la moitié des malades inclus dans cette étude ont présenté une hyperleucocytose (57,82%), dont 28,13% présentaient un taux de GB supérieur à 50

000/mm³. 18,75% ont un taux normal de GB, tandis que 23,44% ont présentait une leucopénie. Ce qui rejoint les données de la littérature, dans lesquelles on trouve que l'hyperleucocytose est présente dans 50 à 60% des cas, une leucopénie peut se voir dans 25% des cas, et un taux de GB normal peut se voir dans 15% à 20% des cas. [4]

- Dans cette étude, 46,9% des frottis étudiés ont montré la présence d'une blastose périphérique. L'examen du frottis sanguin a montré une blastose supérieur à 50% dans 24% des cas de cette série, alors qu'elle représente 31.7% dans la littérature. [4]

2. Myélogramme :

2.1. Définition :

L'étude de la moelle osseuse est indiquée lorsque les données cliniques et les études du sang périphérique évoquent un dysfonctionnement médullaire. [71]

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'examens, comme un caryotype, un immunophénotypage, une culture de progéniteurs médullaires ou une analyse microbiologique. [72]

2.2. Prélèvement :

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 de l'épine iliaque antéro-supérieure chez l'enfant. [73]

2.3. Préparation :

L'échantillon de la moelle est déposé et étalé sur 8 à 10 lames de verre 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. [73]

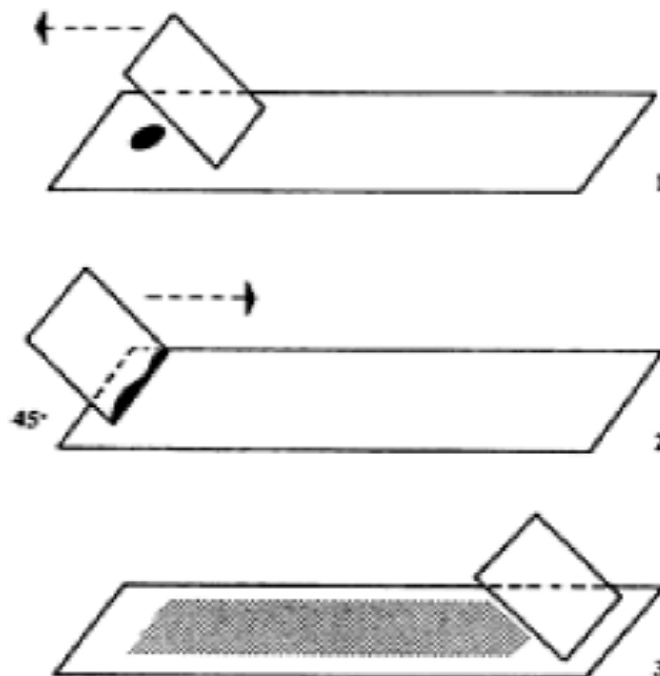


Figure 64 : la réalisation d'un frottis médullaire [73]

2.4. Interprétation :

Le myélogramme va montrer de façon constante, si le prélèvement est de qualité correcte, un envahissement par des cellules leucémiques. [40] 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. [74]

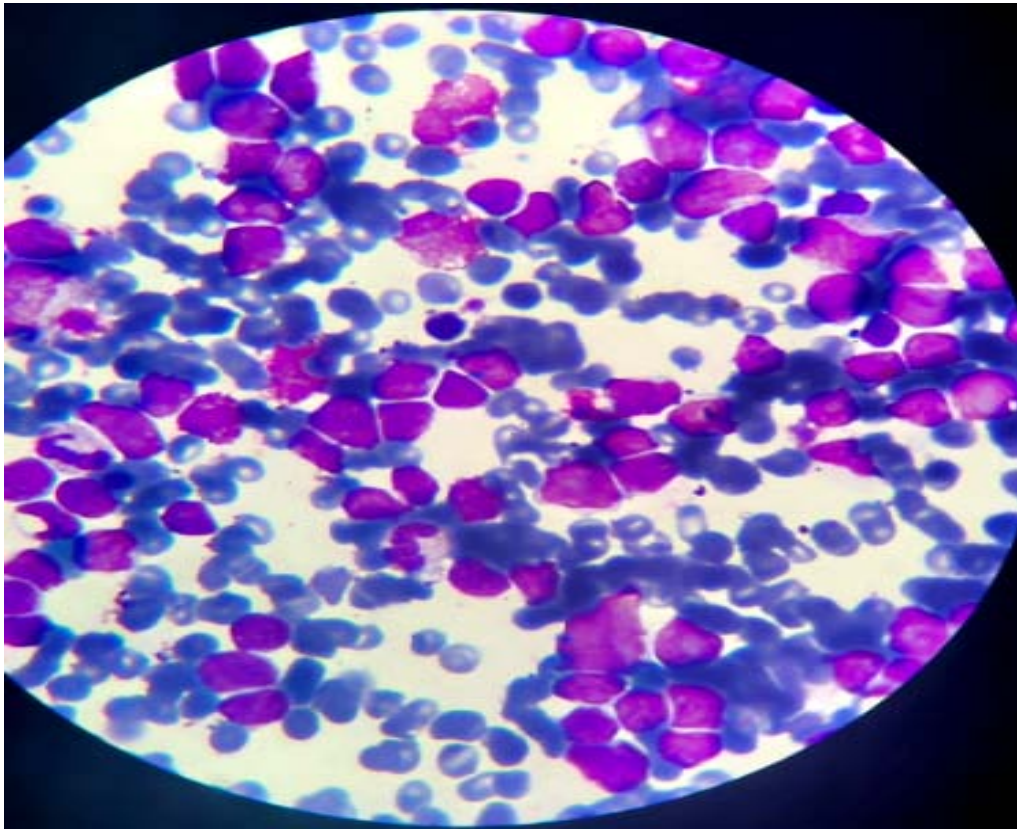


Figure 65 : Frottis médullaire d'un enfant de notre série met en évidence une MO infiltré massivement par des blastes d'allure indifférencié, avec un cytoplasme peu abondant, un noyau régulier, un rapport nucléo-cytoplasmique élevé.

Concernant cette étude, la moelle était riche dans 84,37% des cas ce qui rejoint les données de la littérature où la richesse de la moelle varie de 81 à 95%. [75]

La leucémie étant affirmée devant l'envahissement médullaire par les blastes à plus de 20% (OMS), la majorité des patients de cette série (87,50% des cas) présentaient une blastose supérieure à 50%, le reste soit 12,50% des cas ont eu une blastose supérieure à 20%.

L'étude cytologique des blastes de cette série a retrouvé : dans 75% des cas une LAL 1, chez 14,60% des patients on retrouve une LAL2, non précisé chez 10,40% des cas. Les cas de LAL3 ont été exclus. Dans la littérature, on trouve à peu près les mêmes pourcentages pour la

LAL1 qui se voit dans 60 à 80% des cas, les LAL2 représentent 15 à 30% des LAL, tandis que la LAL3 est rare. [76]

Le diagnostic nécessite des examens complémentaires, notamment une étude cytochimique, une étude des phénotypes des blastes, une étude cytogénétique et de biologie moléculaire. [76]

3. 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.

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. [71]

Cet examen a été réalisé chez 9,37% de nos malades.

4. 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.

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 myélode des blastes.

L'intérêt de la cytochimie est mineur par rapport à l'immunophénotypage qui confirme l'appartenance à la lignée lymphoïde. [67]

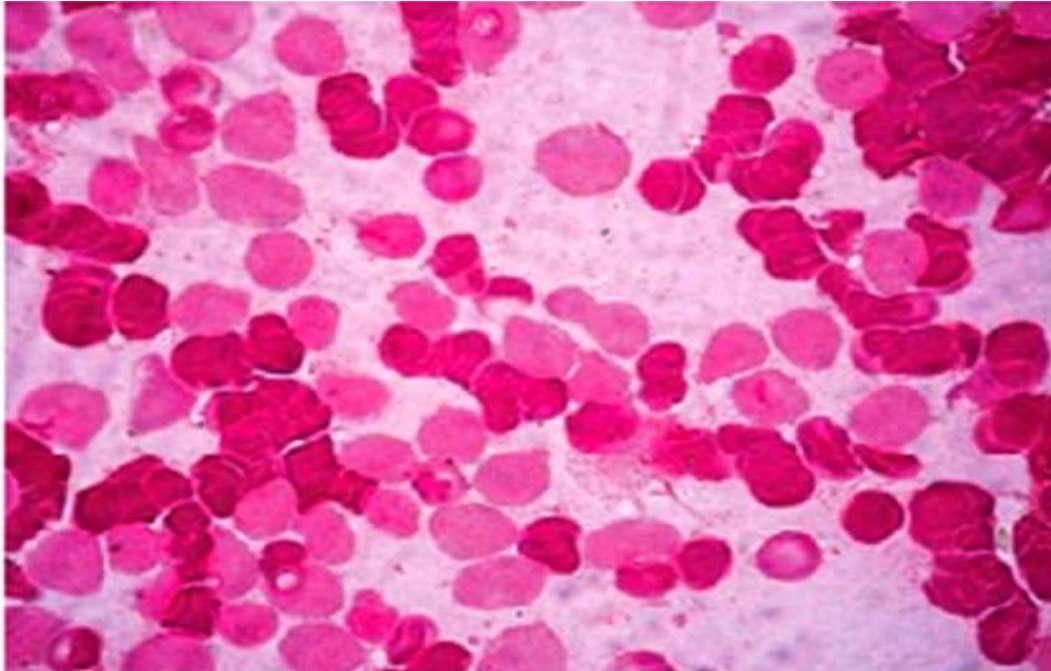


Figure 66 : blastes MPO négatifs dans une LAL (moelle, GX100). [67]

5. Immunophénotypage :

5.1. Définition :

C'est l'étude, par cytométrie en flux, des marqueurs de différenciation (CD) présents à la surface des cellules blastiques. [73]

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. [4]

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). [4]

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. [4]

5.2. Les étapes du diagnostic immunologique : [77]

- ❖ Fenêtrer la population blastique anormale :
 - antigène pan-leucocytaire CD45 d'expression diminuée.
- ❖ Rechercher l'expression de marqueurs d'immatunité :
 - CD34, Tdt, HLA-DR.
- ❖ 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.
- ❖ Évaluer 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.
- ❖ Rechercher des marqueurs d'expression aberrants (LAIP) :
 - Lignée B : CD123, CD58, CD81, CD38, CD49f, etc.
 - Lignée T : CD99, CD56.

Dans cette série, 95,31% des malades ont réalisé un immunophénotypage, et conformément aux études internationales et régionales, La LAL à précurseur B était plus fréquente chez nos malades avec un pourcentage de 57,81 %. Les résultats de cette étude

reflétaient ceux rapportés par les pays développés d'Europe et des États-Unis, où La LAL-B était prévalente chez 82,40% des patients aux Etats-Unis [78], 82 % des patients Français [40] et 89,50% des patients brésiliens [79].

Quant à la LAL-T, elle était notée chez 34,37% de nos patients. Ces résultats se rapprochent plus aux autres études maghrébines dont le phénotype T était important (Algérie 33,2% ; Tunisie 26%), contrairement à des études où le phénotype T ne dépasse pas 20% : étude allemande de Ludwig (13 % de LAL-T), des fréquences en Europe (France 20 % de LAL-T, Angleterre 14 % de LAL-T) [80], et des études marocaines (Fès 15,7% de LAL-T. [80], Rabat 18,52% de LAL-T. [67]).

Les LAL de phénotype B sont plus fréquentes que celles de phénotype T dans cette étude aussi.

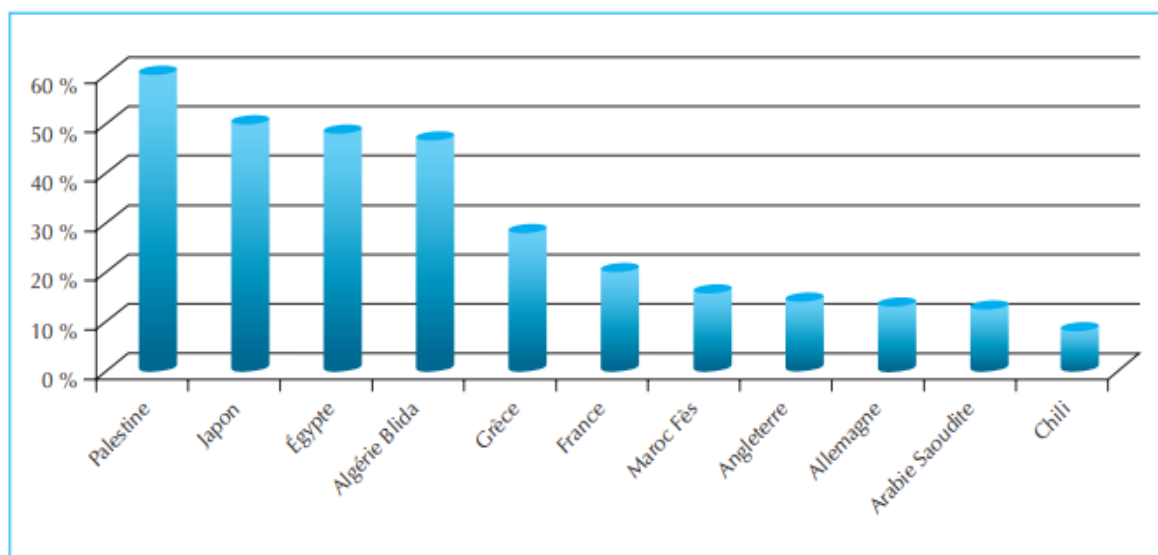


Figure 67 : Fréquence des LAL T selon les différentes études. [80]

6. 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.

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. [81]

7. 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. [82]

▪ Les anomalies chromosomiques des LAL :

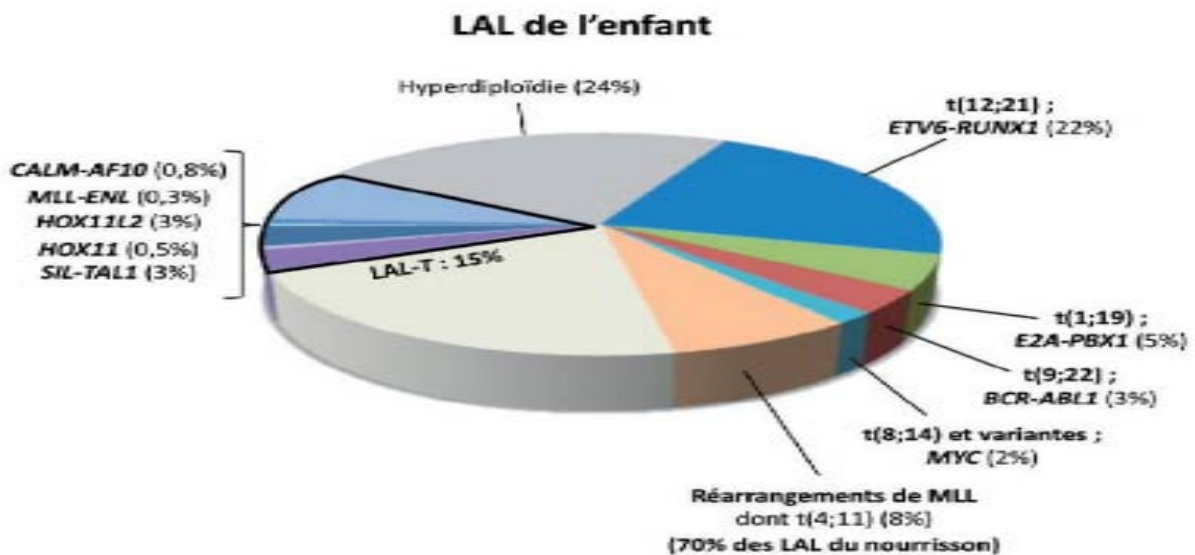


Figure 68 : les principales anomalies chromosomiques dans les LAL [67]

7.1. Anomalies du nombre : [81]

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

a. 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 rares 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.

b. Hyperdiploïdie (>47 chromosomes) :

❖ 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 plus fréquents, de répartition équivalente 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 à 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 présentent 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.

c. 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.

7.2. Anomalies de structure :

a. Anomalies dans les LAL de phénotype B :

À l'opposé des LAL T, dont les anomalies de structure impliquent fréquemment les gènes du récepteur T (TCR), dans les LAL B les gènes codants pour les immunoglobines (Ig) sont rarement impliqués, en dehors des LAL du 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. [81]

❖ 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. [81]

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). [81]

De même il est nécessaire de savoir rechercher le chromosome Philadelphie « masqué » dans un caryotype anormal car le Ph est associé 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. [81]

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. [83]

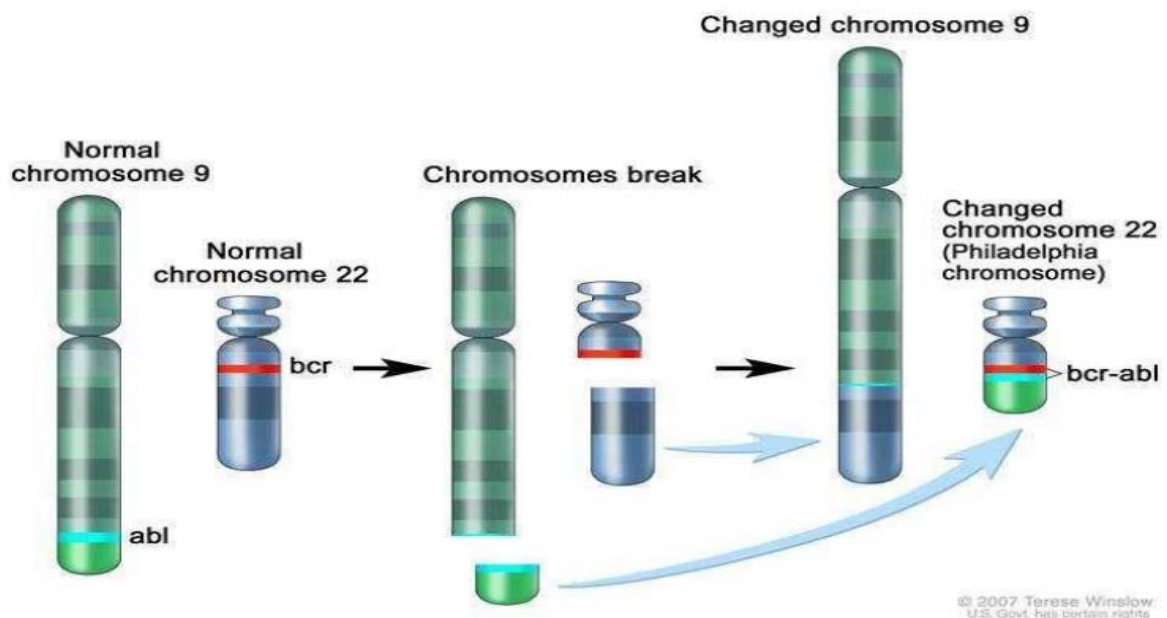


Figure 69 : translocation entre les chromosomes 9 et 22 entrainant l'apparition du chromosome Philadelphie [67].

❖ 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. [81]

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 conventionnel. [81]

❖ 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. [83]

Les LAL-B avec t (12 ; 21) sont globalement associées à un pronostic favorable avec des taux de rémission complète supérieurs à 90% et des probabilités de survie sans maladie à 5 ans supérieurs à 85%, bien que des rechutes tardives soient parfois observées. [83]

❖ 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. [83]

❖ 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 du type Burkitt c'est-à-dire LAL3 de la classification FAB qui sont des LAL « matures » exprimant les immunoglobines de surface. [81]

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. [81]

b. 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. [81]

● **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. [81]

❖ 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. [81]

❖ 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. [81]

❖ 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. Étant donné le petit nombre de cas décrits pour chacune de ces anomalies, il est impossible d'établir le pronostic. [81]

● **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 CALMAF10. Elle est retrouvée dans 4% des cas de LAL-T de l'enfant mais l'analyse RTPCR ou FISH double cette fréquence. [81]

❖ 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) 46 (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. [81]

Tableau XVI : Principales anomalies génétiques des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. [84]

Anomalies	Fréquence	Pronostic
LAL-B		
Hyperdiploïdie (> 50 chromosomes)	25 %	Excellent
Hypodiploïdie (< 44 chromosomes)	2,5 %	Défavorable
t(12;21)/ <i>ETV6-RUNX1</i>	23 %	Excellent
t(1;19)/ <i>TCF3-PBX1</i>	5 %	Intermédiaire
t(9;22)/ <i>BCR-ABL1</i>	3 %	Anciennement défavorable Pronostic amélioré depuis l'invention des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) [29]
<i>MLL</i> réarrangés	5 %	Défavorable
<i>BCR-ABL1</i> « like » (fusion <i>EBF1-PDGFRB</i> , <i>CSF1R</i> , <i>ABL1</i> , <i>ABL2</i> Hyperexpression de <i>CRLF2</i> , fusions <i>JAK2</i> ...)	15 %	Intermédiaire Certaines anomalies impliquant des récepteurs à activité tyrosine kinase constituent des cibles thérapeutiques prometteuses (via les ITK) en cours d'évaluation [31, 32]
iAMP21	2,5 %	Défavorable
LAL-T		
Dérégulation de <i>TAL1</i>	33 %	Controversé
Dérégulation de <i>LMO2</i>	7 %	Inconnu
Dérégulation de <i>TLX1</i>	10 %	Favorable
Dérégulation de <i>TLX3</i>	16 %	Défavorable/neutre
<i>MLL</i> réarrangés	4 %	Défavorable
<i>NOTCH1/FBXW7</i> (mutations)	70 %	Favorable
<i>RAS/PTEN</i> (mutations/délétions)	14 %	Défavorable

8. Autres examens :

8.1. Bilan d'extension tumorale :

a. 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. [53]

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. 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. [54]

La ponction lombaire est impérative dans tous les cas de LAL. 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. [54]

Dans cette série, l'étude du LCR était anormale chez deux patients seulement soit 3,12%, et qui ont présenté des manifestations neurologiques révélatrices (syndrome d'HTIC, exophtalmie bilatérale). Ceci coïncide avec le travail de EL Yachkouri et al. [55], de Alesca et al. [85] et de Al Mulla et al. [86] qui ont trouvé un envahissement blastique des méninges dans, respectivement, 4,67%, 4,80% et 5,60% des ponctions lombaires étudiées. Cependant, dans la série de Snoussi et al. [59], la ponction lombaire était normale chez tous les malades avec un LCR d'aspect clair, ne présentant aucune anomalie.

b. Radiographie Thoracique :

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

Dans cette série, la radiographie thoracique était normale chez 76,56% des cas, et anormale chez 18,75%, montrant des cas d'élargissement médiastinal dans 17,18% des cas, de pneumopathies et de pleurésies. Cette fréquence est comparable à celle rapportée par Amany et al. [87] en Egypte et par Lustosa de Sousa et al. [79] en Brésil, alors que dans la série de Alesca et al. [85] seulement 8,80% des patients présentaient un élargissement médiastinal.



Figure 70 : Radiographie thoracique chez un enfant de notre série atteint de LAL-T qui montre un élargissement médiastinal avec une pleurésie associée et refoulement du médiastin vers le côté opposé.

c. Echographie abdominale :

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

Dans la série de H. EL Yachkouri et al. [55], l'échographie abdominale était normale chez 20 cas (25,65%), et anormale chez 58 cas (74,35%). I. Snoussi et al. [59] ont trouvé que 51,90% des patients avaient une échographie normale, alors que 48,1% présentaient des anomalies. Cependant, dans cette étude, l'échographie abdominale était normale chez 23 cas (35,95%), et anormale chez 35 cas (54,68%), retrouvant des adénopathies profondes, hépatomégalie, splénomégalie et épanchement minime.

d. Echographie cardiaque :

Doit être effectuée avant l'usage des anthracyclines en raison de leur cardiotoxicité. [70]

Elle a été réalisée chez 57 (89,10%) patients, s'est révélée normale chez 52 malades (81,30%) et pathologique chez 5 cas (7,90%), avec une fraction d'éjection systolique inférieure à 55% chez 2 malades (3,12% des cas).

8.2. Bilan de retentissement :

a. Bilan d'hémostase :

Doit être fait d'une façon systématique pour le dépistage 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), le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène et la recherche de produits de dégradation de la fibrine D-dimères et les complexes solubles.

La CIVD se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de la coagulation et la présence de complexes solubles. [55]

Dans cette étude, le bilan d'hémostase était perturbé chez un seul patient soit 1,56%, avec un taux de prothrombine bas, mais aucun cas de CIVD n'a été noté.

b. 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. [67]
- Uricémie et créatinémie : habituelle dans les formes hyperleucocytaires et qui témoigne une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques.
- Une perturbation du bilan hépatique est souvent le signe d'une prolifération tumorale. [67]

Dans la série de H. EL Yachkouri et al. [55], un syndrome de lyse tumorale a été observé chez six malades (5,60%), onze patients ont eu une cytolyse hépatique (14,10%) et deux patients présentaient une insuffisance rénale (2,56%).

Dans ce travail, onze patients (soit 17,19%) ont eu un syndrome de lyse tumorale et quatre patients (soit 6,25%) présentaient une cytolysé hépatique.

c. Autres examens :

- Le groupage ABO et Rhésus avec recherche d'anticorps irréguliers (RAI) en vue d'une éventuelle transfusion du malade.
- La sérologie virologique : VIH, VHB, VHC, CMV, VZV avant toute transfusion. [67]

VII. CLASSIFICATION DES LAL

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

Cette classification est fondamentale car elle guide le traitement et le pronostic.

1. Classification cytomorphologique : FAB

La classification franco-américano-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. [88]

- Dans la forme L1 : les lymphocytes sont de petite taille, ont un noyau arrondi, un cytoplasme réduit et un ou plusieurs nucléoles 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.
- La variété L3, du type Burkitt : est caractérisée par des cellules de grande taille, au cytoplasme abondant, intensément basophile, au noyau arrondi contenant un nucléole bien visible. [88]

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. [88]

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. [88]

Tableau XVII : La classification cytomorphologique (FAB) de LAL. [56]

	LAL1	LAL2	LAL3 (Burkitt)
Taille de la chromatine	Petite, dispersée, fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Homogène	Variable	Variable
Noyau	Régulier, normal	Irrégulier, encoché	Régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou plus, volumineux
Rapport N/C	Elevé	Moins élevé	Moyen
Basophile	Faible	Variable, parfois intense	Très intense
Vacuole	Présence variable	Présence variable	Présente et volumineuse

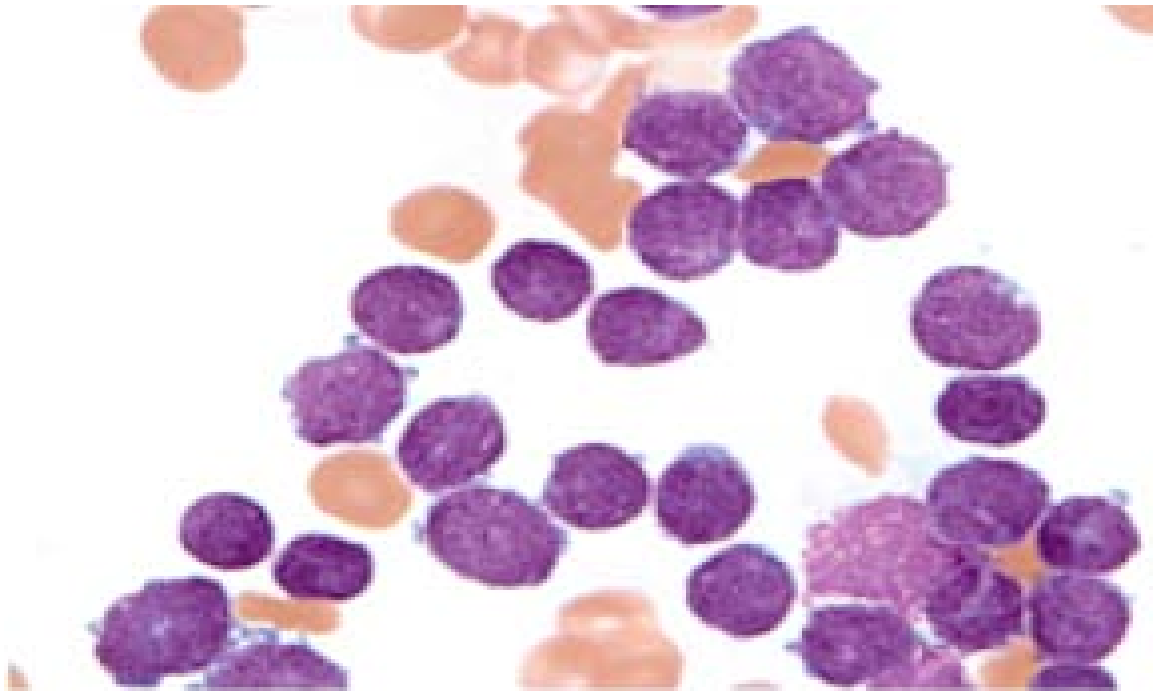


Figure 71 : LAL1-FAB : petits lymphoblastes (petite taille, rapport N/C très élevé, Chromatine fine, pas de nucléole visible). [89]

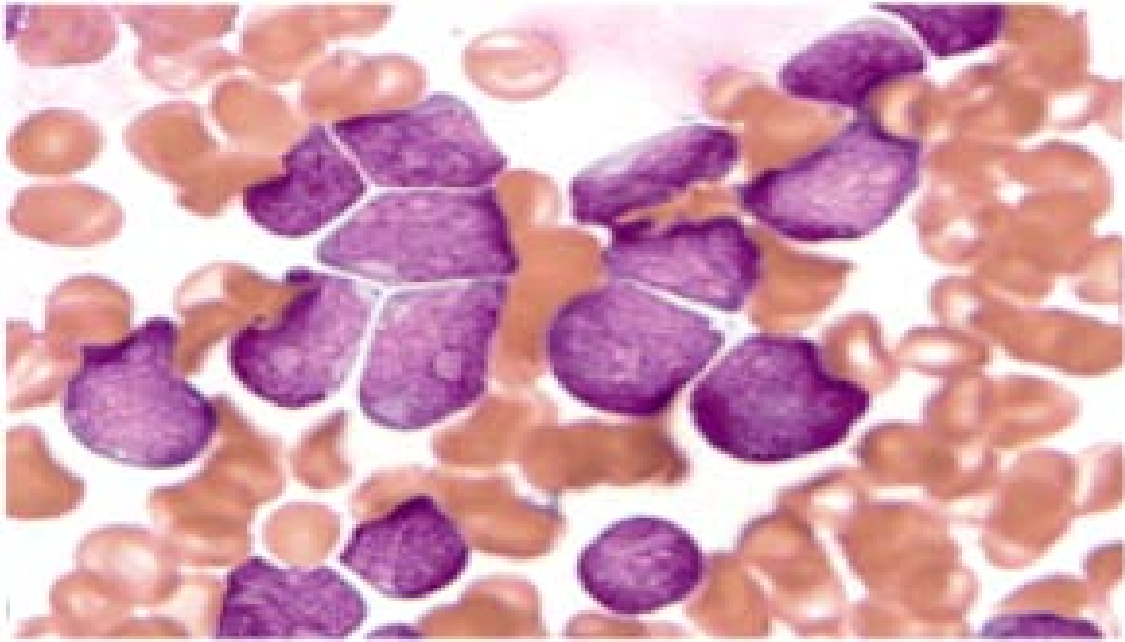


Figure 72 : LAL2-FAB : taille variable, noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles. [89]

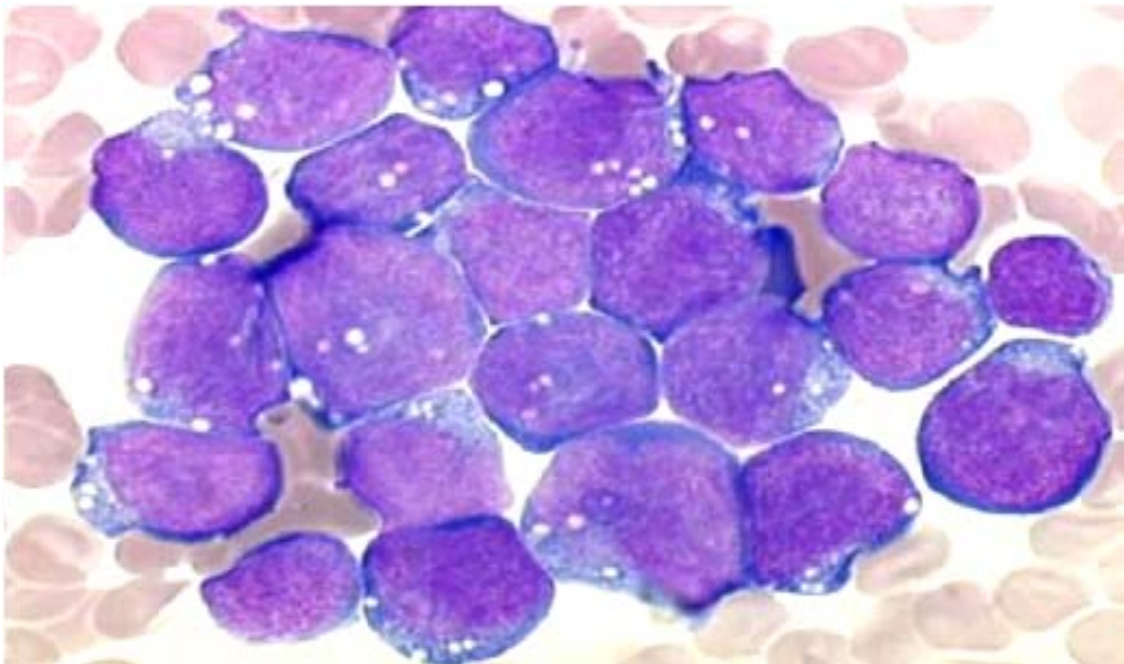


Figure 73 : LAL3-FAB (Burkitt) : grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles. [89]

La classification cytologique FAB n'est plus guère utilisée seule pour caractériser les LAL. La classification actuelle repose sur le phénotype immunologique qui permet d'identifier les LAL de la lignée B et celles de la lignée T, chacune comprenant différents sous-types. [55]

2. Classification Immunophénotypique : EGIFL

La classification de l'European Group for the Immunological Characterisations of Leukemias (EGIFL) est une classification basée sur les critères d'immunophénotypage par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires. [88]

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. [88]

Dans la classification EGIL, on a 4 sous-groupes de LAL-B et 4 sous-groupes de LAL-T ; au sein de ces groupes sont individualisés les cas dont les blastes co-expriment un marqueur myéloïde (LAL My +). [31]

Tableau XVIII : Classification immunophénotypique des LAL-B selon le European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias (EGIL). [31]

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs	Marqueurs myéloïdes
B I	LAL Pro B 3-5%	CD19 + CD79a +/- cyt/m CD22 +/-****	TdT* + CD10 - cIgM** - IgS*** -	CD15 +/- CD65 +/- BI My +
B II	LAL B commune 60-70%	(au moins deux des trois marqueurs) DR+	TdT + CD10 + cIgM - IgS -	CD13 et/ou CD33 BII My +
B III	LAL Pre-B 15-20%		TdT + CD10 + cIgM + IgS -	CD13 et/ou CD33 BIII My +
B IV	LAL B mûre 1-2 %		TdT - CD10 +/- cIgM + IgS +	CD13 et/ou CD33 BIV My +

- . vhb*: terminal desoxyribonucleotidyl transferase ;
- . cIgM **: immunoglobuline intracytoplasmique ;
- . IgS *** : immunoglobuline de surface (membranaire) ;
- . cyt/m CD22 ****: CD22 intracytoplasmique ou membranaire.

Les LAL de la lignée B représentent 80 à 85% des cas chez l'enfant.

Elles sont caractérisées par la présence du CD19 qui est spécifique de la lignée B. Les formes les plus fréquentes sont le stade II de maturation, dites pré-B ou B communes (55 à 60%); les cellules blastiques expriment le CD10 (antigène commun des LAL ou CALLA). [56]

Les formes dites pré-B représentent 15 à 20% des cas et sont caractérisées par la présence d'une chaîne lourde d'immunoglobuline intracytoplasmique (c- μ). [56]

Tableau XIX : Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes T selon le European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias (EGIL). [31]

EGIL	Équivalent « physiologique »	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T I	LAL Pro T		Aucun
T II	LAL Pre T	cCD3** + CD7 + TdT + DR-	CD2 + CD5 +/- CD3-CD1-
T III	LAL T Cortical		CD2 + CD5 + CD4 +/- CD8 +/- CD1 + CD3--
T IV	LAL T mûre		T IVa : CD2+ CD5+ CD3+ TCRA/b+ D4+/CD8+
			T IVb : CD5+ CD3+ TCRC/d+ CD2- CD4- CD8-

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

. cCD3** : CD3 intracytoplasmique.

Les LAL de la lignée T représentent 15 à 20% des LAL de l'enfant. L'appartenance à la lignée T est établie par la positivité d'au moins 2 marqueurs parmi CD2, CD5 et CD7. [56]

L'étude immunologique réalisée dans cette série a révélé que la LAL du type T est présente dans 34,37% des cas, contre 57,81% pour la LAL du type B. Le taux de LAL-B est proche à ce qui est trouvé dans la littérature (70 à 80%), tandis que le taux de LAL-T ne l'est pas (15 à 20%). [56]

Nos résultats se rapprochent plus à ce qui est rapporté par plusieurs études pédiatriques maghrébines dont les phénotypes T étaient plus importants : Algérie 43,2%, Egypte 30%, et quelques études marocaines : Dakka 37%, Hmimech 30%. [80] Contrairement à des fréquences en Europe où le phénotype T ne dépasse pas 20% (France 20 % et Angleterre 14 % de LAL-T). [80]

❖ Les leucémies aiguës biphénotypiques : [56]

Les leucémies biphénotypiques (BAL) sont définies par la présence sur les mêmes cellules blastiques de marqueurs appartenant à au moins deux lignées différentes. Les systèmes de notation proposés par EGIL ont permis une meilleure définition de la leucémie aiguë biphénotypique (BAL), en les distinguant clairement des LA classiques exprimant de façon aberrante un ou deux marqueurs d'une autre lignée. Des exemples typiques de telles aberrations sont l'expression de CD15 sur LAL-B, ou de CD2 sur LAM3.

Le pronostic des patients atteints de leucémie aiguë biphénotypique est défavorable par rapport aux LAM et aux LAL.

Les patients atteints de leucémie aiguë biphénotypique ont montré une incidence beaucoup plus élevée de CD34, un caryotype anormal complexe, une infiltration extra médullaire, une rechute, et une résistance au traitement après une rechute.

Les leucémies aiguës biphénotypiques représentent 5 % des cas des leucémies aiguës [63]. Alors que dans ce travail, un seul cas a été enregistré soit 1,60%.

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. [90]

3.1. Classification de l'OMS 2001 : [90]

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 associés 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.
 - Bon pronostic.

- ❖ LAL avec hypodiploïdie à moins de 45 chromosomes :
 - Leur fréquence est estimée à 5 % environ.
 - Il s'agit habituellement de LAL-B communes (BII) mais parfois aussi de LAL-T dans 20 % des cas.
 - Mauvais pronostic.

- ❖ 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 affirmé 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 codants 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 [4] :

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 transcrite 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 [91] :

- ❖ 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 lamp21.
 - LAL de type B sans spécification particulière.

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

VIII. FACTEURS PRONOSTICS

L'identification des facteurs pronostiques est essentielle pour adapter le traitement, qui peut être diminué dans les formes les plus favorables et ainsi réduire le risque potentiel de séquelles, ou l'augmenter dans les cas les plus graves. [92]

Les principaux facteurs concernent l'âge, la leucocytose, les anomalies cytogénétiques, la réponse précoce au traitement. La persistance d'une maladie résiduelle à un stade précoce du traitement détecté par des techniques de biologie moléculaire (PCR) ou immunologique (CMF) permet d'intensifier le traitement. [31]

Ils diffèrent d'une étude à l'autre, le principal élément pronostic étant la réponse au 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. [92]

Ces facteurs peuvent être classés selon qu'ils soient liés au patient, à la maladie ou au traitement.

1. Facteurs liés au patient :

1.1. 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 et un mauvais pronostic pour les enfants d'âge inférieur à 1 an ou supérieur à 10 ans. Les enfants de moins d'un an ont un pronostic très péjoratif, surtout en cas d'anomalies chromosomiques de la région 11 q23 (gène MLL), très fréquentes durant la première année de vie et de mauvaise réponse à la corticothérapie initiale. [93]

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%. [93]

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. [92]

1.2. Sexe :

Le sexe masculin a longtemps été considéré comme de plus mauvais pronostic, mais ceci n'est plus retrouvé dans toutes les études. [92]

2. Facteurs nutritionnels 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. [92]

De part la nature du service où cette étude a été réalisée, l'état nutritionnel de nos patients était rarement mentionné dans les dossiers.

L'évolution 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. [92]

3. Facteurs liés à la maladie :

3.1. 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 $> 100\ 000/\text{mm}^3$ est toujours considérée comme péjorative. Inversement, une leucocytose $< 50\ 000/\text{mm}^3$ est favorable.

En se basant sur l'âge et la leucocytose initiale, deux groupes de risques ont été définis selon la définition de l'institut national américain du cancer :

- ✓ Un groupe de risque standard pour les enfants de 1 à 9 ans et présentent une leucocytose $< 50\ 000/\text{mm}^3$.
- ✓ Un groupe de risque élevé pour les enfants âgés de 10 ans ou plus et ayant une leucocytose $> 50\ 000/\text{mm}^3$. [6]

- L'atteinte du SNC est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, elle classe les malades directement dans le groupe pronostique à risque élevé. [55]

3.2. 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.

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. [92]

3.3. Cytogénétique : [94]

Les anomalies caryotypiques de la population blastique ont une valeur pronostique certaine avec notamment un mauvais pronostic de l'hypodiploïdie profonde, des formes avec translocations t(9;22) ou t(4;11), et au contraire un pronostic très favorable des formes avec hyperdiploïdie supérieure à 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.

Il a été récemment montré que cette translocation surviendrait durant la période anténatale et pourrait être le premier événement de prédisposition à la leucémie.

Dans ce travail, aucun malade n'a été classé au groupe haut risque selon les données du caryotype.

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 la blastose, appréciée dans le sang (J8) ou la moelle osseuse (J7, J15, J20) est un des facteurs essentiels. [93]

Ainsi, L'évaluation de la maladie résiduelle après traitement d'induction est très importante pour l'évaluation du pronostic des LAL. Le risque d'échec du traitement et de décès est 3 à 5 fois plus élevé chez les enfants dont le taux de maladie résiduelle minimale est de 0,01 % ou plus à la fin du traitement d'induction et à des moments ultérieurs que chez ceux dont le taux est inférieur à 0,01 %. [40]

D'autres facteurs, notamment pharmacologiques pourraient avoir également un intérêt pronostique.

Certains auteurs ont proposé 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. [93]

Tableau XX : Les principaux facteurs pronostics des leucémies aiguës lymphoblastiques. [95]

Facteurs	Favorables	Défavorables
Age	1-9ans	<1 ou >9ans
Sexe	Féminin	Masculin
Globules blancs	<50000/mm ³	50000/mm ³
Type immunologique	PréB CD10+	PréB CD10-, T
Anomalies génétiques	Hyperdiploidie	Hypodiploidie
Réponse à la prédnisone	<1000blastés circulants/mm ³ à J8	≥ 1000blastés circulants/mm ³ à J8
Réponse à la chimiothérapie	<5% blastés médullaires à J15 de l'induction	≥ 25% blastés médullaires à J15 de l'induction
Maladie résiduelle	<0.0001 blastés médullaires après 5 semaines de l'induction	≥ 0.001 blastés médullaires après 5 semaines de l'induction

En ce qui concerne ce travail, parmi les 64 malades inclus dans l'étude :

- Quarante-six malades appartenait à la tranche d'âges 1 à 9 ans (71,87%), alors que seize malades ont eu un âge ≥ 10 ans (25%) et deux malades ont eu un âge <1an (3,12%).
- Dix-huit malades ont eu une hyperleucocytose supérieure à 50 000/mm³ soit 28,12%.
- Deux patients présentaient une atteinte du système nerveux central soit 3,12%.
- Trente-sept patients présentaient une LAL-B, 22 malades présentaient une LAL-T, un cas de LAL biphénotypique et un cas de LA à cellules dendritiques.

Au total, en considérant tous ces paramètres, nos malades ont été classés comme suit :

- 34,40% appartenait au groupe risque standard et 65,60% au groupe Risque élevé.

Plus que la moitié de nos patients ont été classés dans le groupe risque élevé (65,60%). Ce chiffre est comparable à celui signalé dans la série de Amany et al. [87] qui était de 58,20%, mais reste plus élevé que les résultats de John et al. (44,60 %) [78], de Lustosa de Sousa et al. (46%) [79], et de Qingkai et al. (53,10%) [96].

IX. TRAITEMENT DES LAL :

Le traitement des LAL pédiatriques est l'un des grands succès de la thérapie anticancéreuse 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 %. [13]

L'initiation du traitement pour un patient atteint de LAL est une urgence thérapeutique, qui doit être insaturée en milieu spécialisé, avec une surveillance clinique et biologique 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. [6] [92]

1. But du traitement :

Le but du traitement des LAL est :

- ❖ D'obtenir la rémission complète (RC) : qui est la disparition de tous les signes cliniques et biologiques de LAL, c'est le rôle du traitement d'induction ;
- ❖ De maintenir la RC pour la transformer en guérison : c'est le rôle des traitements de consolidation et d'entretien ;
- ❖ D'éviter les complications et les rechutes ;
- ❖ D'améliorer le confort de vie et prolonger la survie des patients. [59]

2. Prévention et traitement des complications :

2.1. Bilan pré-thérapeutique :

La réalisation d'un bilan pré-thérapeutique est essentielle pour une prise en charge adéquate des patients atteints de LAL.

Ce bilan comporte les examens regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXI : Examens paracliniques d'admission.

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

2.2. Traitement des complications :

a. Syndrome de lyse tumorale : [97]

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

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

Ce syndrome est aggravé lors de la chimiothérapie d'induction, et est d'autant plus grave dans la LAL hyperleucocytaire. D'où l'intérêt de le prévenir et le traiter systématiquement avant de démarrer la chimiothérapie.

a.1. Surveillance :

Une surveillance continue pour éventuelle évaluation des paramètres cliniques (constantes vitales, conscience, diurèse, symptômes spécifiques) et biologiques (acide urique, potassium, phosphore, calcium, créatinine, urée, pH, hémostase) doit être réalisée de façon rapprochée toutes les 4 à 6 heures pendant les 48 premières heures de chimiothérapie. La surveillance clinique et biologique se fait au moins 2 fois par jour pour adapter le traitement.

a.2. Hyperhydratation :

L'hyperhydratation et l'hyperdiurèse sont fondamentales pour la prévention et le traitement du syndrome de lyse tumorale. La combinaison d'une hydratation massive et d'une augmentation du flux urinaire favorise l'excrétion d'acide urique et de phosphore en augmentant le volume intravasculaire, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire. Ceci permet également de diminuer l'acidose qui aggrave la précipitation d'urate.

L'hyperhydratation se fait par voie intraveineuse à raison de 3 à 4 l/m²/j (volume adapté à l'âge du patient, la fonction cardiaque et la diurèse), dont 2/3 de SG 5% + électrolytes en fonction de l'ionogramme sanguin. L'hyperhydratation doit précéder le traitement de 12 à 24 heures et doit être poursuivie en moyenne 3 à 7 jours jusqu'à la disparition de l'hyperleucocytose et/ou du syndrome tumoral.

a.3. Traitement hypo-uricémiant :

Le traitement hypo-uricémiant est indiqué chez les patients ayant une hyperuricémie initiale, ou à moyen et haut risque de syndrome de lyse tumorale. L'allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase) et l'urate oxydase (forme recombinante) représentent une alternative thérapeutique, en interagissant avec le catabolisme des purines.

a.4. Alcalinisation des urines :

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

Une alcalinisation des urines est indiquée si présence d'acidose avec $\text{PH} < 7,20$, d'hyperkaliémie ou chez les patients traités par allopurinol qui ont modérément augmenté les niveaux d'acide urique, mais sans hyperphosphorémie associée.

b. Syndrome hémorragique : [56]

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

Le risque est la survenue d'une CIVD, ou une hémorragie cérébro-méningée. On peut éviter la CIVD en corrigeant la thrombopénie par la transfusion de concentrés plaquettaires et l'apport de plasma frais congelé en cas d'hypo-fibrinogénémie sévère inférieure à un gramme par litre, et/ou d'effondrement du temps de Quick jusqu'à 30%.

c. Syndrome infectieux : [56]

Il constitue un risque vital immédiat, d'où l'indication d'un traitement urgent par des antibiotiques à larges spectres sans attendre le résultat des prélèvements bactériologiques avant l'installation d'un choc septique.

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

3. Moyens thérapeutiques :

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

3.1. Chimiothérapie :

a. Traitement systémique :

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 corticoïdes (c'est-à-dire s'il y a une réduction significative des blastes) alors le pronostic sera favorable. Dans le cas contraire, si aucune réduction des cellules blastiques n'est observée, le pronostic sera plus réservé et la chimiothérapie sera plus intensive. [98]

Dans ce travail, soixante-trois malades étaient corticosensibles soit 98,44%, tandis que 1.56% des cas ont été corticorésistants.

La trame actuelle du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques repose sur la succession de plusieurs phases de chimiothérapies :

a.1. Induction :

Le traitement d'induction comporte une chimiothérapie générale et une chimioprophylaxie neuro-méningée. Dont l'objectif est l'obtention d'une rémission complète (définie par un examen clinique normal, la reprise d'une hématopoïèse normale attestée par une NFS normale et une blastose médullaire inférieure à 5 %) avec une maladie résiduelle faible en fin d'induction. [84]

La chimiothérapie générale commence après une hydratation et obtention d'une diurèse régulière de 2 à 4 L/24h, alcalinisation des urines en association avec des urico-inhibiteurs comme l'allopurinol ou la perfusion d'un urate-oxydase (1000 unités/jour tant que dure l'hyperleucoblastose), afin d'éviter le syndrome de lyse et la néphropathie urique. [98]

L'induction qui dure en général entre 4 et 5 semaines, voire plus, repose sur l'association vincristine + prednisone donne plus de 90 % de RC, mais l'association de plusieurs drogues permet d'obtenir une réduction plus importante des cellules blastiques (modèle de Goldie et Coldman). Actuellement la plupart des protocoles utilisent une induction avec 4 agents : Vincristine, Prednisone, asparaginase et anthracycline (adriamycine ou daunorubicine). [99]

Le taux de RC est de 95 à 98 %. Les échecs initiaux se répartissent entre 1 à 3 % de résistance primaire et 1 à 2 % de mortalité toxique. [99]

Dans cette série, une RC a été notée chez 90,32% des cas après la fin d'induction. Le taux d'échec était de 3,22% des cas, alors qu'en ce qui concerne les décès, ils représentaient 3,22%. Ce pourcentage de RC reste un peu bas par rapport à la littérature. [99]

a.2. Consolidation :

Elle consiste souvent en une série de cycles de chimiothérapie courts, typiquement des traitements d'une semaine répétés toutes les 2 à 3 semaines pendant environ huit semaines.

Il s'agit d'une chimiothérapie administrée à doses élevées, en utilisant souvent des médicaments différents de ceux qui ont été utilisés pendant l'induction pour éviter la sélection de clones résistants (modèle de Norton et Simon). Le but poursuivi pendant cette phase est de diminuer encore le nombre de cellules leucémiques qui peuvent persister chez les malades en rémission. [100]

Dans cette série, cette phase a été marquée par un taux de RC à 78,12%, deux rechutes (3,12%) et cinq décès (7,81%).

a.3. Intensification :

Cette nouvelle phase de chimiothérapie lourde, similaire à l'induction, réalisée 12 à 18 semaines après l'obtention de la RC, dont l'intérêt a été démontré par les équipes allemandes et a été adopté par de nombreux protocoles. Historiquement, l'introduction de ces intensifications a amélioré de manière très notable le pronostic de guérison. Actuellement de nombreux protocoles de chimiothérapie comportent deux cures d'intensification notamment le MARALL06 qui est le protocole utilisé au SHOP. [99]

Cette phase a été marquée par un taux de RC à 64,06%, cinq rechutes (7,81%), deux décès (3,12%) et deux cas d'abandon de traitement (3,12%).

a.4. Entretien :

Un traitement d'entretien moins intensif est nécessaire, et doit être continu pendant 1 à 2 ans pour maintenir la survie sans événement. L'interruption précoce du traitement d'entretien conduit dans un nombre élevé de cas à une rechute. [101]

Il repose dans la majorité des cas sur l'association quotidienne de 6-mercaptopurine (6MP) et MTX hebdomadaire qui peut être donnée per os (une combinaison standard), et certains traitements d'entretien sont intensifiés avec des réinductions mensuelles (vincristine +stéroïdes).

D'autres protocoles utilisent en entretien des cures séquentielles de méthotrexate haute dose, de 6MP ou des réinductions lourdes. [101]

Cependant, certains problèmes liés au traitement d'entretien ont été récemment reconnus. Un groupe britannique a montré que 20 % des décès dus à une infection survenaient pendant le traitement d'entretien et un groupe scandinave a démontré qu'une durée plus longue du traitement d'entretien et une dose plus élevée de 6-MP augmentaient le risque de malignité secondaire. [101]

Les protocoles actuels cherchent à maintenir les PNN dans une fourchette relativement serrée, 1 à 1,5G/l, dans le but d'améliorer la survie sans rechute. Ceci expose en revanche à des complications infectieuses plus fréquentes, septicémies en cas de neutropénie importante et viroses graves ou pneumopathies interstitielles, en cas de grande lymphopénie associée. [102]

Une rémission complète a été notée chez vingt et un malades après la phase d'entretien, tandis que deux cas de rechute ont été enregistré et quatre patients sont toujours en cours de traitement et en rémission complète.

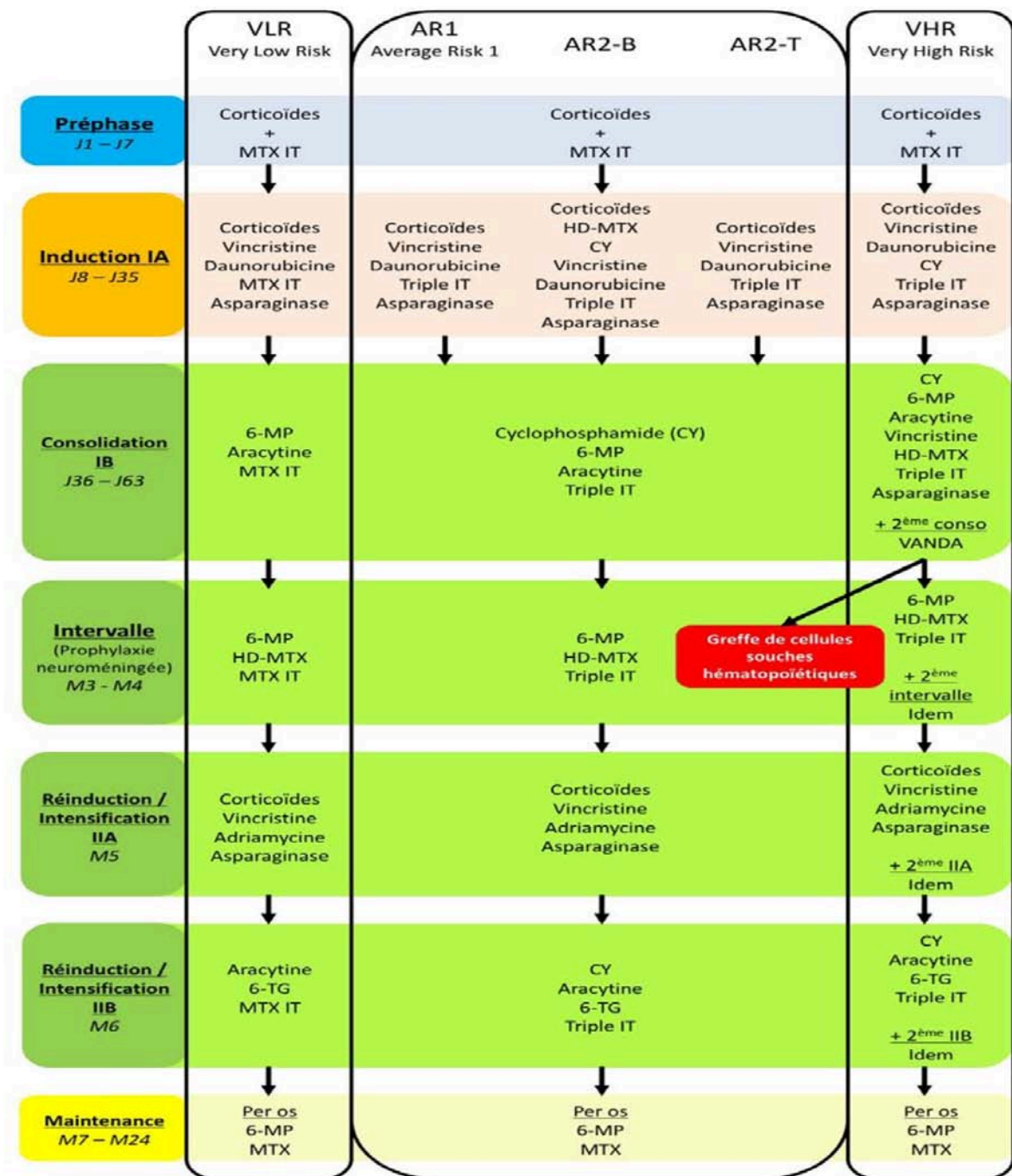


Figure 74: Schéma de traitement de LAL selon l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). [103]

b. Chimiothérapie neuroméningée :

La prévention de l'atteinte neuro-méningée se déroule en parallèle aux traitements d'induction et de consolidation, et vise à traiter l'éventuel passage des lymphoblastes dans le LCR.

Elle est systématique dans la LAL qui a un tropisme nerveux marqué. Le SNC constitue un sanctuaire pour les cellules leucémiques du fait de l'existence d'une barrière hémato-méningée s'opposant à la pénétration des chimiothérapies. En l'absence de prophylaxie, l'incidence des rechutes méningées peut atteindre 70 %. [104]

Les injections IT de chimiothérapie peuvent assurer à elles seules une prophylaxie suffisante et qui apparaît surtout adaptée aux groupes de bas risque et de risque intermédiaire à condition qu'elles soient répétées longtemps, y compris en entretien, et associées à une chimiothérapie vigoureuse. On a pu montrer en effet que l'intensité de la chimiothérapie dite systémique jouait sur l'incidence des rechutes méningées. [105]

3.2. 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 la compréhension plus claire des facteurs pronostiques ont été responsables de cette évolution. [30]

Cependant, la radiothérapie reste une modalité importante dans les LAL dans certaines situations. Il s'agit notamment de l'irradiation totale du corps chez certains patients pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée. [30]

La chimiothérapie a remplacé la radiothérapie des enveloppes méningées qui avait un impact purement local et comportait des risques non justifiés, même chez l'adulte. [30]

En ce qui concerne la prophylaxie des rechutes testiculaires, l'irradiation systématique des testicules a été abandonnée. [106]

3.3. Place de la greffe de moelle :

La greffe de cellules souches n'est utilisée que dans certains cas de LAL dont le risque de rechute est élevé. Elle prend place après la période de consolidation et implique 4-6 semaines d'hospitalisation. Le succès de la greffe est d'autant plus grand que le malade aura été greffé en situation de rémission Complète.

a. L'allogreffe de CSH : [107]

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, 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 appelé maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus Host).

Elle est faite après conditionnement par association chimiothérapie à haute dose et irradiation corporelle totale, suivie de la transfusion des cellules souches du donneur. Les cellules souches sont donc administrées pour permettre à la moelle osseuse de régénérer. Elle est proposée dans les LAL les plus graves, comme celles s'accompagnant d'une translocation t (9 ; 22) ou t (4 ; 11) ou celles peu sensibles à la chimiothérapie.

- ❖ Une greffe allogénique 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 utilisé : 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 : myélo-ablatif, de toxicité réduite, d'intensité réduite, non myélo-ablatif.

La greffe allogénique est associée à des complications plus sévères que la greffe autologue. Par contre, elle offre de meilleures perspectives de guérison.

b. L'autogreffe de CSH :

Elle est réalisée en l'absence de donneur de HLA compatible permettant une greffe allogénique ou en cas d'âge plus avancé pour une allogreffe.

Elle est faite à titre d'intensification du traitement, dans les mois qui suivent la rémission complète, à partir des cellules souches recueillies par cytophérèse après 5 jours de G-CSF, après conditionnement par chimiothérapie à haute dose. [108]

L'autogreffe permet d'obtenir un plateau de survie de 35% à 4 ans. Certaines études n'ont pas montré que l'autogreffe en première RC offrait un avantage par rapport à la chimiothérapie en termes de survie du fait de la possibilité de rattraper par autogreffe les rechutes de chimiothérapie. Après rechute, l'autogreffe en deuxième RC permet d'obtenir de longues survies. Les résultats sont moins bons quand elles sont faites tardivement en première RC, en deuxième RC et mauvais lorsqu'elle est faite en rechute.

L'autogreffe est peu toxique, mais expose à un risque élevé de rechute avec une survie à long terme inférieure à 25 % pour les LA greffées en RC1. [108]

3.4. Traitements adjuvants : [32]

Ils sont utilisés d'une part dans le traitement (préventif ou curatif) de la pathologie iatrogène liée à la chimiothérapie anticancéreuse, d'autre part 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 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 en cas de dénutrition sévère ou échec de l'alimentation entérale.
- 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.

3.5. Nouvelles approches thérapeutiques :

a. Nouvelles molécules de chimiothérapie :

- **La clofarabine :**

C'est un analogue des purines qui a montré une efficacité intéressante chez l'enfant en monothérapie. Il s'agit d'un antimétabolite présentant une action antitumorale due à une inhibition de l'ADN polymérase et une rupture de la membrane des mitochondries des lymphocytes. Sa toxicité est essentiellement hépatique. Cependant, chez l'adulte, les résultats sont moins bons. In vitro, il a montré une action synergique avec entre cytarabine et clofarabine, qui n'a pu être mise en évidence in vivo. [6]

- **La nélarabine :**

C'est analogue des nucléosides métabolisés 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. [6]

b. Thérapies ciblées :

- **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+. [109]

L'utilisation des ITK dans le traitement des LAL a permis d'augmenter le taux de rémission mais les rechutes restent fréquentes à cause de la survenue de mutation à l'intérieur de la protéine BCR-ABL et plus particulièrement l'apparition de la mutation T3151. Cette mutation empêche la liaison avec les principaux ITK (Imatinib, Dasatinib et Nilotinib) entraînant un échec thérapeutique.

- Le Ponatinib est un nouvel ITK par voie orale qui serait actif sur les LAL à chromosome Philadelphie positif, LAL dont le pronostic est aujourd'hui très péjoratif. Il cible la molécule BCR-ABL ainsi que les isoformes BCR-ABL porteuses de la mutation T3151. [109]

- **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'ADDC (antibody-dependant-cell-mediated cytotoxicity). [6]

- ❖ Le blinatumomab :

Le CD19 est un marqueur pérenne au cours du processus de différenciation de lymphocytes B, qui est également exprimé sur les cellules leucémiques. Le blinatumomab est 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. Les symptômes neurologiques les plus courants après l'utilisation du blinatumomab sont des céphalées et les tremblements [6]

- **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, seuls ou en combinaison pour cibler d'autres voies et empêcher la survenue de résistance. [110]

Il existe par ailleurs quelques données dans les LAL 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. [110]

3.6. Car-T cells :

À la croisée de la thérapie cellulaire, de la thérapie génique et l'immunothérapie se trouvent les cellules T Chimeric Antigen Receptor (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. [111]

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. [111] [112]

Le Kymriah un traitement développé par le laboratoire Novartis, qui a été approuvé par la FDA, dans deux indications : la LAL en rechute ou réfractaire et les lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules en rechute ou réfractaires chez des patients pédiatriques ou jeunes adultes. Il a permis d'obtenir une rémission d'au moins un an (au moment de l'annonce le 1er Septembre 2017) chez 83% des enfants porteurs d'une LAL réfractaire. [112]

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.

Le suivi des patients a permis de mettre en évidence un certain nombre d'effets indésirables sévères, parfois directement responsables du décès du patient. En effet, les CAR-T cells peuvent provoquer une neurotoxicité de sévérité variable, pouvant aller de la simple confusion à des œdèmes cérébraux, en passant par des encéphalopathies, aphasia, perte de mémoire, etc. Cette toxicité est probablement due au passage de la barrière hémato-encéphalique par des CAR-T cells et/ou à la diffusion de cytokines. [112]

Par ailleurs, un syndrome spécifique est fréquemment observé : le Syndrome de Relargage Cytokinique (SRC) provoqué par l'activation immunitaire excessive « orage 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. [112]

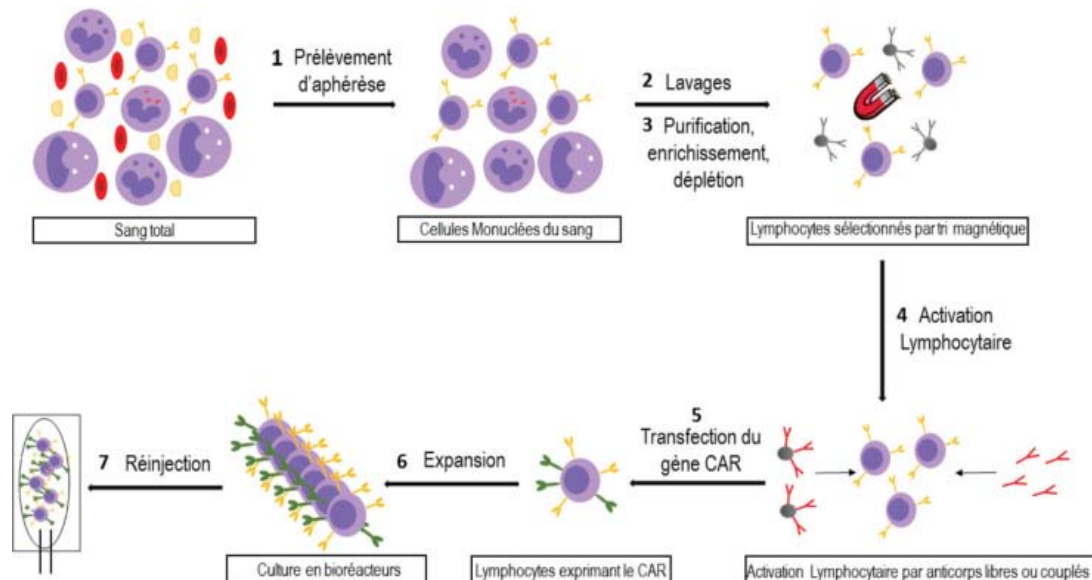


Figure 75 : les étapes de production des Car-T cells : Du prélèvement à l'injection. [111]

X. MODALITES EVOLUTIVES

1. Rémission complète :

La rémission complète est définie par la disparition des signes cliniques, la correction des cytopénies, la disparition de blastose médullaire (inférieur à 5%), et la maturation normale des lignées myéloïdes et lymphoïdes.

Elle est obtenue dans 80 à 90% des cas, nécessitant parfois plusieurs cures de chimiothérapie d'induction. En l'absence de RC, l'évolution est rapidement fatale en quelques semaines. L'obtention d'une première RC est la condition indispensable pour espérer une survie sans rechute prolongée, voire définitive. [108]

Le taux de rémission complète est de l'ordre de 90 % dans les pays développés selon les données de la littérature. Aux États-Unis, plus de 90% des enfants leucémiques guérissent après chimiothérapie. Mais, sans traitement, la durée de vie est d'environ 3 mois. La survie globale est de l'ordre de 90%, et la survie sans événement est supérieure à 85% à 5 ans. [59]

La figure ci-dessous objective l'amélioration de la survie globale chez les enfants atteints de LAL au fil des années.

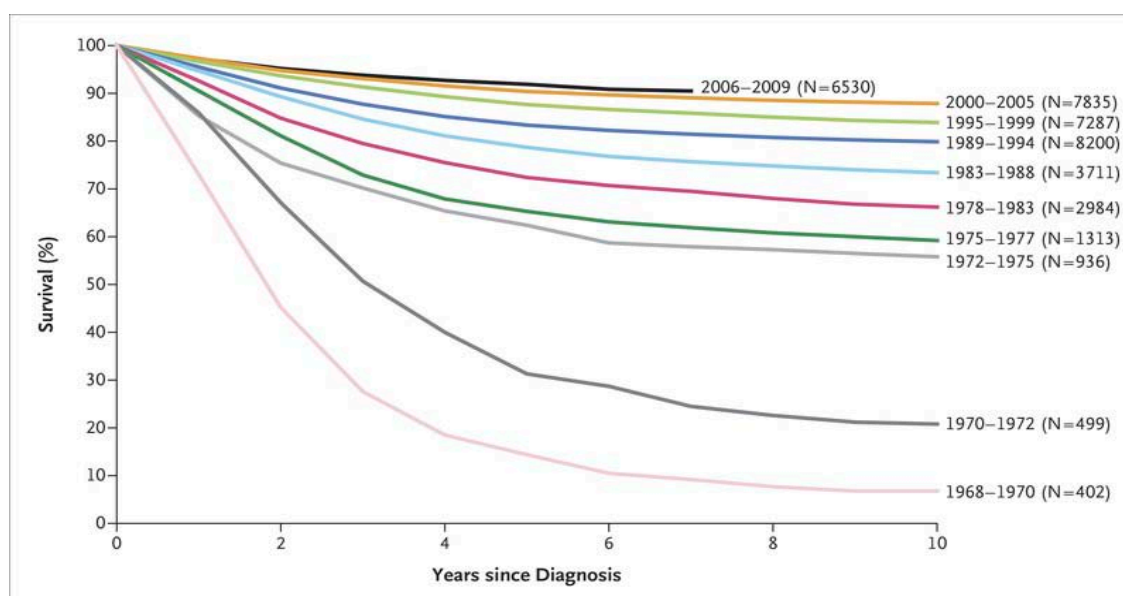


Figure 76 : la Survie globale chez les enfants atteints de LAL qui ont été inscrits dans les essais cliniques du groupe sur le cancer chez l'enfant et du groupe sur l'oncologie chez l'enfant, 1968-2009.[40]

Plusieurs études ont objectivé des taux de survie à 5 ans élevés (figure 79).

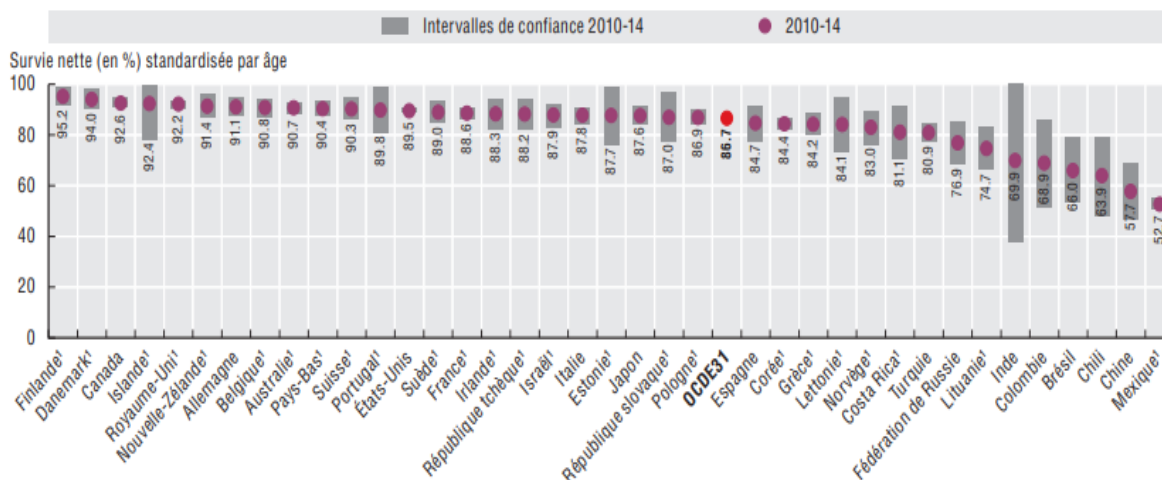


Figure 77 : Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant : taux de survie net à cinq ans, 2010–2014. [113]

Le taux de survie globale de nos patients reste médiocre, et ce, vu l'importance des cas de décès (34,38%) et l'impact de la pandémie covid 19 sur le déroulement du traitement en augmentant le taux des patients perdus de vue (10,94%) et la durée entre les cures de chimiothérapie. Aussi, nous avons travaillé sur des dossiers des patients d'une période étalée sur 5 ans allant du 2015 à 2020. De ce fait, la survie globale de certains patients ne peut pas excéder 2 ans.

Dans cette série, l'étude de survie à 5 ans n'a pu être réalisée que sur 20 cas diagnostiqués entre 2015 et 2016, le taux de survie observé pour ces cas était de 50 % à 5 ans, un taux légèrement augmenté à celui signalé à Marrakech en 2014 qui était de 44,87%, mais nettement inférieur aux différentes études (Tableau ci-dessous).

Tableau XXII : comparaison des taux de survie de notre étude avec les séries de la littérature.

Séries	Belgique [34]	Liban [36]	Corée [114]	Inde [115]	Canada [113]	Egypte [87]	Cette série
Rémission complète	90%	73%	90%	85%	95%	87,3%	54,69%
Survie globale à 5 ans	87,7%	63%	86,8%	69,9%	92,6%	64,1%	50%
Survie sans événement à 5 ans	80%	-	78,7%	-	87%	57%	40%

Nos résultats obtenus restent loin d'être comparé à celui trouvé dans les pays développés et même les pays en développement. Le Pronostic de cette affection reste donc malheureusement réservé avec une rémission complète de 54,69% dans notre pays, alors que dans les pays développés, on parle de maladie « curable » : rémission de 95% des cas, avec un taux de survie a 5 ans estimé à 90%, d'où la nécessité de sonner l'alarme et d'agir rapidement pour sauver ces vies innocentes.

2. Rechutes :

Les rechutes des LAL chez l'enfant restent une question d'actualité puisqu'elles concernent presque 20% des enfants traités pour une LAL. Elles peuvent survenir pendant le traitement de la première poussée ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement (on therapy) ou bien encore tardivement après l'arrêt (off therapy). Cette distinction a un impact important sur le pronostic des rechutes. [90]

À Marrakech, 17,95% des cas de rechute ont été observés dans la série de H. EL Yachkouri en 2014 [55], alors que le taux de rechute pour l'ensemble des patients inclus dans cette étude était de 28,13 %. Un taux plus proche de celui observé à Rabat, qui était de 28,68% [31], et en Egypte, dont 24% des cas de rechute ont été signalés dans la série de Amany et al [87]. Mais reste plus élevé par rapport aux autres séries : Le taux global de rechutes était de 18,9 % dans la série de Oskarsson et al. [116] dans les pays nordiques. De même, Jeen Yang et al. [114] ont signalé 12,7% des cas de rechute en Corée. Ainsi, Alesca et al. [85] ont rapporté un taux encore plus bas de rechute en Roumanie qui était de 11,2%.

Cette augmentation du taux de rechute à Marrakech entre 2014 et 2020 peut être expliquée par le pourcentage élevé des cas d'abandon de traitement (7,9%) et qui ont tous rechuté par la suite. Ainsi par le pourcentage plus élevé du groupe HR chez nos patients (65,60%).

2.1. Rechute médullaire :

Les rechutes médullaires sont plus fréquentes que les rechutes neuroméningées ou testiculaires. Elles atteignent près de 1000 enfants /an en Europe ou Etats-Unis. Les études des groupes coopératifs dans différents pays s'accordent sur les mêmes chiffres épidémiologiques soulevant ce défi international. [90]

Malgré les progrès réalisés, notamment dans les traitements de première ligne, les résultats des traitements des rechutes médullaires restent limités. Certains 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 extra médullaire) 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. [90]

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 extra-médullaires), son intérêt reste controversé. [90]

Dans cette étude, une rechute médullaire isolée a été rencontrée chez onze cas parmi les 18 patients qui ont présenté une rechute soit 17,18%.

2.2. 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. [91]

Dans cette série de cas, une rechute neurologique isolée a été rencontrée chez 5 cas parmi les 18 patients qui ont présenté une rechute soit 7,81% : 2 patients sur 5 avaient une paralysie faciale périphérique, un patient avait une paraplégie, un patient avait une BAV, et une patiente présentait une boulimie comme symptomatologie révélatrice.



Figure 78 : une rechute neurologique révélée par une boulimie chez une patiente de notre série atteinte de LAL-T.

Les deux cas restons ont présenté une rechute combinée à la fois médullaire et neurologique soit 3,12%.

2.3. 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%. [92]

Dans cette série, aucun cas de rechute testiculaire n'a été enregistré chez les garçons atteints de LAL.

2.4. 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. [93]

Dans cette étude, aucun cas de rechute ovarienne n'a été enregistré chez les filles atteintes de LAL.

2.5. 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. Décès :

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

Les décès sont pour une grande partie due aux rechutes, fréquentes dans le groupe risque élevé. [117]

Or le pourcentage de décès reste élevé malgré tous les efforts fournis afin de le baisser, représentant ainsi un taux de 34,38% dans cette série, dont 14,07% des cas survenus en phase de chimiothérapie intensive (induction et consolidation), et le reste est secondaire aux rechutes.

Cependant, ce taux est plus bas que celui signalé dans la série de Marrakech en 2014 qui était de 42,31% [55], que celui observé en Egypte en 2022 qui était de 39% [87]. Alors qu'il est supérieur à celui de I. Snoussi et al. [59] qui ont enregistré 26% de décès à Fès en 2020, à celui de Jastaniah et al. [118] qui n'ont signalé que 10,5 % de décès chez leurs patients en 2019 (Arabie Saoudite) et à celui de Khalif et al. [36] qui ont noté 8% des cas de décès seulement au Liban en 2021.

Tableau XXIII : comparaison du taux de mortalité avec les différentes séries de la littérature.

Auteurs	Alesca et al. [85]	Snoussi et al. [59]	Amany et al. [87]	Khalif et al. [36]	Jastaniah et al. [118]	Cette étude
Taux de Mortalité	15,20%	26%	39%	8%	10,50%	34,38%

4. Complications :

4.1. 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. [92]

4.2. Toxicité de chimiothérapie :

Les traitements comportent des toxicités immédiates métaboliques (asparaginase, corticoïdes, méthotrexate), hématologiques (troubles de coagulation induits par l'asparaginase) qu'il convient de surveiller et traiter. [92]

4.3. 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. [92]

L'immunodépression subie par l'enfant durant toute la période de la chimiothérapie le soumet à un risque infectieux viral (par exemple, herpès, varicelle sensible 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%). [92]

Dans cette étude, Les principaux effets secondaires retrouvés pendant toutes les phases de chimiothérapie étaient d'ordre : hématologiques surtout l'anémie et la neutropénie dans 90% des cas, digestifs surtout les nausées et vomissements dans 90% des cas, infectieux dans 80% des cas, et hématologiques chez 50% des malades.

4.4. 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.

a. 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 dû 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 pré pubertaire 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. [119]

b. Obésité et syndrome métabolique :

Le risque de surpoids et d'obésité a été démontré chez l'adulte guéri d'une leucémie de l'enfance, les trois facteurs de risque principaux étant le sexe féminin, l'irradiation cérébrale et le jeune âge au moment du 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. [119]

c. 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 quasiment 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. [119]

d. 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. [119]

e. Cœur :

Le principal facteur de risque d'une atteinte de la fonction myocardique est la dose cumulée des anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine...) à cause des perturbations des taux de kaliémie dont ils sont responsables. [119]

Une échographie cardiaque doit être effectuée avant la première administration d'anthracycline, cet examen étant ensuite régulièrement contrôlé avant chaque phase comportant les anthracyclines. Après l'examen systématique du bilan de fin du traitement, le rythme de la surveillance est à adapter en fonction de la dose totale reçue et des résultats obtenus.

Un examen annuel est recommandé si une modification, même minime, de la fonction cardiaque est observée. En absence d'anomalie, une échographie tous les 4 à 5 ans peut être proposée, en rapprochant la surveillance au moment de la puberté car la survenue de l'insuffisance myocardique est souvent très tardive. [119]

f. Rein :

Elle est due essentiellement à l'utilisation du méthotrexate. Cette néphrotoxicité peut être le résultat de modifications hémodynamiques, d'atteintes parenchymateuses ou d'obstruction des voies excrétrices. Elle peut être la cause d'insuffisances rénales, de syndromes néphrotiques ainsi que de lithiases urinaires. [119]

g. Articulations :

La corticothérapie peut induire des nécroses, en particulier au niveau de la hanche mais également au niveau 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. [119]

h. 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 basocellulaires en zone irradiée surtout mais aussi carcinomes spinocellulaires et mélanomes) ;
- Et des cancers du sein, mais de nombreuses autres tumeurs peuvent être observées. [119]

Dans ce travail, au cours de la surveillance des patients guéris, une obésité a été constatée chez deux cas, chez qui un avis endocrinologue a été demandé.

XI. SUIVI DU PATIENT APRES TRAITEMENT :

L'existence d'un réseau de soins bien organisé dans une région est certainement un atout important pour les patients aux différentes phases de la maladie, y compris pour le suivi à long terme des patients guéris.

L'adhésion des parents et de l'enfant au projet thérapeutique, leur éducation et leur participation active, sont indispensables à une PEC aussi longue et complexe.

Le suivi prolongé a pour ambition d'améliorer l'état de santé du patient par le dépistage, la prise en charge précoce des séquelles et si possible par leur prévention. La leucémie infantile se comporte différemment chez chaque enfant : c'est pourquoi un programme de suivi standard ne convient pas à tous les cas. Il est important de discuter avec le médecin d'un plan de suivi qui répond à la situation de l'enfant. [120]

Le suivi sera très régulier et comportera habituellement un certain nombre d'exams : hémogramme, frottis sanguin et myélogramme afin de surveiller l'apparition d'éventuels effets secondaires ainsi que la survenue d'une possible rechute, puis trimestriel la deuxième année, puis annuel les années suivantes. Ainsi, une surveillance prolongée par échographie cardiaque prévient la survenue de l'insuffisance myocardique qui est souvent très tardive. [120]

La surveillance est encore plus importante en cas d'une greffe de moelle osseuse avec au minimum une consultation par semaine. [121]

Dans l'avenir, la mise en place d'unités de suivi à long terme après cancer de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune pourrait être extrêmement utile en permettant à la fois la coordination d'un suivi décentralisé et multidisciplinaire et la centralisation des connaissances. [120]

XII. QUALITE DE VIE :

Plusieurs études récentes suggèrent que la maladie elle-même, la lourdeur des thérapeutiques et les difficultés du parcours sont susceptibles d'altérer l'état de santé, la qualité de vie et l'insertion sociale, soulignant que l'état de santé physique des adultes guéris de la leucémie au cours de leur enfance n'est pas celui de la population générale. [121]

La scolarisation et l'insertion professionnelle sont deux autres aspects fondamentaux. Les études effectuées aux États-Unis montrent que l'insertion professionnelle des adultes guéris d'une leucémie de l'enfance est moins bonne que celle de la population générale.[120]

Il n'y a pas de données spécifiquement marocaines évaluant ce type de difficultés dont nombreux auteurs pensent qu'elles puissent dépendre du type de société dans lequel vit le leucémique guéri.

De manière intéressante, la qualité de vie que rapportent les adolescents et jeunes adultes guéris de la leucémie paraît en moyenne peu ou pas affectée. Ceci est vrai même chez les patients qui ont eu une greffe de CSH, alors même que ces derniers sont particulièrement exposés aux séquelles tardives. [120]

XIII. PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE :

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

Le cancer peut entraîner des retentissements psychologiques pour l'enfant, ainsi que pour ses proches. Ces difficultés peuvent être rencontrées à toutes les étapes de la maladie : au moment de l'annonce, durant ou après le traitement. Les sentiments les plus exprimés par ces enfants sont souvent : la peur, la tristesse, la solitude et l'anxiété, parfois même de l'agressivité. [122]

C'est une maladie qui s'accompagne de traitements pénibles, et dans l'imaginaire collectif son image est déplorable. D'où la nécessité d'une prise en charge psychologique tout au long de la maladie, qui sera assurée par des psychologues, psychiatres ou pédopsychiatres. Il constitue de ce fait une composante importante de la prise en charge des leucémies. [122]

L'accueil est une composante primordiale dans le processus du soin, car il permet d'établir une relation soignant/soigné solide et fiable. Les patients auront une plus grande confiance dans le personnel hospitalier, si la personne qui les accueille est calme et sereine. Accueillir efficacement c'est être disponible, écouter, comprendre, informer, et accompagner. [121]

Toute l'équipe soignante doit s'attacher à offrir aux enfants malades un cadre de vie le plus proche possible à celui de l'extérieur. Ainsi, les habitudes de l'enfant doivent être préservées même pendant son traitement. La présence des parents, l'ouverture sur le monde et les loisirs, le maintien d'une scolarité, même à l'hôpital, aide à maintenir sa qualité de vie. [122]

Selon la littérature, la majorité des enfants parlent de bonnes relations avec l'équipe soignante et qu'ils se sont fait des amis dans l'hôpital le plus souvent le voisin de chambre. [123]

Les psychologues interviennent après proposition du service où est hospitalisé l'enfant. Les soignants proches du malade sont souvent les premiers à repérer sa souffrance. Les psychologues organisent leur prise en charge par des entretiens individuels, des entretiens avec l'enfant et ses parents, ou des consultations communes avec les médecins soignants. L'objectif est de prévenir et de réduire autant que possible la souffrance psychologique de l'enfant, permettant ainsi d'améliorer sa qualité de vie, ses relations familiales ou amicales et son adhésion au traitement. [122]

Cela dit, il est nécessaire d'avoir dans tout service d'hématologie oncologie, un psychologue à plein temps pour la prise en charge des malades ayant besoin d'un soutien psychique.

Ce chapitre n'a pas été détaillé dans notre étude, vu la difficulté d'accueillir tous les patients pour une éventuelle évaluation psychologique.



CONCLUSION



La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) est un cancer du sang qui se développe à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH). C'est la forme la plus courante des leucémies chez l'enfant, 75 % des cas surviennent chez les enfants de moins de six ans.

La présentation clinique d'une LAL est polymorphe, évoquée devant la survenue d'un tableau d'insuffisance médullaire associé ou non à un syndrome tumoral ou infiltratif.

Les examens biologiques occupent actuellement une place fondamentale dans l'établissement du diagnostic et permettent d'adapter le traitement à la gravité prévisible de la maladie.

Des progrès spectaculaires dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant ont été réalisés au cours des deux dernières décennies dans les pays occidentaux, où le taux de survie globale à 5 ans est passé de 15 à 90 %.

Le retard au diagnostic rapporté dans ce travail est un fait habituel en Afrique où le diagnostic est souvent fait au stade de complication. Ce retard peut s'expliquer par les difficultés d'accès aux services de santé des populations le plus souvent démunies et par la méconnaissance des signes d'appel.

Les taux de survie dans cette étude étaient beaucoup plus bas que les résultats rapportés au niveau international, avec des taux élevés de décès. Les principales causes de décès étaient l'infection, qui pourrait être évité si on dispose de soins de support optimales, ainsi que l'évolution de la maladie après la rechute.

La mortalité dans la LAL de l'enfant au pays sous développé ainsi qu'au Maroc est liée essentiellement à la toxicité du traitement, l'abandon du traitement, les soins de soutien sous-optimaux et l'absence de lignes directrices uniformes en matière de traitement.

Cependant, la majorité de nos patients ont été classés haut risque, avec des taux élevés de rechute.

La rechute reste donc un sujet de débat qui nécessite un suivi rapproché des patients.

A partir des résultats de cette étude, on peut conclure que les leucémies aiguës lymphoblastiques demeurent encore dans notre pratique des affections de mauvais pronostic du fait des difficultés de prise en charge.

L'identification et la résolution des causes responsables des taux bas de rémission complète et de survie globale, telle la pauvreté des populations, l'absence de couverture sociale, les difficultés d'acquisition des médicaments du fait de leur coût élevé et de leur non disponibilité, l'insuffisance des plateaux techniques, ainsi que l'éloignement des patients, pourraient améliorer les résultats thérapeutiques et réduire la mortalité liée à cette affection.

Il est donc important de poursuivre les efforts visant à affiner la prise en charge des LAL dans notre contexte, afin d'améliorer le pronostic de nos enfants marocains qui doit être similaire aux enfants vivant dans les pays occidentaux.



ANNEXES



ANNEXE I :

Fiche d'exploitation :

N° du dossier du patient :

N° de telephone familial:

1. Données épidémiologiques :

Age : Sexe : F M :
Ville : Origine : Urbaine Rurale :
Profession des parents : Père :; Mère :
Présence d'antécédent ou de facteur prédisposant : oui. Non.
Si oui, duquel type s'agit-il :

2. Données cliniques :

- Motif de consultation initial : ; - Date de début des signes :

- Date de 1^{ère} consultation :; - Médecin /unité référant au SHOP :

- La symptomatologie clinique:

➤ Asthénie OUI NON

➤ Syndrome d'insuffisance médullaire:

Pâleur : OUI NON ; Fièvre : OUI NON ; Hémorragie: OUI NON
==> Complet: incomplet:

➤ Syndrome tumoral:

Splénomégalie : OUI NON ; Hépatomégalie: OUI NON
Adénopathies : OUI NON ; Masse médiastinale : OUI NON

➤ Syndrome infiltratif:

Infiltration testiculaire : OUI NON ; Hypertrophie gingivale : OUI NON
Douleurs osseuses : OUI NON ; Arthralgies OUI NON

➤ Signes neurologiques cliniques :

- Échographie abdominale : Faite : OUI NON
Normale :
Anormale : HPM SPM ADP épanchement
Si ADP, Nombre :; Localisation :
- Radiographie du squelette : faite OUI NON
Si oui, l'indication est:
- Echocoeur: Fait: OUI NON
Normale :
Anormale :; Fraction d'éjection :

5. Bilan de retentissement :

- Ionogramme sanguin : Fait : OUI. NON
Si oui, Potassium : Sodium : Calcium :
Phosphore: HCo3:
- Uricémie :
- Glycémie :
- Bilan hépatique :
Bilirubine totale :GGT : PAL :LDH :
- Bilan rénal:
Urée : Créatinine :
- Bilan d'hémostase:
TP: TCK: Fibrinogène:

6. Classification Pronostique (MARALL):

Risque standard

Risque élevé

7. Traitement:

- Protocole suivi:
- Date de début du traitement (préphase) : J
- Si retard, la cause : précisée : Non précisée
- **INDUCTION:**
 - Date de début (J combien) :
 - Durée :
 - Frottis sanguin (J8 : test de corticosensibilité) :
Corticosensibilité Corticorésistance

- Examen clinique à la fin d'induction :
 - Normal :
 - Anormale :
- Hémogramme de fin d'induction :
 - Hb : ; Pq :; GB :
 - Blastes % :
- Myélogramme de fin d'induction :
 - Richesse : Pauvre. Moyenne Normal Riche
 - Blastes % :
- Incidents notés :
 - Infectieux Métabolique Hémorragique. Toxiques
- Réponse au ttt : Rémission Echec Décès. Perdu de vue
- CAT en cas d'échec :

- **CONSOLIDATION:**
 - Date de début:; - Durée:
 - Incidents notés : infectieux métabolique Hémorragique Toxique
Rechute Décès. Perdu de vue

- **INTENSIFICATION 1:**
 - Date de début:; - Durée:
 - Incidents notés : infectieux métabolique Hémorragique Toxique
Rechute. Décès Perdu de vue

- **INTERPHASE:**
 - Date de début:; - Durée:
 - Incidents notés : infectieux métabolique Hémorragique Toxique
Rechute Décès Perdu de vue

- **INTENSIFICATION 2:**
 - Date de début:; - Durée:
 - Incidents notés : infectieux métabolique Hémorragique Toxique
Rechute Décès Perdu de vue

- **REEINDUCTION:**
 - Date de début:; - Durée:
 - Incidents notés : infectieux métabolique Hémorragique Toxique
Rechute Décès Perdu de vue

- **ENTRETIEN:**
 - Date de début:; - Durée:



RESUMES



RÉSUMÉ

La LAL de l'enfant reste une pathologie fréquente et grave par ses complications et son potentiel évolutif rapidement létal en l'absence d'un traitement efficace.

L'objectif de ce travail est de déterminer les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des LAL au sein du SHOP du CHU Mohamed VI de Marrakech.

C'est une étude rétrospective, descriptive portant sur 64 enfants chez qui une LAL a été diagnostiquée entre janvier 2015 et décembre 2020.

L'âge moyen était de 6 ans, 42,20% appartenaient à la tranche d'âge entre 2 et 5 ans. On a noté une prédominance masculine (60,90%), avec un sex-ratio de 1,56.

Les syndromes anémique, infectieux et hémorragique ont été retrouvés respectivement dans 89,10%, 60,90% et 43,80%. Le syndrome tumoral a été observé avec une fréquence de 50%.

Tous les patients ont présenté au moins une anomalie de l'hémogramme, une anémie (87,5%), une thrombopénie (81,26%), une hyperleucocytose (57,82%), une leucopénie (23,44%) et une pancytopénie (28,12%).

L'étude du LCR était anormale chez 3,12%.

Concernant le myélogramme, 87,50% des cas présentaient une blastose médullaire supérieure à 50%. Les LAL de type 1 ont été retrouvés dans 75%.

Le phénotype B a été enregistré chez 57,81%, contre 34,37% pour le phénotype T. 65,60% des enfants ont été classés dans le groupe à risque élevé, alors que 34,40% ont été inclus dans le groupe risque standard.

Le taux de RC était de 54,69%, la survie globale à 5 ans était de l'ordre de 50%, la survie sans évènement était de 40%, ainsi 28,13% des cas ont rechuté. Les décès ont été enregistrés chez 34,38%.

La survie dans cette étude était basse rejoignant celle des pays sous-développés. Au Maroc, une priorisation du cancer de l'enfant s'avère nécessaire car nous croyons qu'une orientation des moyens logistiques ainsi qu'une formation des pédiatres pourrait améliorer ces taux de survie.

SUMMARY

Childhood ALL remains a frequent and serious disease due to its complications and its rapidly lethal potential evolution in the absence of effective treatment.

The objective of this work is to determine the epidemiological, diagnosis, therapeutic and evolutionary aspects of ALL cases.

It is about a retrospective, descriptive and monocentric study of 64 children diagnosed with ALL at the Pediatric Hematology and Oncology Unit of Marrakech between January 2015 and December 2020.

The mean age was 6 years. The most affected age group was between 2 and 5 years with a percentage of 42,20%. A male predominance was observed in 60% with a sex ratio of 1.56.

The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes were respectively founded in 89,10%, 60,90% and 43,80% of the cases. The tumor syndrome was observed with a frequency of 50%.

All patients had at least one blood count abnormality, anemia (87.5%), thrombocytopenia (81.26%), hyperleukocytosis (57.82%), leukopenia (23.44%) and pancytopenia (28.12%).

CSF study was abnormal in 3.12%.

On the bone marrow aspiration, 87.50% of cases had more than 50% bone marrow blastosis. The ALL type 1 was founded in 75% of cases, compared to 14.6% of type 2 ALL.

The phenotype B was founded in 57,81 % against 34,37% for the phenotype T. In addition, 65,60% of patients were classified in the high-risk group, against 34,40% of standard risk.

The CR rate was 54.69%. The OS at 5 years was about 50% and the EFS reached 40%. The relapses were observed in 28.13% of the cases, while death was recorded in 34.38%.

Survival rates in this study were low, similar to those in underdeveloped countries. In Morocco, a prioritization of childhood cancer is necessary because we believe that an orientation of logistic means as well as a training of pediatricians could improve these survival rates.

ملخص

. يعد سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال مرضا شائعا وخطيرا بسبب مضاعفاته، حيث يصبح فتاكا بسرعة في غياب علاج فعال

هذا العمل عبارة عن دراسة رجعية وصفية وأحادية المركز تشمل 64 طفلا تم تشخيصهم في قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال بين يناير 2015 وديسمبر. الهدف منه هو تحديد الجوانب الوبائية، التشخيصية، العلاجية والتطورية لحالات سرطان الدم اللمفاوي الحاد داخل قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش 2020.

بلغ متوسط العمر لدى المرضى 6 سنوات، والفئة العمرية الأكثر تضررا تراوحت بين 2 و 5 سنوات بنسبة 42.20٪.

أظهرت هذه الدراسة الغالبية للذكور بنسبة 60.90٪، مع نسبة جنس تبلغ 1.56. تم العثور على أعراض فقر الدم، الأعراض التعفننية والنزيفية بنسبة 89.10٪، 60.90٪ و 43.80٪ على التوالي. كما لوحظت متلازمة الورم بتردد 50٪.

صيغة الدم كانت غير طبيعية لدى جميع المرضى، حيث تم العثور على فقر الدم بنسبة 87.5٪، نقص الصفائح الدموية بنسبة 81.26٪، زيادة الكريات البيضاء (57.82٪)، نقص الكريات البيضاء (23.44٪) وقلة الكريات الشاملة (28.12٪).

كانت دراسة السائل الدماغي الشوكي غير طبيعية بنسبة 3.12٪. تم العثور على سرطان الدم اللمفاوي الحاد من النوع 1 بنسبة 75٪، مقارنة ب 14.6٪ من النوع 2. كما تم تسجيل النمط الظاهري "ب" بنسبة 57.81٪، مقارنة ب 34.37٪ من النمط الظاهري "ت". وهكذا، تم تصنيف 65.60٪ من الأطفال في المجموعة عالية الخطورة، في حين تم تصنيف 34.40٪ في المجموعة ذات الخطر النموذجي.

نسبة الهدأة الكاملة قاربت 54.69٪، وكان إجمالي البقاء على قيد الحياة في 5 سنوات في حدود 50٪ والبقاء على قيد الحياة بدون أحداث لم يتجاوز 40٪. لوحظت الانتكاسات بنسبة 28.13٪، بينما بلغ معدل الوفيات نسبة 34.38٪.

على غرار باقي الدول في طور النمو، نسبة البقاء على قيد الحياة في هذه الدراسة كانت منخفضة. وعليه، فمن الضروري إعطاء الأولوية لعلاج سرطان الأطفال عبر توجيه الوسائل اللوجستية وكذلك تدريب أطباء الأطفال. الشيء الذي قد يمكننا من تحسين معدلات البقاء على قيد الحياة



BIBLIOGRAPHIE



1. **B. Mint Sidi Med, B. MarouSoumana, S. Kouara, I. Tlamçani, M. Amrani.**
PROFILS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES, CYTOLOGIQUES ET IMMUNOPHÉNOTYPIQUES DES LEUCÉMIES AIGÜES CHEZ L'ENFANT AU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DU CHU HASSAN II DE FÉS. XVème Congrès National d'Hématologie / 11, 12,13 et 14 Octobre 2018 p : 42
2. **Gemma Gatta, Jan Maarten van der Zwan, Paolo G. Casali, Sabine Siesling, Riccardo Capocaccia.**
The RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer 2011; 47(17): 2493–511. PubMed | Google Scholar
3. **Janet M Torpy, CassioLynm, MA, Richard M.**
Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA. 2009 ;301(4) :452. PubMed | Google Scholar
4. **Michèle Imbert, Oriane Wagner–Ballon.**
Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. De l'hémogramme à la classification OMS. Rev Fr Lab. 2015 ; 471 :29–33. PubMed | Google Scholar
5. **Baruchel, A.**
Biologie et leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Revue Française des laboratoires, 2003. 2003(349) : p. 14–16.
6. **Beckerich, F.**
Nouvelles approches thérapeutiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. 2015(471) : p. 75–82.
7. **S. Gatineau–Sailliant, N.**
Buchbinder, Corticothérapie préalable au diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant : effet délétère pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique, Archives de Pédiatrie, Vol 20, Issue 4, 2013, Pages 341–347, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.01.016>.
8. **M. Harif.**
Protocole de traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës de l'enfant : MARALL 06. Société Marocaine d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique 2006.
9. **Marie. D, Guy. L,**
Les enfants guéris d'une leucémie aiguë lymphoblastique qui deviennent adultes. Acad. Nationale Méd. 2019, 193, no 7, 1519–1528, séance du 13 octobre 2019.

10. **A. Lahjouj, S. Bennani et F. Bachir.** Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL). Laboratoire de Cytométrie en flux, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, janvier –juin 2018 N 9
11. **Marie Céline Ray.** Leucémie aiguë lymphoblastique : qu'est-ce que c'est ?
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/maladie-leucemie-aigue-lymphoblastique-14946/>
Consulté le 14/05/2022.
12. **JM Ribera, JM Sancho,** MANUEL D'INFORMATION DESTINÉ AUX MALADES ATTEINTS D'UNE LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË, Workpackage 6, acute lymphoblastic leukemia, janvier 2006 [en ligne] : European Leukemia Net.
13. **Roxane Therrien,** B.Pharm., M.Sc., Jean-François Delisle, B.Pharm., M.Sc., Gabrielle Ferland. Le cancer chez l'enfant. *Pharmactuel* 2013 ; 46(3) p :193
14. **A.S, Espadinha.** Identification de microARN impliqués dans la leucémogénèse. Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, Spécialité Biologie Cellulaire et Physiopathologie, Université de Bordeaux. 2016. p. 40, Thèse du Doctorat en biologie cellulaire et physiopathologie.
15. **Ribeiro-Fleury, T.** Evaluation in vitro de la fonction hématopoïétique des cellules souches mésenchymateuses médullaires au cours de leur différenciation. 2010, Tours.
16. **G. Tachdjian, et al.,** Tissu sanguin, in Embryologie et Histologie Humaines, Chapitre 11 – Editors. 2016, Elsevier Masson : Paris. p. 295–306.
17. **Maël Heiblig, S. Hayette, M. El-Hamri et al.** Les leucémies aiguës, Diagnostic et évolution. Http : //lyon-sud.univlyon1.fr/servlet/com. Univ. Collaboratif. Utils. LectureFichiergw ?ID_FICHIER =1320402929 584
Consulté le 05/04/2022.

18. **Ifrah N, Cahn J-Y.**
Société française d'hématologie. Hématologie ECN. 2^é.s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014. p. 3.
ISBN : 978-2-294-73950-7.
19. **A, Simonnet.**
Réponse des Cellules Souches Hématopoïétiques aux Radiations Ionisantes. UNIVERSITÉ
PARIS XI FACULTÉ DE MÉDECINE PARISSUD. 2008. p. 12, Thèse de Doctorat en biologie
cellulaire et moléculaire.
20. **M. VAUBOURDOLLE.**
Biochimie Hématologie tome 2 collections le moniteur internat p888-906.
21. **Pr L. Camoin-Jau.**
Pharma-mémo 2013. Hématologie p133-144
22. **Cavé, H.**
Biologie des leucémies aiguës lymphoblastiques en 2014. Archives de Pédiatrie, 2014.
21(5) : p. 6-7.
23. **Ravinet, A. et al.**
Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et
thérapeutique. Bulletin du Cancer, 2011.98(12) : p. 1403-1418.
24. **Bernard, O.**
Mécanismes de la leucémogénèse. Bulletin du cancer, 2010.97(11) : p. 1381-1388.
25. **Martine Lochouarn.**
Leucémies de l'enfant : le pronostic de survie s'améliore. Leucémies de l'enfant : le
pronostic de survie s'améliore (lefigaro.fr)
Consulté le 04/08/2022.
26. **MICHELI J.**
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et accidents thrombotiques. Thèse de
doctorat. 2006.
27. **A chacun son Everest.**
La vie de l'enfant après le cancer de la difficulté guérir. l'URL:
<http://www.achacunsoneverest.com/achacunsoneverestenfant-leucemie-difficile-guerir-163.aspx?me=168>
Consulté le 14/05/2022

28. **Snodgrass, R., Nguyen, L.T., Guo, M. et al.**
Incidence of acute lymphocytic leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes* 11, 104 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3225-9>
29. **Maynadié Marc and Xavier Troussard,**
Épidémiologie des leucémies aiguës. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015. 2015(471): p. 29-33.
30. **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.
31. **Bouhnoun, A.**
Leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant. Approche thérapeutique : Etude rétrospective menée dans le centre d'hématologie pédiatrique de Rabat à propos de 146 cas. Thèse de Pharmacie de Rabat N°21. 2012.
32. **N. Bele oli Carine, K. Ludovic KAM et al.**
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTICS, ET THERAPEUTIQUES DES LEUCEMIES AIGUES CHEZ L'ENFANT DANS LES TROIS CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES(CHU) DU BURKINA FASO. Thèse de médecine Bamako. 2010
33. **Harioly Nirina MOM, Rakotoarivelo ZL, Ntoezara A, Rasolonjatovo AS, RakotoAlson A.**
Épidémiologie et diagnostic des leucémies aiguës à l'hôpital Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo Madagascar. *J Africain du Cancer / African. J Cancer*. 2015 Nov. 22 ;7(4) :186-9.
34. **Jankowski M, Dresse MF,**
Epidémiologie des cancers de l'enfant, une étude monocentrique (1985-2016), *Revue Médical de Liège* 2019 ; 74 : 3 : 146-151.
35. **Kulkarni K, Stobart K, Witol A, Rosychuk RJ.**
Incidence de la leucémie et du lymphome chez les enfants en Alberta, Canada : une étude rétrospective de 22 ans basée sur la population. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Nov;28(8):649-60. doi: 10.3109/08880018.2011.613091. EPUB 2011 Oct 7. PMID: 21981741.

36. **Hassan Khalife, Amine Al Khazen, Hala Khalife, Adib Hemade, Cynthia Chamoune, Hussein Fayyad-kazan, Fadi Abdel Sater.**
Acute lymphoid leukemia in Lebanese children: A retrospective study, *Clinical Epidemiology and Global Health*, Volume 13, 2022,100932, <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100932>.
37. **Yasmeen N, Ashraf S.**
Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pakistan Med Assoc.* 2009 Mar;59(3):150–3. PMID: 19288940.
38. **Bachir F, Bennani S, Lahjouji A, Cherkaoui S, Harif M, Khattab M, Nassereddine I, Zafad S, El Aouad R.**
Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Moroccan children. *International Journal of Pediatrics.* 2009. doi: 10.1155/2009/674801. Epub 2009 Jul 19. PMID: 20041009; PMCID: PMC2778177.
39. **Lydvine Raidelet.**
Épidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010. *Sciences pharmaceutiques.* 2011. ffdumas-00593286.
40. **Hunger, S.P. and C.G. Mullighan,**
Acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(16): p. 1541–1552.
41. **Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK.**
Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(6): a034819. Published 2020 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect. a034819
42. **Aboussad A, Cherkaoui M, Vimard P.**
Santé et vulnérabilités au Maroc, 1er Edition 2010. p :335
43. **X.Thomas.**
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie*,2007
44. **Clavel, J.,**
Facteurs de risque environnementaux des cancers de l'enfant. *Oncologie*, 2016. 18(11–12): p. 579–582. 120

45. **Duval, R.,**
Benzène et leucémies : étude de l'effet des métabolites réactifs du benzène sur l'histone acétyltransférase CBP. 2016, Sorbonne Paris Cité.
46. **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.
47. **Wartenberg D, Groves FD, et Adelman AS.**
(2008) Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. In: Estey EH, Faderl SH & Kantarjian HM (eds.) Hematologic Malignancies – Acute Leukemias. Springer, Berlin Heidelberg New York. 294pp
48. **Gosselin P, Simons K, Verschaeve L.**
Van Nieuwenhuysse A, Childhood Cancer & Environment Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles 2008.
49. **Linnet MS, Wacholder S, Zahm SH.**
Interpreting epidemiologic research: Lessons from studies of childhood cancer. Pediatrics (2003), 112 : 218-232.
50. **Ayed, W., et al.**
Trisomie 21 et cancers. Morphologie, 2012. 96(314-315): p. 57-66.
51. **Marie-Anne Weidner.**
Comment raccourcir le délai diagnostic du cancer chez l'enfant et l'adolescent. Proposition de moyen de sensibilisation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. ffhal-01734390f
52. **Lacour, B., Desandes, E., Mallol, N., & Sommelet, D.**
(2005). Le registre lorrain des cancers de l'enfant : incidence, survie 1983-1999. Archives de Pédiatrie, 12(11), 1577-1586. Doi: 10.1016/j.arcped.2005.06.01
53. **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
54. **Baruchel A, Leverger G.**
Protocole FRALLE 2000-A : Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Hôpital saint Louis, Paris. 2000 : 10-67.

55. **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.
56. **M. KHATTAR.**
PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET CYTOLOGIQUE DES LEUCEMIES AIGUËS CHEZ L'ENFANT ETUDE RETROSPECTIVE (JUN 2012- MAI 2014) EFFECTUEE AU LABORATOIRE CENTRAL D'HEMATOLOGIE DE L'HOPITAL IBN SINA RABAT. Thèse de Pharmacie de Rabat N°66. 2014.
57. **RIVERA GK, RAIMONDI SC, HANCOCK ML, et al.**
Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991 ; 337 : 61-66.
58. **Francine Mugnaret; Christiane chorine.**
Cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans les leucémies aiguës. Original research article, revue 55 des laboratoires. Science direct, vol 2002 ; issue344. June 2002 page 31-40.
59. **SNOUSSI, I. and S. Benmiloud,**
Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : Expérience du protocole MARALL 2006. Thèse de médecine de FES N° : 29. 2020.
60. **G. Ekouya Bowassa; J.-D. Okouango Ova; L. Ngolet; A.-R. Okoko; A. Elira-Dokekias.** (2012). Leucémies aiguës de l'enfant à Brazzaville. *CONGO*, 19(10). Doi : 10.1016/j.arcped.2012.07.021
61. **Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, et al.**
Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2016; 101:894-901.
62. **Bauduer F.**
Aspects cliniques des leucémies aiguës. Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie 2002 ; 13-018-G-10 : 8 p.
63. **Ikhlas Nemdili, Mouna Djerri,**
La leugemié aigue chez l'enfant, Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master, Biologie Cellulaire Physiologie et Physiopathologie, Algérie. 2015

64. **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.
65. **Bury, J., et al.**
Les signes prémonitoires des hémopathies malignes. Revue Médicale de Liège, 1982. 37 : p. 293–296.
66. **Riccardo S. Cosimo G. Gianluca B. Stefania V. Luigi Z.**
Sisto Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia J Pediatr Orthop 2008; 28:20Y28.
67. **J. HIDA and A. JEAIDI.**
La Leucémie aigüe Lymphoblastique chez l'enfant Aspects épidémiologiques, cliniques et Biologiques : étude rétrospective à propos de 54 cas menée dans le laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina Rabat. Thèse de médecine de Rabat N° : 63. 2020
68. **Bordessoule D.**
Diagnostiquer une LEUCEMIE AIGUE (2) Lymphoblastique Cancéro-onco hématologie UE N° 9 Université de Limoges, 2013.
69. **Biondi A, Cimno G, Pieters R, Pui CH.**
Biological and therapeutic aspects of infant leukaemia. Blood 1996 ; 96 : 24–33.
70. **VARET, B.**
LE LIVRE DE L'INTERNE, HEMATOLOGIE 3 ème EDITION p. p. 165–173.
71. **Moix, P.-A., et al.,**
Ponction biopsie médullaire. Revue médicale suisse, 2008(177) : p. 2337.
72. **Letestu, R. and F. Valensi.**
La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique. In Annales de biologie clinique. 2003.
73. **EL JOUAI, S.,**
Diagnostic biologique des leucémies aiguës. Thèse de Pharmacie de Rabat n°55. 2016.
74. **Pierre Godeau, S.H.,**
Jean-Charles Piette, Traité de Médecine, Quatrième édition (leucémie aigüe) : p. p. 2811–2814.

75. **Christian, B.**
Leucémies aiguës lymphoblastiques. Publié le : 20 décembre 2004.
76. **Ching–Hong Pui, M.D, Mary V. Relling, Pharm.D et al.**
Mechanisms of disease: Acute Lymphoblastic Leukemia N Eng J Med 2004; 350 :1535–1548.
77. **DU CHAPITRE, P.**
Diagnostic biologique des leucémies : exemple des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Cancérologie de l'enfant, 2017 : p. 49.
78. **Ching–Hon Pui, John T. Sandlund, Deqing Pei, Dario Campana, et al.**
Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital, Blood, Volume 104, Issue 9, 2004, Pages 2690–2696, ISSN 0006–4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1616>.
79. **Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV.**
Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Prognostic factors and analysis of survival. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015; 37(4): 223–229
80. **Tlamcani I, Oudrhiri Benaaddach S, Abddaoui M, Benmiloud S, Hida M, Amrani Hassani M.**
Profil immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant. Mt pédiatrie 2018 ; 21(3) : 149–59 doi :10.1684/mtp.2018.
81. **Lafage–Pochitaloff, M. and C. Charrin,**
Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Pathologie Biologie, 2003. 51(6) : p. 329– 336
82. **Féger, F.**
Applications de la biologie moléculaire dans la prise en charge des hémopathies malignes. In Annales pharmaceutiques françaises. 2004. Elsevier.
83. **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
84. **Simonin M, Gueguen G, Strullu M.**
Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Mt pédiatrie 2019 ; 22 (2) : 96–107. doi : 10.1684/ 96 mtp.2019.0717.

85. **Alecsa, Mirabela-Smaranda, Mihaela Moscalu, Laura Mihaela Trandafir, Anca Viorica Ivanov, Cristina Rusu et Ingrith Crenguța Miron.**
Outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia—A single-center Romanian experience. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 4052. DOI:10.3390/jcm9124052.
86. **Al-Mulla NA, Chandra P, Khattab M, Madanat F, Vossough P, Torfa E, et al.**
Leucémie lymphoblastique aiguë infantile au Moyen-Orient et dans les pays voisins : une étude internationale prospective multi-institutionnelle collaborative (CALLME1) par la Middle East Childhood Cancer Alliance (MECCA). *Cancer du sang pédiatrique.* 2014 ;61(8): 1403-10.
87. **Amany Mohamed Ali, Amira M. El-Hefedy, Douaa M. Sayed, Amira M. Osman.**
Clinicolaboratory Characteristics and Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Limited Setting: A Study from Sout Egypt. Published 11 August 2022. *Research in Oncology* 2022. <https://doi.org/10.21608/resoncol.2021.82375.1147>
88. **Robert S. Hillmon, K.A.A., Henry M. Rinder.**
Hématologie en pratique clinique : guide de diagnostic et de traitement. Broché - 23 Août 2007. p. 235-243.
89. **Heerema-McKenney A, Cleary M, Arber D.**
Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas. In: Pizzo PA, Poplack DG. (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 7 th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
90. **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.
91. **Duployez, N.,**
Hématologie 2 ème édition. Avril, 2017 : De Boeck Supérieur. P 350.
92. **Bertrand, Y.,**
Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aiguës de l'enfant. *Revue française des laboratoires,* 2002. 2002 (344) : p. 47-54.
93. **Botton S, P. Fenaux, B. Quesnel.**
Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes : *Réanimation* 2002 ; 11 : 306-16. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2002.

94. **Mrózek K, Harper DP, Aplan PD.**
Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology / Oncology Clinics of North America* 2009; 23: 991–1010.
95. **ALEXIS M, BENBOUBKER L, BINET CH, COLOMBAT PH, et al.**
Référentiels OncoCentre : Oncohématologie – Octobre 2013.
96. **Dai, Qingkai MD ; Zhang, Ge MD, PhD ; Yang, Hui.**
Clinical features and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with low peripheral blood blast cell count at diagnosis. *Medicine* : le 29 janvier 2021 – Volume 100 – Numéro 4 – p e24518. Doi : 10.1097/MD.00000000000024518.
97. **KRIOUILE K. HIDA M.**
LE SYNDROME DE LYSE Tumorale CHEZ L'ENFANT : PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE THÉRAPEUTIQUE ET ÉVOLUTIF (A propos de 36 cas). Thèse de médecine de FES N° 04.2014.
98. **G. Michel,**
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et l'adolescent : clinique et traitement : Éditions Scientifiques et médicales Elsevier SAS,4-080-D-10, 2008.
99. **Thierry Leblanc, André Baruchel, Marie-Françoise Auclerc, Marie-Françoise Auclerc.**
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2010.
100. **Katie Georgopoulos; Ph.D.**
Acute Lymphoblastic Leukemia– on the wings of IKAROS. *N Eng J Med* 2009; 360: 524–526.
101. **Kato M, Manabe A.**
Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018 Jan; 60(1) :4–12. Doi: 10.1111/ped.13457. PMI: 29143423.
102. **RIVERA GK, RAIMONDI SC, HANCOCK ML, et al.**
Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991 ; 337 : 61–66.
103. **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.

104. **Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, et al.**
Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* 2007; 49: 873–888.
105. **Pinkel D, Woo S.**
Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994;84(2):355–366.
106. **EDEN OB, LILLEYMAN JS, RICHARDS S.**
Testicular irradiation in childhood lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1990; 75: 496–498.
107. **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.
108. **Sébahoun G,**
Leucémies aiguës. *Hématologie clinique et biologique* ; 2ième édition ; 2006.p. 220–240.
109. **Merlin, J. L.**
Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *Lett. pharmacol*, 2008. 22(2) : p. 51–62.
110. **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.
111. **Magalon, J. et al,**
Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018. 2018(507) : p. 34–43.
112. **J.–M. M,**
CAR–T therapy : un nouveau traitement du cancer en clinique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017. 2017(497) : p. 10.
113. **OCDE.**
Leucémie chez les enfants : survie et mortalité, dans *Health at a Glance 2017* : OECD Indicators, Éditions OCDE, Paris. Page :132–133. DOI : https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-42-fr.
114. **Eu Jeen Yang, Kyung Mi Park, Jeong A Park & Young Tak Lim.**
Treatment outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Yeungnam region: Multicenter retrospective study of Study Alliance of Yeungnam Pediatric Hematology–Oncology (SAYPH), *Pediatric Hematology and Oncology* 2019, 35:4, 276–287 DOI: 10.1080/08880018.2018.1483986.

115. **Kulkarni KP, Arora RS, Marwaha RK.**
Survival outcome of childhood acute leukemia in India: a resource-limited perspective of more than 40 years. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:475-9.
116. **Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E et al.**
Groupe de travail sur les rechutes de la LAL de la Société nordique d'hématologie et d'oncologie pédiatriques (NOPHO). Leucémie lymphoblastique aiguë infantile en rechute dans les pays nordiques : facteurs pronostiques, traitement et résultat. *Haematologica*. 2016 Jan ;101(1) :68-76. Doi : 10.3324/haematol.2015.131680. EPUB 2015 Oct 22. PMID: 26494838; PMCID: PMC4697893.
117. **Linnet MS, Wacholder S, Zahm SH.**
Interpreting epidemiologic research: Lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* (2003), 112: 218-232.
118. **Jastaniah, Wasil.**
Improving survival outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia: A 25-year experience from a single center in Saudi Arabia. *Pediatric Blood & Cancer*, (2019), e27782. Doi : 10.1002/pbc.27782.
119. **Michel, G. et al.,**
Le programme LEA, suivi prolongé après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfant : structuration, résultats et perspectives. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 2014. 2(2) : p. 90-98.
120. **Michel G, Tabone MD.**
Le suivi à long terme après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfant : enjeux, acquis et perspectives. *Mt pédiatrie* 2019 ; 22 (2) : 125-133. doi : 10.1684/mtp.2019.0722.
121. **Michel G, Bordigoni P, Simeoni MC, Curtiller C, Hoxiha S, Robital S. et al.**
Health status and quality of life in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 40 : 897-409.
122. **Benckroun. S et coll.**
Information des enfants atteints de cancers et de leurs parents, Msefer Alaoui. F et coll p 99-101 (2002).
123. **Marquis N, Stengel L, Héritier S.**
La leucémie aiguë lymphoblastique au quotidien : coordination. *mt pédiatrie* 2019 ; 22 (2): 155-162. doi : 10.1684/mtp.2019.0716.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الطفل :
الجوانب الوبائية، السريرية، التشخيصية و العلاجية**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/12/21

من طرف

السيدة جهاد القادي

المزداة في 04 أكتوبر 1995 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الدم اللمفاوي الحاد - الطفل - التشخيص - العلاج - التقييم الطبي.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

ج. الهودزي

أستاذة في أمراض الدم وأنكولوجيا الطفل

م. الباز

أستاذة في طب الأطفال

ع. بورهوات

أستاذة في طب الأطفال

م. بو الروس

أستاذ في طب الأطفال

م. آيت أمر

أستاذ في أمراض الدم

السيدة

السيدة

السيدة

السيد

السيد