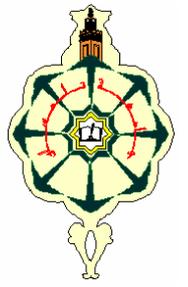




République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique



Université Abou Bekr Belkaïd  
Faculté des sciences médicales  
Département de médecine  
Service de pédiatrie EHS Tlemcen

Le Thème

*Leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant*

Présenté par :

- Dr-Yazid djawad
- Dr-Beghdadi farah
- Dr-Bouchenak asma
- Dr-Kloucha hamza
- Dr-Kedir labdalli
- Dr-Latrache walid

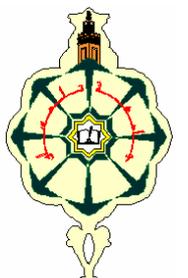
Sous la direction de :

*Dr Kandouci . N*

Le chef de service :

*Pr Massen . Z*

*Année universitaire : 2014 – 2015*



# La leucémie L'étude théorique de l'impopularité.

## Introduction

Le terme de leucémie a été initialement utilisé pour désigner les maladies où le chiffre des leucocytes (globules blancs) est anormalement élevé dans le sang. La leucémie est avant tout une maladie cancéreuse c'est-à-dire une prolifération importante et anarchique de cellules anormales ayant la capacité de détruire et d'envahir les tissus et de se disséminer dans l'organisme. Le qualificatif "aiguë" décrit l'évolution spontanément rapide de la forme la plus agressive de ces maladies. Les leucémies aiguës se différencient des autres par le caractère immature de ses cellules. On distingue deux grandes catégories de leucémies aiguës : les leucémies aiguës lymphoblastiques (ou lymphoïdes), et les leucémies aiguës myéloblastiques (ou myéloïdes). Dans le cas de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) il s'agit d'une production exagérée par la moelle osseuse de leucocytes. Les globules blancs sont issus de cellules souches présentes dans la moelle osseuse. Ces cellules " mûrissent " et se divisent dans ce site avant d'être libérées dans le sang. Lors d'une LAL il se produit un dérèglement au niveau de l'ADN et des protéines de ces cellules qui les empêche de mûrir et qui les pousse à se diviser sans arrêt. Le nombre de ces cellules devient tellement important qu'elles sont libérées dans le sang. Ces cellules dégénérées sont appelées des leucoblastes. Ces blastes sont donc des cellules jeunes incapables de remplir leur fonction immunitaire. Ils sont tellement nombreux qu'ils envahissent les autres organes et empêchent la moelle de produire en quantité suffisante les globules rouges et les plaquettes. Lorsqu'il n'existait pas de thérapeutique efficace, les leucémies aiguës entraînaient le décès en 1 ou 2 mois après les premiers symptômes.

Dans notre étude nous nous intéresseront à la leucémie aiguë lymphoblastique qui est la plus répandue chez les enfants et verrons son évolution dans le temps, de l'étiologie à l'étude des premiers symptômes jusqu'au traitement. Nous nous poserons alors la problématique suivante :

*\* D'où viens la leucémie aiguë lymphoblastique ? quels sont ses effets et son évolution dans le corps du malade ? Quel traitement enfin est mis en place aujourd'hui pour combattre ce cancer , est-il efficace ?*

La première partie est constituée telle une présentation. Il y est énoncé les éléments importants qu'il faut savoir pour comprendre le sujet. On y trouve tout d'abord un bref historique des premières et des dernières découvertes scientifiques au niveau des cancers. Puis on y expose le fonctionnement des cellules normales avec l'activité de chaque organe qui la compose. Le dernier point expliquera les différences qui existent entre les cellules normales et les cellules malignes.

Dans une seconde partie nous exposerons le début et le développement de la maladie. Tout d'abord nous essayerons d'expliquer les causes de cette maladie qui sont très peu connues. Ensuite nous présenterons les symptômes provoqués par cette maladie qu'ils soient cliniques ou biologiques. Enfin nous étudierons le développement de cette maladie, à commencer par la naissance des cellules malignes jusqu'à leur destruction.

La troisième partie nous développera les différentes phases de traitement. Nous passerons par les différentes chimiothérapies ainsi que par la greffe de moelle osseuse. Nous y exprimerons aussi dans un dernier paragraphe le problème des rechutes.

Enfin dans une dernière partie nous traiterons un cas concret d'un petit garçon atteint d'une leucémie lymphoblastique aiguë.

## Sommaire :

<b>Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Présentation.....</b>	<b>5</b>
A. Historique.....	5
B. Le fonctionnement d'une cellule normale.....	7
C. Le fonctionnement d'une cellule maligne.....	12
<b>2. Développement.....</b>	<b>14</b>
A. Les causes.....	14
1.Le facteur génétique.....	14
2.Le facteur chromosomique.....	15
3.L'irradiation.....	16
4.Les virus.....	16
5. Les autres causes possibles.....	17
B. Les symptômes.....	18
1.Les symptômes cliniques.....	18
a. Signes d'insuffisance médullaire.....	18
b. Signes de prolifération médullaire .....	19
2.Les symptômes biologiques.....	21
a. La numérotation-formule sanguine.....	21
b. Le myélogramme .....	23
c. la cytochimie .....	24
d. Etude de l'immunologie.....	24
3. Recherche d'élément de gravité.....	25
C. Le développement.....	26
1. Initiation et promotion .....	26
2. Anomalies engendrées.....	26
3. L'immunologie et le cancer.....	27
4. Dans notre cas.....	27

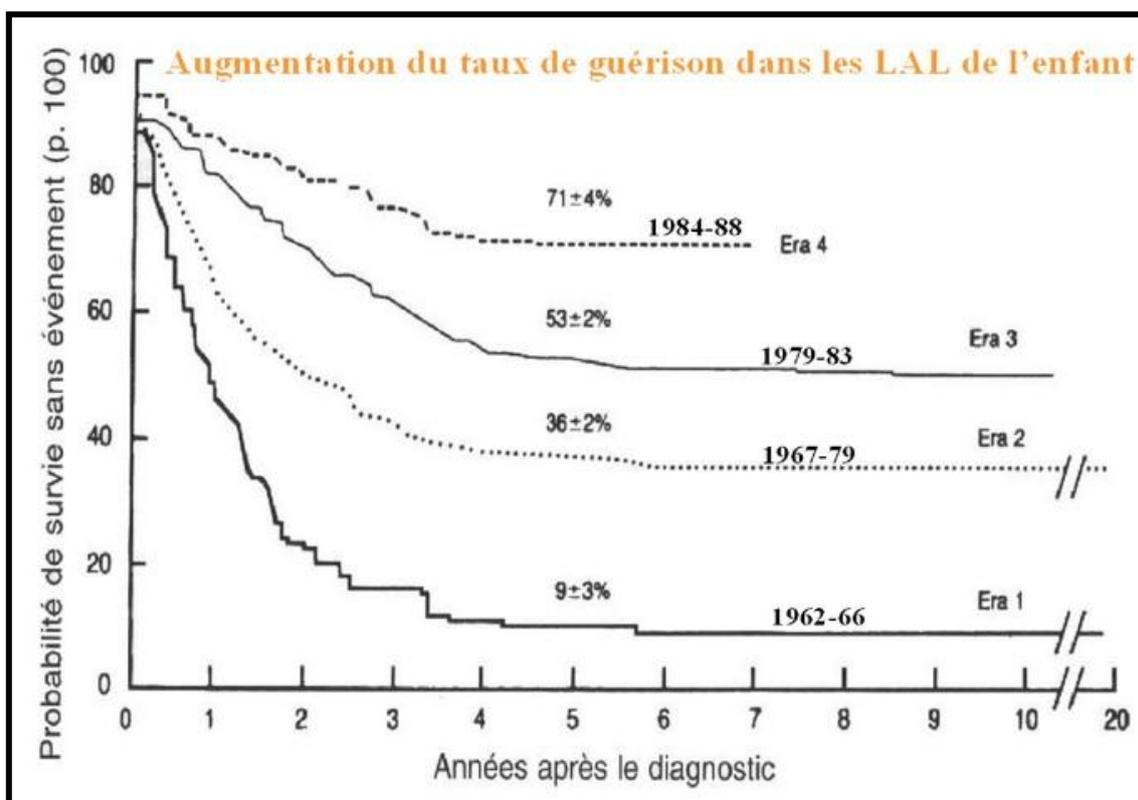
<b>3. Traitement.....</b>	<b>29</b>
A. La phase d'induction.....	29
B. La phase de consolidation.....	32
C. La greffe de moelle osseuse.....	34
1.L'allogreffe.....	34
2.L'autogreffe.....	36
D. Les rechutes.....	37
E. Les différents protocoles thérapeutiques et leurs indications.....	38
1. Le Protocole EORTC .....	38
2. Le Protocole FRALL.....	40
3. Le Protocole COPRALL.....	45
 <b>Conclusion.....</b>	 <b>46</b>
 Bibliographie.....	 47
 Lexique.....	 49
 Annexe :	
(1) Les Anti-métabolites .....	57
(2) Le code génétique.....	58
(3) Hématie.....	59
(4) Leucocytes.....	61
(5) La radiothérapie.....	63
(6) Plaquettes.....	65
(7)Myélogramme.....	67

## 1.Présentation.

Dans cette première partie nous allons présenter brièvement le contexte historique concernant la leucémie mais aussi plus globalement le cancer. Ensuite nous exposerons quelques notions indispensables sur le fonctionnement d'une cellule tout d'abord normale puis cancéreuse.

### A. Historique :

Cela fait près de deux siècles que les scientifiques émettent des hypothèses sur la nature du phénomène cancéreux : perturbation de la respiration cellulaire, de l'acidité, du métabolisme, de la charge électrique, etc... Certaines de ces hypothèses nous paraissent aujourd'hui toutes aussi absurdes les unes que les autres. Mais la communauté scientifique s'est peu à peu dotée de technologies fines permettant l'analyse des phénomènes non seulement à l'échelon cellulaire, mais aussi à l'échelon moléculaire. Elle a affiné la rigueur de ses méthodes de façon à rejeter tout ce qui n'était pas prouvable, contrôlable et reproductible. Ces efforts ont payé et en ce début du 21<sup>ème</sup> siècle, et depuis peu d'années, les causes et les mécanismes des cancers ont été largement compris, mais pas encore dans les détails, ce qui a permis d'élaborer des traitements de plus en plus efficaces.



Nous pouvons voir grâce à ce tableau, l'évolution de l'efficacité des traitements entre 1962 et 1988. Celle-ci a considérablement augmenté.

En effet les avancées thérapeutiques sont spectaculaires. Les premières rémissions prolongées datent de la fin des années 1970. Les avancées des années 1980 sont une meilleure approche des soins (généralisation de l'utilisation des cathéters centraux, l'utilisation large d'antibiotiques puissants, meilleure utilisation des antalgiques) et une intensification de la chimiothérapie (utilisation d'une cure d'intensification, meilleure maîtrise de l'allogreffe de moelle). -voir partie "traitement"- La compréhension des leucémies a été grandement améliorée ces dernières années par la biologie moléculaire.

Le terme "leucémie" a été proposé par le médecin allemand R. Virchow en 1845, après une première observation de donne en 1839, pour désigner des maladies où le sang était constitué en grande partie d'une purée blanche (du gr. leukos, blanc et haima, sang) lui donnant un aspect 'laiteux'. L'origine de ce dépôt blanc a été identifié ensuite comme des leucocytes, ou globules blancs, en quantité excessive.

Naguère encore on ne parlait pas encore de cancer. Des complots s'organisaient en vue de mentir aux patients. Les spécialistes étaient très peu nombreux dans les centres anticancéreux, inexistant dans les hôpitaux universitaires. Les généralistes, septiques, décourageaient les patients et les familles de s'engager dans les traitements complexes. Dans ce domaine, aujourd'hui, les choses ont beaucoup changé. Les malades, mieux informés, interviennent dans leur destin. Beaucoup de médecins recommandent qu'un oncologue participe à l'élaboration des stratégies initiales de traitement, et cela représente un grand progrès.

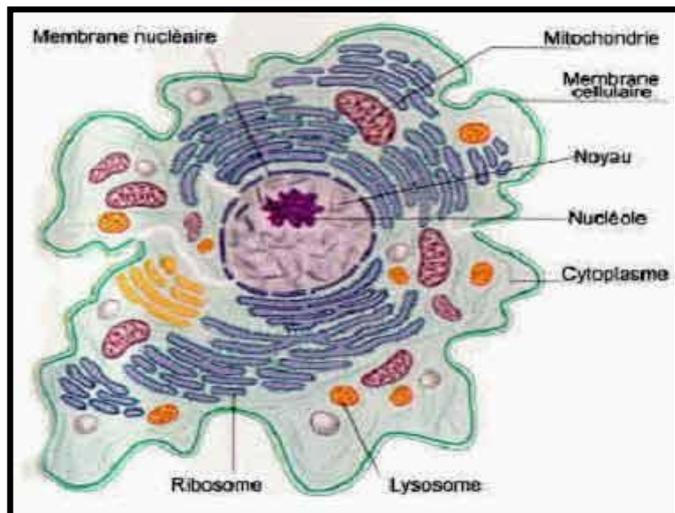
## B. Le fonctionnement d'une Cellule normale

Afin de mieux comprendre le fonctionnement d'une cellule tumorale, nous allons expliquer brièvement dans cette partie le fonctionnement d'une cellule normale.

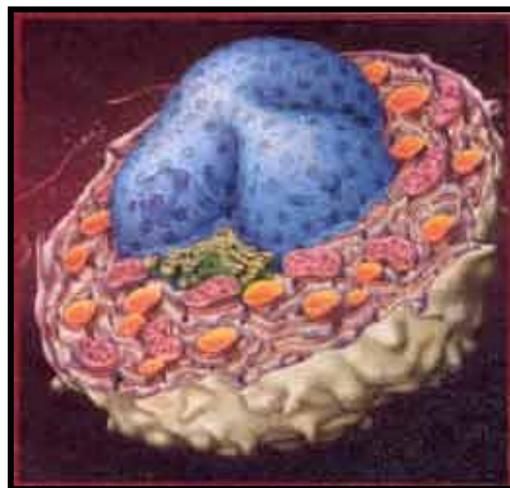
Le corps humain compte près de soixante mille milliards de cellules. La cellule est le plus petit organisme capable de vivre de façon autonome : elle peut fabriquer ou recevoir les substances nécessaires à sa survie, se reproduire, se mouvoir et échanger des informations avec une cellule voisine. Au cours de la formation de l'être humain, les cellules vont peu à peu se différencier les unes des autres, et s'organiser en tissus\* différents (comme la peau ou le muscle). Certaines cellules auront une activité bien précise, tel le globule rouge\* sanguin, qui permet le transport de l'oxygène, on peut aussi parler des cellules de la rétine qui se sont différenciées pour permettre la vision. Cette différenciation peut s'accompagner de la perte d'une ou de plusieurs fonctions : ainsi, la cellule nerveuse n'est plus capable de se reproduire. Toutes les cellules conservent néanmoins une architecture et un fonctionnement généralement proches.

Observons maintenant la composition d'une cellule :

représentation d'une cellule en 2d



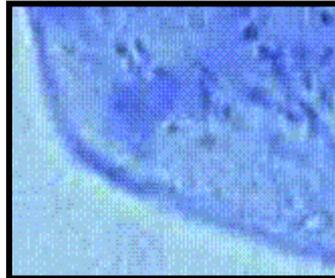
représentation d'une cellule en 3d



La protection de la cellule est assurée par :

**1. Membrane cellulaire** : composée de lipides et protéines\* (phosphoglycérolipides), son rôle est de faire frontière entre le milieu intérieur de la cellule (cytoplasme) et le milieu extérieur. Cette membrane agit également comme filtre.

## La Membrane cellulaire

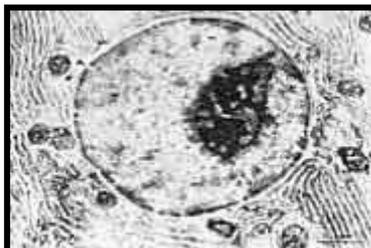


On distingue essentiellement deux parties dans une cellule. Le noyau et autour de ce dernier, une substance appelée cytoplasme. Celui-ci contient de nombreux organismes nécessaires au fonctionnement cellulaire. Il est séparé du noyau par une membrane très fine: la membrane cytoplasmique.

**2. Le Noyau :** Le noyau est le centre de commande de la cellule. Il est constitué de :

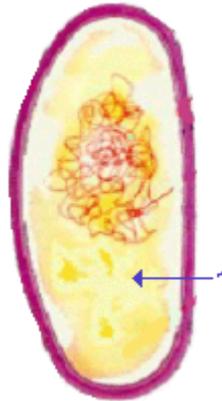
- L'ADN\* (acide désoxyribonucléique) qui est une très longue molécule contenant des milliers de gènes (matériel héréditaire). L'ADN est une centrale d'informations sur la construction, la réparation, le fonctionnement et la duplication de la cellule. L'ADN est capable de se gérer lui-même, dans le cadre global du fonctionnement de la cellule.
- L'ARN\* (acide ribonucléique), son rôle est de recopier des parties de l'ADN et de transmettre les infos sous forme d'ARNm (m pour messenger) aux organites cellulaires. Le noyau est donc la partie centrale d'une cellule, contenant toutes les informations sur le patrimoine génétique de l'être auquel elle appartient.

## Le noyau



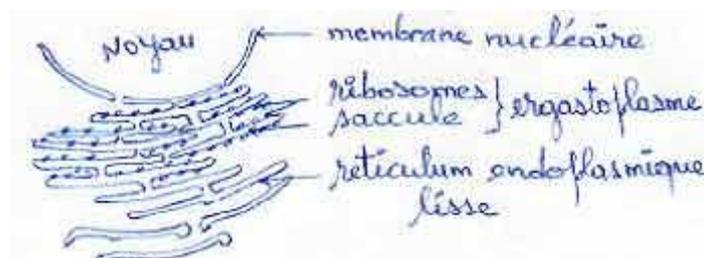
3. **Le cytoplasme** : C'est une substance homogène, réfringente et visqueuse dans laquelle baignent des organites (décrits ci-après). Le cytoplasme est formé de 75% d'eau, d'éléments minéraux, de sels minéraux et de matières organiques diverses. Le rôle de cette substance est la circulation des matériaux (nourritures, enzymes\*, protéines\*, acides aminés...) nécessaires à la cellule, le transport des substances élaborées par la cellule ainsi que le transport des déchets liés à l'activité cellulaire.

Le cytoplasme (1)



4. **réticulum endoplasmique lisse / rugueux** : Il est composé d'un ensemble de canalisations et de tubules qui se terminent par des sacs membranaires, appelés citernes. Le réticulum est en contact avec la membrane nucléaire (du noyau) qui permet au contenu des citernes de communiquer avec cette membrane. Il est impliqué dans la synthèse et le transport des protéines et des lipides.

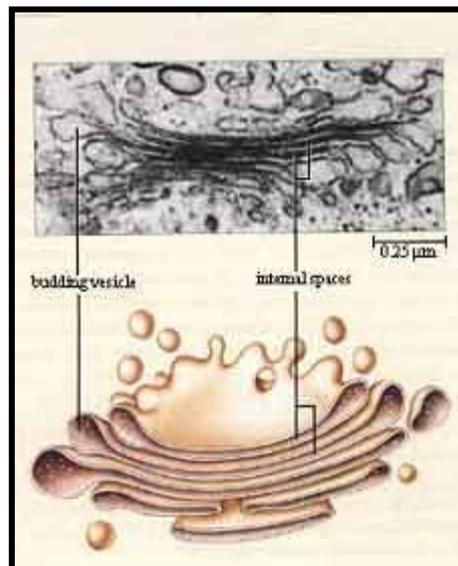
Réticulum endoplasmique



\* rugueux ou granuleux : Cette distinction est due à la présence le long du réticulum de ribosomes synthétisant des protéines.

5. **Appareil de Golgi** : Il est composé de saccules (forme de sac) superposés les uns sur les autres. Une vésicule de transition provenant du réticulum endoplasmique granuleux (rugueux) et contenant des protéines synthétisées par les ribosomes fusionne avec la phase cys de l'appareil de Golgi. Ces protéines se verront adjoindre une fraction glucidique ou lipidique (deviennent des protéines complexes). L'appareil de Golgi est donc un centre de fabrication, de stockage, de triage et d'expédition de ces protéines améliorées. Le produit fini quitte l'appareil de golgi sous la forme d'une vésicule de sécrétion, lysosome. (budding vésicule).

appareil de Golgi



6. **Lysosome** : Ce sont des saccules composés de lipides et de glucides contenant des enzymes\* synthétisés par l'appareil de Golgi.

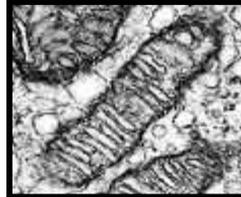
Lysosome (schéma)



A gauche on peut voir l'appareil de golgi qui est en train de sécréter des enzymes qui s'accumulent dans des sortes de "poches". Lorsque une "poche" (sacculle) se détache, c'est un lysosome (à droite du schéma)

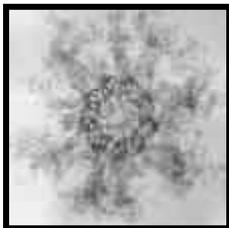
7. **Mitochondrie** : Elles sont le siège de la respiration cellulaire, les mitochondries fournissent l'énergie dont la cellule a besoin en oxydant le glucose. L'énergie obtenue se retrouve sous la forme d'AMP, ADP, ATP (adénosine mono/di/triphosphate).

Mitochondrie



\* Les mitochondries sont capables de se reproduire, car elles possèdent ADN, ARN et ribosomes. Elles assurent donc elles-mêmes leur synthèse protéinique.

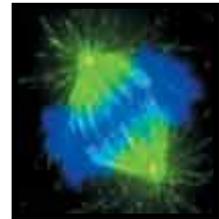
8. **centrosome (a)**: son rôle est la formation d'un fuseau de tubules lors de la division cellulaire (c). Il peut aussi permettre la progression d'un animal unicellulaire (b), car peut il donner naissance à un flagelle. Il peut enfin servir à développer des cils (oreilles, ...).



Centrosome (a)



Animal unicellulaire (b)



Division cellulaire (c)

**Généralisation** : Un ensemble de cellules identiques jouant un rôle spécialisé est appelé un tissu. Tous les organes sont formés de tissus, constitués eux-mêmes par des cellules.

## **C. Les cellules tumorales :**

Nous allons maintenant exposer les grandes lignes concernant les cellules cancéreuses.

Le dérèglement de la cellule cancéreuse provient d'une modification de son information génétique. Il existe dans chacun de nos chromosomes\* certains gènes, qui peuvent sous l'effet de facteurs extérieurs se dérégler. Mais ce phénomène peut aussi se produire sans l'intervention de facteurs extérieurs. Nos cellules "recopient" effectivement plus de 500 millions de km de gènes par jour. Les erreurs dans le recopiage de l'information sont possibles (environ 1 sur 1 million) et, malgré qu'elles soient presque toujours corrigées il arrive que l'une d'entre elles aboutisse à la formation d'une cellule dont l'information aura été changée. Il est vraisemblable qu'il faille plusieurs transformations, et que celles-ci soient situées à des endroits bien précis pour que la cellule devienne cancéreuse.

L'étude des cellules cancéreuses permet d'expliquer, non seulement la croissance des cancers\*, mais aussi le pourquoi de leur apparition. Ici il s'agit des lymphoblastes\*, on ne connaît pas encore réellement les causes de cette prolifération. Les anomalies acquises des cellules cancéreuses sont transmises à leur lignée. Il existe donc un support "génétique", responsable de la pérennisation (durée) et de la croissance du cancer.

Qu'il existe un tel support ne signifie pas qu'une personne transmette l'anomalie génétique à sa propre descendance, en tant qu'individu. On parle ici en effet de génétique cellulaire et non de génétique humaine.

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une dynamique de reproduction bien particulière. On remarque qu'elles adoptent un rythme de multiplication bien supérieur à celui des cellules du tissu\* d'origine. Lors de la multiplication cellulaire, la cellule reçoit des « facteurs de croissance » qui se lient sur la membrane. La première phase du cycle (G1) est activée et la cellule entre en phase de synthèse de l'ADN\* (S). Cette croissance nécessite un apport important de nutriments pour la synthèse de l'ADN et de l'ARN\*. Lorsqu'il n'y en a plus assez, ou lorsque les facteurs de croissance deviennent insuffisants, les cycles s'arrêtent et la cellule entre en phase de repos (G0). La mitose (ou division cellulaire) est soumise à l'action de forces contraires : les facteurs de croissance (positifs) et des facteurs régulateurs (négatifs). La plupart des cellules tumorales sont en division permanente : elles ne sont plus réceptives aux signaux. Après la mitose, elles entrent en G1/S, même lorsque les éléments environnants sont insuffisants à la synthèse d'ADN et d'ARN. La perte d'influences négatives ou un excédent de forces positives représente un mécanisme de la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Cela est dû à la modification de gènes qui interviennent dans le cycle cellulaire.

Par ailleurs cette croissance est anarchique et ne correspond à aucune logique : beaucoup de cellules vont en effet mourir, faute de ne pouvoir être oxygénées.

De plus les cellules malignes ont un aspect anormal : leur noyau est souvent volumineux et de taille irrégulière, et on constate fréquemment la présence d'anomalie chromosomique.

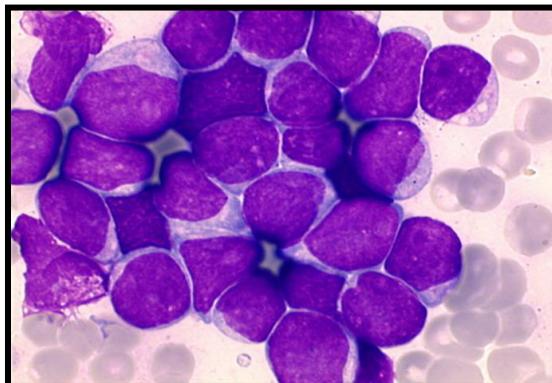
On peut aussi expliquer la croissance désordonnée d'une tumeur maligne par la modification de la membrane des cellules. Les membranes cellulaires saines ont diverses propriétés qui permettent aux cellules de vivre en harmonie entre elles et avec l'organisme en général. Lorsque que l'on fait se reproduire les cellules normales au laboratoire, on constate qu'elles cessent automatiquement de se diviser dès que la couche cellulaire remplit le fond de la boîte. Le contact direct entre plusieurs

cellules normales stop alors leur multiplication. En revanche, des cellules cancéreuses n'arrêteront pas spontanément leur multiplication et vont se chevaucher : elles ne se reconnaissent plus.

Une autre propriété que les cellules cancéreuses ont perdue est le fait que les cellules adhèrent entre-elles et à leur support. Ce qui leur permet une grande mobilité. Dans notre cas, les cellules cancéreuses vont migrer dans le sang et détruire les autres cellules sur leur passage. Dans le cas contraire il se formera une tumeur.

Ces cellules échappent au contrôle des systèmes de régulation de l'organisme (qui inhiberaient leur multiplication si elles n'étaient pas cancéreuses) et se comportent ainsi comme des cellules embryonnaires (ou jeunes, ou immatures) c'est-à-dire qu'elles ne répondent pas aux signaux de croissance adultes.

Le cancer est donc une maladie due à la prolifération de cellules dont le matériel génétique est modifié : elles se divisent de façon anarchique entraînant, à long terme, la formation d'une masse tumorale (sauf pour les globules blancs), puis la dissémination des cellules transformées dans tout l'organisme, perturbant ainsi le fonctionnement des organes vitaux (Nous verrons cela plus en détail dans la partie "développement").



**Observation microscopique de lymphoblastes tout à fait caractéristiques** (cellule de grande taille , rapport N/C élevé , nombreux nucléoles sur le noyau bien visibles)

**Colorant utilisé** :May grundwald giemsa

## **2. Développement.**

Dans cette seconde nous allons étudier l'évolution de la leucémie aiguë lymphoblastique, des causes eux symptômes en passant par le fonctionnement globale de la maladie et son évolution.

### **A. Les causes de la LAL :**

On ne sait quasiment pas retrouver les causes précises d'une leucémie. Nous ne nous attarderons donc pas sur ce point. Dans 95% des cas il n'existe apparemment pas de facteurs prédisposant, dans les 5% restants on retrouve des facteurs liés à l'individus et à son environnement qui favoriseraient le développement de la maladie.

#### **1. Le facteur génétique.**

Analysons tout d'abord le facteur génétique.

Au sein d'un organisme, la prolifération cellulaire est contrôlée dans chaque organe ou tissu de façon stricte, pour maintenir l'harmonie des différents tissus\* et éviter la croissance anarchique, caractéristique de la cellule cancéreuse. Ce contrôle résulte d'un équilibre entre stimulation et inhibition\* de la prolifération cellulaire.

Les oncogènes sont responsables de la stimulation, les anti-oncogène de l'inhibition. Les oncogène sont en fait des proto-oncogènes, gènes cellulaires normaux et indispensables, qui sont activés en oncogènes et qui obtiennent ainsi le pouvoir de transformer une cellule normale en cellule maligne. Cette activation peut résulter de leur passage dans un rétrovirus\* ou de mutations\* occasionnées par des agents de l'environnement (rayons x ou ultraviolets, produits chimiques cancérigènes\*). Les oncogènes tiennent leurs propriétés d'une activation de proto-oncogènes et donc d'une stimulation de prolifération cellulaire. Si ces cellules ne sont pas équilibrées par inhibiteur (absence d'anti-oncogènes) il y a alors un grand risque de cancérisation.

Chaque cellule de l'organisme contient normalement deux copies de chaque gène sur chacun des deux chromosomes\* d'une même paire (l'un provenant du père, l'autre de la mère), seule la mutation ou la perte des deux exemplaires d'un même anti-oncogène à des conséquences pour la cellule. On dit d'une mutation de ce type qu'elle est récessive, c'est-à-dire qu'elle ne s'exprime pas si l'anomalie touche un seul chromosome. La probabilité qu'une cellule perde ces deux gènes est très faible. Un individu ayant perdu le premier exemplaire sera apparemment tout à fait normal, comme le sont tous les porteurs sains de maladies génétiquement transmissibles. Il aura néanmoins une prédisposition génétique pour lui-même et il pourra la transmettre à sa descendance. Un seul événement supplémentaire, la perte de la deuxième copie du gène suppresseur, suffira en effet pour engager la cancérisation d'une de ses cellules ou de ses descendantes.

L'étude des oncogènes a confirmé que la transformation cancéreuse n'est pas un phénomène lié à un événement unique (activation d'oncogène ou perte d'anti-oncogène), elle

procède au contraire en plusieurs étapes correspondant à une progression dans le degré de malignité : D'abord on observe les altérations subies par une tumeur pour la situer avec précision sur une échelle de malignité. On en déduit ensuite un pronostic et on ajuste le traitement en conséquence. De plus l'étude des oncogènes permet de reconnaître les caractères représentant d'une prédisposition génétique à certains types de cancers\*, ce qui ouvre la voie à une médecine prédictive.

Cette nouvelle technologie est en voie de développement et met donc en évidence le fait que la génétique peut être un facteur favorisant la formation d'un cancer. Pour l'instant on recherche encore si il existe bien des caractéristiques oncogénétiques qui prédisposeraient à la leucémie aiguë lymphoblastique. Mais dans tous les cas il doit être la plus part du temps ajouté à cela d'autres facteurs qui seront alors « déclencheurs » de la maladie. Nous étudierons ceux ci plus loin dans cette partie.

## **2. Le facteur chromosomique**

Ensuite le facteur chromosomique : Il y a des anomalies qui favorisent l'apparition de la leucémie lymphoblastique.

Dans un premier temps parlons du cas de la trisomie 21. Ce n'est pas une maladie mais un état, un ensemble d'altérations causées dans le développement physique et mental du sujet par un chromosome (structure cellulaire microscopique représentant le support physique des gènes, toujours constituée d'ADN\*, et souvent de protéines\*) en trop. Cet état, appelé aussi syndrome, a pour conséquences de limiter le potentiel de la personne qui le présente. Les malformations entraînées sont d'abord d'ordre physique. Les individus atteints de trisomie sont souvent de petite taille, ont une tête ronde, le front haut et plat. Les lèvres et la langue sèches et fendillées. La peau forme un pli caractéristique, le pli épicanthique, sur la face interne de la paupière. La paume des mains comporte un sillon transversal unique et la plante des pieds un sillon rectiligne allant du talon à l'espace existant entre le premier et le deuxième orteil. Ces personnes sont également sujettes à des malformations cardiaques congénitales. De plus chez les personnes atteintes de trisomie on peut constater un retard mental ainsi qu'un quotient intellectuel (QI) se situe généralement entre 20 et 60 (100 étant un QI moyen). Le niveau d'âge mental de ces personnes est d'environ 9 ans. Mais, avec une intervention précoce et une éducation appropriée, des sujets atteints de trisomie 21 parviennent à des niveaux plus élevés. L'incidence est d'environ un cas sur sept cents naissances, mais les risques varient en fonction de l'âge de la mère. L'aberration chromosomique se caractérise par la présence de trois exemplaires du 21ème chromosome\*. La personne affectée a, par conséquent, 47 chromosomes dans chacune de ses cellules au lieu de 46, mais on ne connaît pas la relation entre cette anomalie et les symptômes pathologiques. Les chercheurs pensent que l'origine de l'aberration chromosomique est la fécondation d'un ovule possédant 24 chromosomes par un spermatozoïde normal à 23 chromosomes. Mais ils ont également découvert, plus récemment, que le spermatozoïde pouvait également être porteur d'un chromosome surnuméraire. Il n'existe aucun traitement ni médicaments contre cette malformation. Malgré tout certain adulte ont la capacité de travailler dans des usines et dans des entreprises. Le risque d'être atteint par la LAL est multiplié par 20 chez les personnes trisomiques.

Aussi nous pouvons parler de la maladie de Fanconi qui est une aplasie médullaire. Cette très grave maladie génétique concerne principalement la moelle osseuse et apparaît le plus souvent dès l'enfance. Elle se caractérise par un arrêt de fonctionnement progressif de la moelle osseuse : l'enfant manque alors de plaquette et risque l'hémorragie; de globule blanc, et perd ses défenses immunitaires; de globules rouges, et manque d'oxygène. Elle peut s'accompagner de plusieurs

malformations : pouce « flottant » ou absence de pouce, malformation rénale. Les enfants atteints ont, en général, un aspect de famille : visage triangulaire, taches « café au lait », il peuvent être aussi de petite taille. On estime, à l'heure actuelle, qu'un enfant sur 70 000 naît atteint de la maladie de FANCONI. Cette estimation reste provisoire, les tests de détermination n'étant pratiqués que si la famille présente un risque. Il existe d'abord plusieurs traitements palliatifs : médicaments androgènes (tel le Nivelar) ou certaines hormones de croissance pour stimuler la moelle osseuse. Les enfants atteints de cette maladie doivent être régulièrement transfusés. Le seul traitement pouvant supprimer l'anémie est la greffe de moelle osseuse qui n'est actuellement possible que si l'on trouve un donneur compatible. Si, de plus, le donneur est apparenté, le taux de réussite de la greffe est très satisfaisant. Par ailleurs, plusieurs greffes ont été récemment réalisées, avec succès, à partir du sang de cordon ombilical d'un frère ou d'une sœur. Le but de la recherche actuellement et de trouver les gènes responsables de cette maladie et préparer une thérapie génique. Cette grave maladie peut être prédisposante à la leucémie lymphoblastique.

Dans les anomalies chromosomiques favorisant la venue du clone malin nous pouvons citer enfin l'Ataxie téléangiectasie . C'est une Maladie génétique très rare (1/40 000), décrite par madame Louis-Bar en 1941 (on parle aussi de syndrome de Louis-Bar), qui favorise les cancers\*. Elle est à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire indépendante du sexe et devant être transmise par les deux parents pour s'exprimer. Elle est caractérisée par un déficit immunitaire, des petites varices (téléangiectasies) sur le visage et des troubles de l'équilibre (ataxie\*) et tout ceci due à une atteinte cérébelleuse du cervelet\*. Elle prédispose les sujets atteints à l'apparition de cancers (100 fois plus fréquents que dans la population générale) touchant principalement des lymphocytes donnant ainsi naissance à la LAL. Cette maladie est liée à un défaut de réparation de l'ADN\* qui corrige normalement des lésions minimales provoquées par les radiations et protège ainsi l'organisme de l'action des agents cancérigènes\*.

### **3. L'irradiation.**

L'irradiation peut être un facteur favorisant l'apparition de la leucémie. Il est bien connu qu'après la catastrophe de Tchernobyl l'augmentation du nombre de leucémie aiguë a pu être mise en évidence. Cela s'explique par le fait que le tissu\* à l'origine des cellules sanguines est constitué de cellules qui se multiplient en permanence. Donc si la cellule souche de l'ensemble de ces tissus est touchée, cela peut mener à une leucémie dite "leucémie aiguë lymphoïde" (LAL). Les leucémies apparaissent parfois assez tôt, dès deux ans après l'irradiation. Il a été rapporté un excès possible d'une dizaine de leucémies chez les enfants (0-14ans lors de l'accident) des zones d'Ukraine les plus contaminées, pendant la période 1986-1991. Les taux ultérieurs reviennent à la normale. Cet excès n'a pas été retrouvé en Biélorussie. En dehors de ces observations, il n'a pas été mis en évidence d'excès de leucémies, en particulier chez les adultes évacués ou résidant en zones contaminées. De plus la manipulation de certains produits chimiques sont leucémogènes.

### **4. Les virus**

Alors que les virus sont à l'origine de nombreuses leucémies animales, la recherche de foyers de leucémie humaine évoquant une possible contagiosité a été longtemps négative. Cependant des rétrovirus, le htlv i et le htlv ii, sont à l'origine de leucémies. De même le lymphome de Burkitt est une tumeur du système lymphatique à cellules B matures d'aspect très caractéristique qui peut entraîner une leucémie. Il représente plus de la moitié des lymphomes de l'enfant. Deux formes existent : l'une est endémique (Afrique noire), liée au virus Epstein Barr\* (EBV), et se présente sous forme d'une tumeur de la joue ; l'autre est sporadique, non liée à l'EBV

et se développe dans l'abdomen. Cette tumeur très proliférante envahit la moelle osseuse\*, les méninges et les séreuses. Ce virus est souvent situé dans les zones à paludisme cela s'explique par les déficit immunitaire qu'il entraîne.

### **5. Les autres causes possibles.**

Plus généralement on peut dire qu'un déficit immunitaire\* issue de n'importe quelle maladie peut être un facteur favorisant l'apparition du cancer.

Aussi certain médicaments pourraient aidez l'apparition de la LAL comme par exemple le PP16. Bien sur les information sur ce sujet ne sont pas divulgué nous ne pouvons donc pas développer cette hypothèse.

**Conclusion :** Dans la pratique il n'est pratiquement jamais retrouvé de causes précises à une leucémie. Les progrès scientifiques permettent une meilleure compréhension de cette maladie ainsi que de s'intéresser aux événements précoces, moléculaires responsables de la leucémogénèse. Cela permet d'évaluer des facteurs que l'ont peut définir de «favorisants» l'apparition de la leucémie. Mais tout ceci reste vague et demande encore des années de recherche afin de peut- être pouvoir un jour prévenir la maladie. En attendant il n'y a qu'une certitude : la leucémie n'est ni une maladie contagieuse, ni une maladie héréditaire (un enfant peu naître avec des facteurs favorisant la maladie mais ne naîtra jamais atteint d'une leucémie).

## **B. Les symptômes de la LAL :**

Dans cette partie nous allons exposer les symptômes caractéristiques de la leucémie aiguë lymphoblastique. Tout d'abord des symptômes se traduisent sur l'état physique du patient ce qui alerte le médecin. Ces symptômes et signes peuvent apparaître au cours d'autres maladies, on procède alors à une analyse des symptômes biologiques grâce à plusieurs examens, que nous précisons, afin de vérifier la nature de la maladie. Puis on fait des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic mais aussi pour établir un traitement efficace.

### **1. Les symptômes cliniques.**

Les signes cliniques se traduisent soit par l'insuffisance médullaire\* soit la prolifération médullaire entraînant des effets visibles sur l'état du malade.

#### **a. Signes d'insuffisance médullaire :**

On observe tout d'abord une baisse des globules rouges\* donc une anémie\*. Cela se traduit par une pâleur du malade, un amaigrissement, une altération de l'état général et une asthénie\*. Aussi le malade peut être atteint de dyspnée\* c'est à dire avoir des difficultés à respirer, faire de la tachycardie\* soit une accélération du rythme cardiaque, et ainsi faire plus ou moins de malaises.

Ensuite une baisse des leucocytes entraîne une fragilité vis-à-vis des infections. On observe alors des angines traînantes, des fièvres inexplicables, des Bronchites, gingivites, etc....

Enfin un taux anormalement bas de plaquettes\* (thrombopénie\*) entraîne des hémorragies : saignements du nez (épistaxis), des gencives, des effusions sanguines sous la peau, que l'on appelle selon leur taille purpura\* ou ecchymoses, plus rarement des hémorragies profondes avec par exemple des hématuries\*, des hémorragies rétinienne visible au fond de l'œil causé par une hémorragie cérébro-méningée; enfin une blessure peut saigner très longtemps. L'hémorragie est un signe habituel des leucémies aiguës responsable, dans plus de 10% des cas, de la mort des patients.

Photo montrant des taches de purpura



### b. Signes de prolifération médullaire :

Des adénopathies\* superficielles apparaissent. C'est une augmentation du volume des ganglions\* lymphatiques. Ici elles sont principalement perceptibles aux niveaux des cervicales et des aines\*. Elles entraînent aussi parfois une augmentation de la taille de la rate (splénomégalie\*) et/ou du foie (hépatomégalie\*). Les leucémies présentant ces pronostics ont une évolution moins favorable.

Avec une leucémie lymphoblastique il apparaît souvent des signes neurologiques :

- Une inflammation des méninges (méningite), membranes enveloppant et contenant le système nerveux central (cerveau dans le crâne et moelle épinière dans la colonne vertébrale), elle s'observe rarement au cours des cancers\*. Il peut s'agir d'une méningite infectieuse (dans ce cas c'est un diagnostic différentiel puisque que ça n'a rien à voir avec la leucémie) ou d'une méningite cancéreuse. Dans les deux cas, le malade présente des troubles nerveux, des maux de tête (céphalées), une crainte de la lumière (photophobie), une aggravation de son état. Par la suite on fera alors une ponction lombaire afin de faire l'examen du liquide céphalorachidien qui circule entre les deux feuillets des méninges, l'un collé contre la paroi osseuse, l'autre contre le tissu nerveux. On y trouvera alors des microbes en cas d'infection ou des cellules cancéreuses et pourra choisir le traitement adapté.

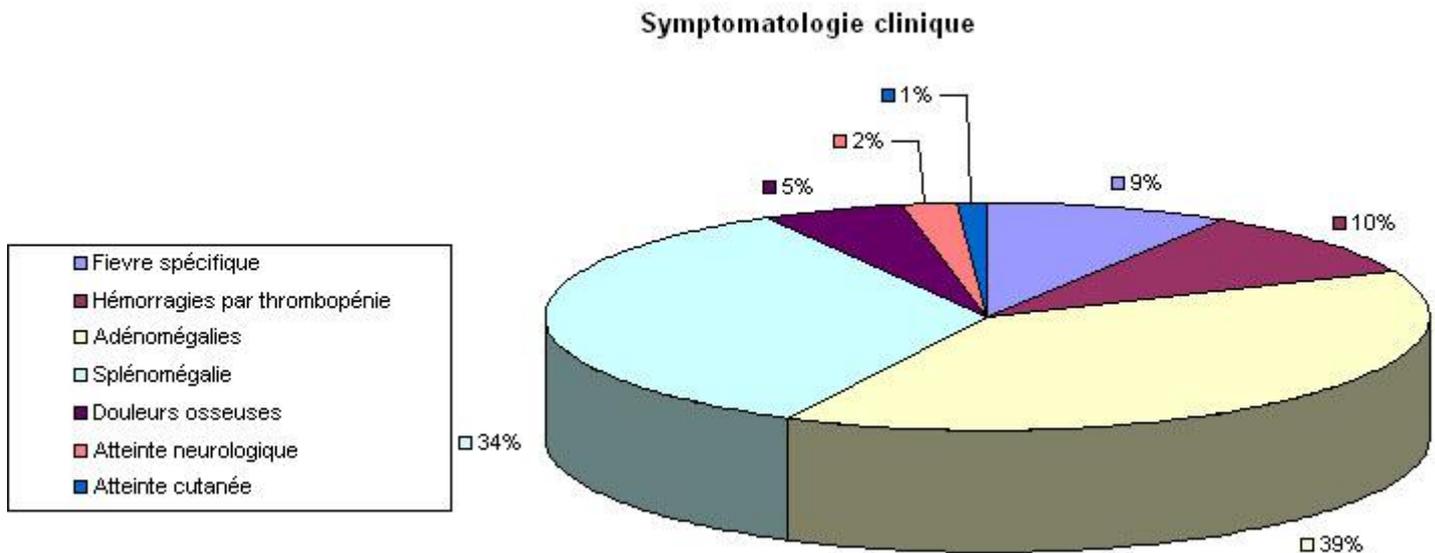
- Une paralysie des nerfs crâniens : cela se traduit par une paralysie faciale (du visage) en périphérie le plus souvent.

De plus des douleurs osseuses aux niveaux des articulations apparaissent souvent en cas de LAL, cela peut être alors dû à une prolifération maligne de métaphysaire (cellules disposées en colonnes verticales constituant le cartilage métaphysaire.). Ces douleurs osseuses persistantes peuvent s'accompagner de fièvre, d'anémie\* et d'hyper leucocytose. Il faut faire attention avec ce symptôme car il peut être aussi dû à une arthrite\* et dans ce cas cela n'a rien à voir avec la leucémie.

Si l'on observe des hématomies, cela peut être aussi un signe traduisant une prolifération médullaire. On regroupe sous ce terme diverses manifestations cutanées en rapport avec un cancer des cellules du sang\*. Caractérisées par la présence dans la peau de cellules malignes, elles présentent différents aspects : une infiltration violacée du derme et de l'hypoderme diffus ou localisé, fins ou épais, plus ou moins colorés et plus ou moins inflammatoire.

D'autres signes déversent peuvent apparaître : tumeur\* de l'orbite de l'œil chez l'enfant, exophtalmie\* chez l'adulte (Protrusion du globe oculaire) ou encore une hypertrophie des testicules chez l'homme non douloureux, ni inflammatoire.

Au moindre doute, le médecin va faire appel au laboratoire afin de vérifier si le patient est atteint de la LAL.



\* Graphique réalisé par nous même grâce au logiciel Excel.

## 2. Les symptômes biologiques.

Les signes cliniques sont une première alerte mais il peut encore s'agir de plusieurs maladies. Pour clarifier le diagnostic et ainsi vérifier si le patient est atteint ou non d'une leucémie lymphoblastique aiguë, on fait une étude plus approfondie des symptômes biologiques cette fois. Et ce au moyen de différents examens.

### a. La numérotation-formule sanguine

Le premier effectué est **la numération-formule sanguine** surtout connue sous le nom de NFS. C'est un examen d'orientation. Il s'agit d'un examen qui permet d'étudier les trois catégories de cellules sanguines qui sont les globules rouges\* (hématies\*\*), les globules blancs\* (leucocytes\*\*) et les plaquettes\*\*.

- La numération précise le nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes par  $\text{mm}^3$ .

Le tableau ci-dessous indique les valeurs considérées comme normales.

	Nombre par millimètre cube ( $\text{mm}^3$ )		
	Homme	Femme	Enfant (5 à 10 ans)
Globules rouges (hématies)	4,5 millions à 5,9 millions	4 millions à 5,4 millions	4,3 millions à 5,2 millions
Globules blancs (leucocytes)	4 000 à 10 000		
Plaquettes	200 000 à 400 000		



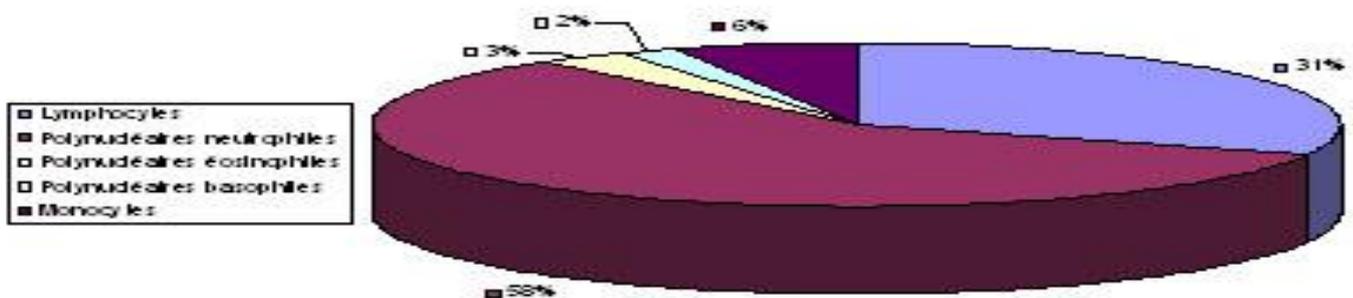
\* Graphique réalisé par nous même grâce au logiciel Excel.

· La formule ne concerne que les globules blancs. Elle indique la quantité respective de chaque groupe de globule blanc ( lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, polynucléaire éosinophiles, les polynucléaire basophiles et monocytes) et leur répartition en pourcentage.

Le tableau ci-après indique les valeurs considérées comme normales.

	Nombre par millimètre cube	pourcentage (%)
Ensemble des globules blancs	4 000 à 10 000	100
Lymphocytes	1 500 à 4 000	20 à 40
Polynucléaires neutrophiles	1 800 à 7 000	45 à 70
Polynucléaires éosinophiles	50 à 300	1 à 3
Polynucléaires basophiles	10 à 500	inférieur à 1
Monocytes	100 à 700	3 à 7

Composition des globules blancs :



\* Graphique réalisé par nous même grâce au logiciel Excel.

· La numération-formule sanguine fournit des paramètres permettant de préciser le fonctionnement correct ou non des globules rouges :

- \* le volume globulaire moyen (VGm) exprimé en microns.
- \* la concentration du sang en hémoglobine (pigment rouge des hématies) exprimé en grammes pour 100 millilitres.
- \* le rapport entre le volume occupé par les globules rouges et le volume sanguin total (taux d'hématocrite) exprimé en pourcentage.

Ces différentes informations seront utiles pour diagnostiquer une anémie par exemple.

Le tableau ci-contre indique les valeurs de ces paramètres considérés normales chez l'homme, la femme et l'enfant.

	Homme	Femme	Enfant (5 à 10 ans)
Nombre de globules rouges en millions par millilitre cube	4,5 à 5,9	4 à 5,4	4,3 à 5,2
Volume globulaire moyen (VGM) en microns <sup>3</sup>	85 à 95		
Hémoglobininémie en grammes pour 100 millilitres	13 à 18	12 à 16	11 à 16
Taux d'hématocrite en pourcentage (%)	40 à 54	35 à 47	35 à 43

A la suite des résultats de cette NFS nous pouvons caractériser une leucémie aiguë dans le cas où il y a :

- Une anémie\* non régénérative plus ou moins importante qui risque de s'aggraver avec l'état de santé du patient et de devenir progressivement chronique.
- Une thrombopénie\*, avec moins de 150 000 plaquettes par mm<sup>3</sup>. (Les saignements seront alors dangereux puisqu'ils entraîneront une diminution majeure des plaquettes.)
- Au niveau des leucocytes :
  - Une leuconéutropénie avec moins de 4000 globules blancs; on aura alors une absence des cellules anormales en périphérie. Cela oriente vers une aplasie médullaire avec une moelle riche ou pauvre (cela dépendra du myélogramme)
  - Une formule inversée avec un nombre de globules blanc normaux mais une diminution importante des plaquettes normales et une augmentation importantes des leucocytes. Cela orienterait vers une hémopathie maligne\*.
  - Des globules blancs très augmentés (parfois de façon majeure), cela démontrerait une forme proliférative avec un envahissement massif par les blastes dans le sang.

#### b. Le myélogramme :

Ensuite, on réalise un **myélogramme\*\***. C'est un examen qui permet de déterminer le diagnostic. Il s'agit d'une analyse de la moelle osseuse\*, lieu d'origine de la leucémie. Les résultats permettent de "classer" les leucémies. On étudie ici l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules malignes.

Si l'envahissement de la moelle par les blastes est supérieur à 30% on peut presque être sûr qu'il s'agit d'une leucémie aiguë. Cela est typique si la moelle osseuse est composée de 60 à 90 % de cellules malignes.

Si ces blastes sont des lymphocytes il s'agit alors d'une leucémie lymphoblastique (comme c'est le cas dans notre étude). A l'inverse si ces blastes sont des myéloblastes, des promyélocytes (granulocytes immatures) ou des monoblastes la leucémie sera sûrement de lignée myélocytaire.

Si l'envahissement est supérieur à 30%, il peut aussi s'agir d'une acutisation (l'état général se dégrade d'une manière sévère et une fièvre évolutive apparaît.). On peut alors trouver une Dysmyélopoïèse (dysplasie observable des cellules myéloïdes médullaires) ou une leucémie myéloïde chronique\*.

Si l'on trouve la présence de corps d'Auer\*, cela signifie que l'envahissement est fait par les myéloblastes.

Afin de caractériser les blastes, on réalise deux examens.

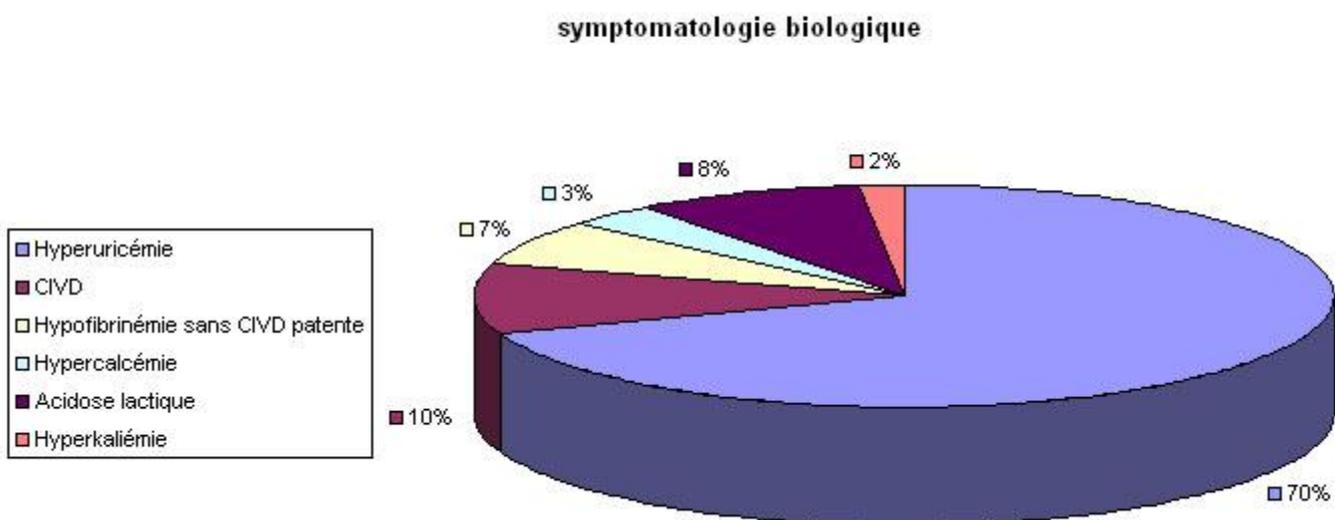
### c. la cytochimie :

Tout d'abord un examen appelé une **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. En outre, la densité de la réaction colorée est un indice de l'intensité de la réaction. Si la réaction est positive aux peroxydases\* ou au Noir soudan, il s'agit de myéloblastes. Si la réaction est positive aux Estérases\*, il s'agit de monoblastes. Si la réaction est négative il s'agit ici d'envahisseurs de lignée lymphoblastique.

### d. Etude de l'immunologie

Ensuite on étudie l'**immunologie\***. La leucémie aiguë lymphoblastique est caractérisée par un pourcentage de 25 % de lymphocytes T, de 1 à 2 % de lymphocytes B et de préB\*. Il s'agit d'une leucémie aiguë myéloïde lorsque l'on trouve une immunologie myéloblastique ou monoblastique.

Ces quatre examens permettent de faire un diagnostic fiable et assez précis sur la nature de la maladie du patient.



\* Graphique réalisé par nous même grâce au logiciel Excel.



### **3. Recherche d'élément de gravité.**

Une fois la maladie diagnostiquée, on procède à d'autres examens plus précis afin d'évaluer la « gravité » de la leucémie et ainsi proposer un traitement adapté et donc plus efficace.

Tout d'abord on fait une étude cytogénétique: On effectue un caryotype, c'est à dire une technique qui permet l'étude des chromosomes\* (nombre et forme) d'un individu. Le patrimoine génétique, présent dans le noyau des cellules d'un individu, se répartit sur des chromosomes. La technique du caryotype (typage du contenu chromosomique du noyau) permet d'obtenir une image, en microscopie optique, des chromosomes de l'individu. On peut alors rencontrer une hyperploïdie\*, soit un nombre anormal de chromosomes (cela peut entraîner des complications difficiles), ainsi que de nombreuses translocations\*. Si parmi ces dernières on retrouve les translocations t(4-11) ou t(8-22) le pronostic devient alors très mauvais.

Ensuite, on réalise une étude poussée au niveau moléculaire. On fait alors une recherche plus spécifique au niveau des translocations suspectées lors du caryotype afin d'avoir confirmation ou non des résultats trouvés précédemment. Sur le chromosome 22 il peut se constituer un gène hybride composé de la partie initiale du gène bcr du 22 et de la presque totalité du proto-oncogène abl venant du 9. Ce gène bcr/abl est transcrit en un arn messager puis traduit en une protéine\*, bcr-abl, plus longue que chacune des composantes bcr et abl normales. Cet oncogène BCR-ABL est un élément de gravité importante entraînant une détérioration de l'état général.

Puis, on effectue un bilan d'hémostase\* complet c'est à dire que l'on vérifie si l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements fonctionnent normalement. Si l'on remarque que l'hémostase est perturbée, cela pourra alors entraîner des complications et il faudra prendre des précautions lors des interventions pour le traitement. Si on remarque alors une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD\*) cela veut dire qu'il s'agit plutôt d'une leucémie promyélocytaire.

Il peut aussi s'ajouter des troubles métaboliques\* avec une hyper ou hypophosphorémie et une forte hypocalcémie ainsi qu'une augmentation anormale d'acide urique.

**Conclusion :** Donc, si un patient présente les symptômes, tout d'abord cliniques puis biologiques, correspondant aux signes caractéristiques de la leucémie aiguë lymphoblastique, on peut alors affirmer de manière quasiment sûre qu'il est atteint de cette maladie. Ces symptômes annoncent un pronostic plus ou moins favorable et on pourra grâce à eux administrer au patient un traitement adapté.

## **C. Le développement.**

Les globules blancs\*, comme tous les globules, sont fabriqués par des cellules dans la moelle osseuse\*. Ces cellules particulières s'appellent des leucoblastes . Il arrive qu'un de ces leucoblastes se dérègle et, au lieu de produire des globules blancs, ce leucoblaste dérégulé se divise en 2 leucoblastes identiques au premier, et qui se divisent encore et encore, sans s'arrêter. Au bout d'un certain temps, il y a tellement de ces leucoblastes dans la moelle osseuse qu'il n'y a plus la place pour les faire tous tenir, et ils sont obligés d'aller aussi dans le sang\*. Il arrive aussi que les blastes envahissent d'autres organes, comme le foie, la rate ou les ganglions\*. Cela entraîne alors des complications qui à court terme entraineront la mort du malade si celui ci ne suis pas un traitement rapidement. Nous allons expliquer dans cette partie l'évolution d'un cancer en général afin de mieux comprendre le mécanisme de la Leucémie Aigue Lymphoblastique.

### **1. Initiation et promotion :**

L'initiation et la promotion des cellules cancéreuses sont les deux premières étapes de la cancérogenèse.

L'initiation est la première phase, pendant laquelle la cellule normale reçoit l'information cancéreuse ; mais elle n'est pas déterminante puisqu'elle n'est à elle seule pas suffisante (bien que très probablement irréversible).

C'est lors de la promotion que la cellule cancéreuse se transforme en un clone cancéreux, donnant ainsi naissance à une lignée de cellules anormales.

On distingue donc, parmi les substances cancérigènes, des agents initiateurs et promoteurs. Ils sont nécessaires mais non suffisants à eux seuls. Leur action combinée aboutit à une tumeur cancéreuse.

### **2. Anomalies engendrées**

On observe plusieurs types d'anomalies qui sont responsables des perturbations fonctionnelles des cellules.

Tout d'abord, les anomalies morphologiques engendrent une augmentation de la taille du noyau de la cellule qui devient irrégulier, le cytoplasme est basophile (fixe les couleurs), les organites sont anormaux ( ribosomes nombreux, hypertrophie soit une augmentation du volume de l'appareil de Golgi, mitochondries anormales), anomalies de la mitose (plus longue, bi ou pluripolaire), anomalies chromosomiques.

Ensuite viennent les anomalies de la membrane : faible adhésivité, baisse de la perméabilité cellulaire, expression de nouveaux antigènes ou réexpression d'antigènes foetaux. Enfin, les anomalies enzymatiques : lorsque les enzymes-clés, qui contrôlent les grandes chaînes métaboliques, sont altérés, et on obtient des réactions irréversibles (production plus importante d'ADN, des pyrimidines ).

### **3. L'immunologie et le cancer**

Le système immunitaire\* a pour rôle de contrôler les cellules du corps, de les reconnaître comme appartenant au «soi » ou comme un corps étranger. Dans ce cas, il les détecte et les élimine. Les cellules cancéreuses sont, au départ, issues d'un tissu de l'organisme ; mais, sous l'action des différents agents (chimiques, virus, rayonnements), elles vont produire des antigènes tumoraux, notamment présents sur la membrane, qui les distinguent des autres cellules. Elles sont alors détectables comme éléments étrangers.

Les antigènes existent sur les cellules de l'organisme. Les antigènes tumoraux sont présents sur une cellule cancéreuse, mais pas sur la cellule normale dont elle dérive. Ils peuvent être produits par le génome d'un virus (Epstein-Barr\*), par la modification des récepteurs de facteurs de croissance, par la perte de certains antigènes (neuroblastome) ou encore par la réexpression d'antigènes foetaux (cancer du côlon). Lorsque les cellules du système immunitaire sont en contact avec ces antigènes, les cellules tumorales peuvent être détruites par les anticorps (produits par les lymphocytes) et par les lymphocytes tueurs (qui détruisent aussi les cellules normales infectées par un virus). Ceci s'effectue grâce à des agents protéiques, les cytokines, qui véhiculent les messages (comme l'interleukine 2 qui transforme les lymphocytes T inactifs en agents éliminateurs).

Malgré les réactions immunes anti-tumorales, les cancers se développent. Trois explications sont possibles : les cellules cancéreuses sont peu immunogènes car les antigènes qu'elles produisent sont peu différents de ceux des cellules normales ; le système immunitaire est défaillant (la maladie l'affaiblit, utilisation de traitement immuno-dépresseurs) ou inhibé par des mécanismes de blocage souvent déclenchés par les cellules tumorales elles-mêmes ; les tumeurs se trouvent dans des sites immunologiquement privilégiés, difficiles d'accès pour les cellules tueuses.

### **4. Dans notre cas :**

Dans un organisme malade , la spécialisation des cellules souches en lymphocytes s'interrompt et se bloque à un stade de cellules jeunes immatures que l'on appelle Lymphoblastes, on appelle cela un hyatus.

Cette interruption est due à une mutation génétique du gène responsable de la maturation du lymphoblaste.

Une cellule jeune comme le lymphoblaste a pour particularité d'avoir un volume très important par rapport à celui d'une cellule « mure » ( rapport N/C de la cellule jeune très important)

Ces lymphoblastes anormaux vont donc se diviser (augmentation de façon exponentielle) dans la moelle osseuse et vont occuper tout l'espace, de plus ils n'assurent plus leur fonction immunitaire à cause de leur stade de maturation précoce. Conséquence : les autres cellules du sang vont donc être moins nombreuses à cause de cette prolifération , c'est la Pancytopenie . C'est cette diminution qui va entraîner les symptômes vus précédemment.

Après avoir envahi la moelle osseuse, les lymphoblastes anormaux passent dans les vaisseaux sanguins et même dans les vaisseaux lymphatiques (métastases). Ainsi , ils vont loger dans les ganglions lymphatiques (adénopathie). Dans certains cas les lymphoblastes anormaux peuvent même envahir le foie (hépatomégalie) et la rate (splénomégalie) voir même d'autres organes. Si elle n'est pas soignée la LAL entraînera ensuite la mort du malade.

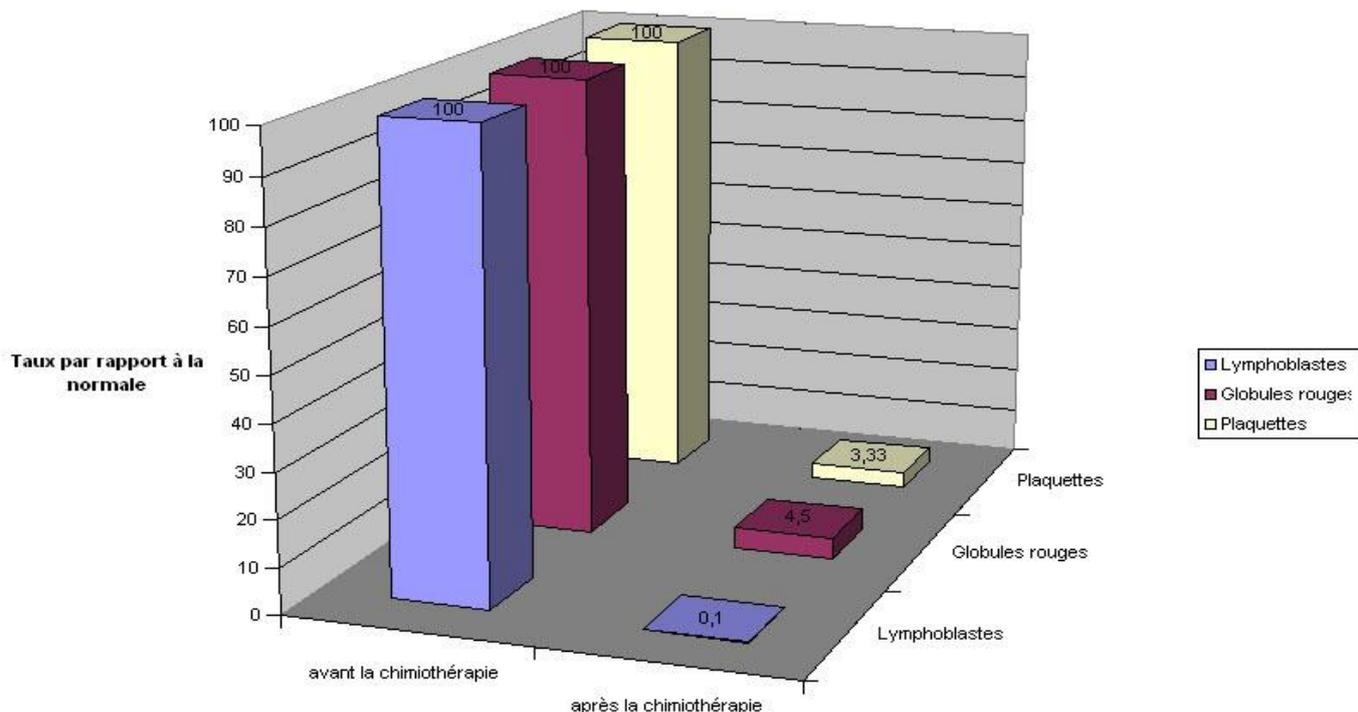
## 3. Le traitement

Le traitement commence dès que le diagnostic est fait. Il est systématiquement adapté à chaque cas, suivant son degré de gravité. Il se déroule en plusieurs étapes.

### A. L'induction

On commence tout d'abord par une phase dite **d'induction**. Son but est d'arriver à une rémission complète au niveau de l'état clinique (signes cliniques d'invasion tumorale) et biologique pour le patient. On commence le traitement par une chimiothérapie. Elle a pour but de détruire les lymphoblastes. Les produits utilisés dépendent des éléments de gravité (ceux-ci ont été étudiés dans une autre partie « symptômes »). Dans tous les cas, les produits utilisés, pour cette chimiothérapie, sont tellement puissants qu'ils ont malheureusement des effets secondaires. En effet, les cellules normales du sang\* et de la moelle osseuse\* sont aussi sensibles à la chimiothérapie que les cellules cancéreuses. La chimiothérapie détruit beaucoup de cellules normales. C'est pour cela que très souvent le nombre de globules rouges\*, de globules blancs\* et de plaquettes\* descendent très bas à cause de la chimiothérapie; on appelle cette période l'aplasie\*. Cette période d'aplasie impose de faire ce premier traitement en chambre stérile, pour éviter les infections.

Aplasia médullaire due à la chimiothérapie



Un autre des effets secondaire de la chimiothérapie est la perte des cheveux du patient. En effet les chimiothérapies anticancéreuses tuent toute cellule en division, qu'elle soit maligne ou saine. Leur intervention n'est donc pas sélective : elles peuvent également bloquer, dans les follicules pileux, l'activité des cellules-souches du cheveu. Mais les cellules-souches n'étant pas atteintes, l'activité cellulaire reprend, dès la fin du traitement, et les cheveux repoussent toujours. Une autre contrainte de cette chimiothérapie est qu'une simple perfusion au pli du coude ou sur la main n'est pas suffisante; c'est la raison pour laquelle on installe un "cathéter". Un cathéter c'est une perfusion que l'on met dans une grosse veine, en général au niveau du cou. Ce geste est réalisé sous une petite anesthésie locale, au bloc opératoire pour éviter tout risque d'infection. On peut garder le même cathéter jusqu'à un an, il est enlevé une fois le traitement terminé. Ce cathéter central permet aussi le passage des produits sanguins tels que les globules rouges et les plaquettes, des produits nutritionnels, des médicaments et de l'héparine\* (anticoagulant naturel) à l'arrêt de la cure. On réalise aussi au biais de ce cathéter une nutrition parentérale, c'est-à-dire une administration de nutriments énergétiques dans un but de synthèse par toute voie autre que digestive, le plus souvent par voie intraveineuse. Cette chimiothérapie dure entre 2 à 7 jours. Les produits utilisés dépendent de la gravité de la leucémie ainsi que l'âge du patient.

La première semaine de traitement doit servir à détruire les blastes\*. Les troubles métaboliques que provoque cette première semaine de traitement sont nombreux. Il arrive souvent que l'acide urique (Déchet du métabolisme, normalement éliminé par les reins) augmente ce qui peut entraîner une hyperdiurèse alcaline (précipitation tubulaire). Il est aussi possible que le PH diminue. Pour parer à ces troubles on réalise un traitement d'urate oxydase (Uricozyme(R)), il évite la précipitation urique.

Le traitement consiste aussi à rendre le CIVD\* normal. Pour cela on cherche à remonter le nombre de globules rouges et de plaquettes. On injecte donc au patient de l'héparine\*, des plaquettes et des produits sanguins.

Plus tard, environ 4 à 6 semaines après le début du traitement, on rencontre le problème de l'aplasie. Lorsque la quantité d'hémoglobine est inférieure à 7g par décilitre et lorsque les plaquettes sont inférieures au nombre de 10000 par millimètre cube ainsi que le cas où l'on a l'apparition de purpura\*, on réalise une transfusion de produits sanguins irradiés. La nutrition parentérale est maintenue. L'objectif de la phase d'induction est d'obtenir une rémission complète, c'est-à-dire une réduction de la masse tumorale\*. La rémission est complète si et seulement si les états cliniques mais aussi biologiques du patient sont normaux. Il ne faut plus trouver la présence de cellules leucémiques au microscope. Cette période est cruciale. D'une part, il s'agit de contrôler dans les meilleures conditions possibles la maladie en maîtrisant la lyse tumorale\* qui peut entraîner une insuffisance rénale par précipitation de cristaux d'acide urique , ainsi que les complications infectieuses. D'autre part, il s'agit d'apprécier la réponse de la maladie à la thérapeutique. Deux médicaments semblent déterminants lors de cette période : les corticostéroïdes\* et la vincristine (ou un autre poison du fuseau\*). A eux seuls, ces médicaments permettent d'obtenir une rémission complète chez 90% des patients. D'autres médicaments semblent utiles à ce stade, en particuliers les anthracyclines\* et l'asparaginase\*. Le taux de rémission complète avec ces 4 médicaments est 95 à 98%.

Ce traitement provoque une guérison apparente clinique et hématologique. Il détruit un très grand nombre de cellules cancéreuses mais en laisse malheureusement persister quelques-unes. Ainsi, chez un enfant pesant 20kg, on estime à 1kg le poids de ces cellules leucémiques. Après l'induction, on considère qu'il reste environ 1g de cellules cancéreuses, un chiffre bien trop faible pour être décelé sur un myélogramme. Ces cellules persistantes font courir le risque de rechute. C'est la raison pour laquelle d'autres traitements sont nécessaires.



## **B. La phase de consolidation.**

Après la phase d'induction, un traitement de **consolidation** est réalisé dès l'obtention de la rémission complète. Il dure environ 12 semaines. On utilise généralement des médicaments différents de ceux utilisés dans la phase d'induction : On introduit de forte dose d'anti-métabolique\* qui inhibent la synthèse des acides nucléiques en se substituant aux bases puriques (Purinéthol (R)) et pyrimidiques (Méthotrexate et Aracytine) indispensables à cette synthèse. Ils agissent à la phase S (voir « développement\* ») du cycle cellulaire, ils sont donc "phase-dépendants" et sont responsables de la mort de la cellule. Une deuxième aplasie\* peut alors être observée, parfois plus sévère que celle provoquée par le traitement d'induction. Ce traitement peut être réalisé 1 à 3 fois, avec à chaque fois, une aplasie de 3 semaines. L'aplasie est toujours traitée par des transfusions. L'infection est traduite par des signes tels que la présence de fièvre, et le nombre de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500 par millimètre cube. Elle peut être fatale au patient lors de cette période. C'est pour cela que le patient est surveillé de très près.

Les enfants en cours de traitements de leucémie sont exposés aux risques infectieux, soit par l'existence d'une neutropénie (faible numération des neutrophiles) chimio-induite, soit par la présence de prothèses comme un cathéter central. L'existence d'une fièvre est une circonstance qui nécessite toujours de débiter dans les plus brefs délais une antibiothérapie\* polyvalente empirique sans attendre la détermination du gène responsable. Les principes du choix de l'antibiothérapie sont les suivants : *l'antibiothérapie initiale* efficace contre les cocci gram positif (qui peut à l'occasion contribuer à des infections comme l'endocardite; infections cutanées localisées chez les sujets immunodéprimés. ) et les bacilles de gram négatif (capables de provoquer dans l'organisme humain fièvre, leucopénie, bradycardie, hypotension et choc, coagulation intra-vasculaire disséminée et mort); et *l'antibiothérapie de deuxième ligne* ( en cas de persistance de fièvre), active contre les mycoses profondes cosmopolites (qui entraînent des infections opportunistes avec des facteurs de risque : maladies malignes, diabète, infection à VIH/SIDA.. ) Les cytokines impliquées dans la régulation des fonctions immunitaires (G-CSF et GM-CSF) ne sont indiquées que devant une infection non contrôlée par les antibiotiques.

Afin d'éviter une rechute gravissime de la leucémie qui toucherait le cerveau et son enveloppe, une chimiothérapie locale appelée "prophylaxie neuroméningée" sera systématiquement réalisée pour la leucémie que nous étudions. Elle est habituellement réalisée avec des injections intrathécales de méthotrexate\* (anti-métabolite\*), suivie d'une irradiation\* cranio-encéphalique (de l'encéphale jusqu'à la deuxième vertèbre cérébrale) à la dose de 18 grays, puisque cette dose est aussi efficace et moins toxique que celle de 24 grays. Il n'est par contre pas prudent d'administrer ce traitement à un enfant de moins de 4 ans. D'autres techniques sont parfois utilisées. L'injection intrathécale de drogues cytostatiques ( utilisés pour arrêter la multiplication des cellules) est parfois préconisée : corticoïdes\*, métrotrexate\* et aracytine\*. Ces médicaments administrés en nombre suffisant (plus de 14), semblent capables de prévenir par eux-mêmes une atteinte méningée. Le Méthotrexate à haute dose est le seul cytostatique à posséder un antidote sous forme d'acide folinique. Il est possible dès lors de l'administrer à des doses conventionnelles ou à des doses importantes nécessitant un contrôle très strict de sa neutralisation et de son élimination. Ces hautes doses permettent de bénéficier du passage méningé de ce médicament qui contribue ainsi à la prévention des localisations méningées secondaires.

Après cela survient l'intensification où les médicaments administrés sont similaires à ceux de l'induction. Cette chimiothérapie est faite 12 à 18 semaine après l'induction.

Dans un plus grand nombre de cas, où il n'y a pas de donneur de moelle ou si la greffe de la moelle osseuse n'est pas recommandée, on associera à ce traitement un **traitement d'entretien**

pendant 2 ans. Le traitement d'entretien est quasiment le même pour les LAL de l'enfant ou celle de l'adulte. Il associe le 6-mercaptopurine\* généralement de façon quotidienne et une injection intramusculaire de méthotrexate généralement hebdomadaire. Ce traitement est interrompu à intervalle variable pour des réinductions comportant habituellement des médicaments utilisés lors du traitement d'induction, principalement prednisone (corticoïde\*), vincristine\* et anthracycline\*. La durée du traitement est en général d'au moins 2 ans. Il semble inutile de poursuivre le traitement au-delà de 3 ans.

Tous ces traitements entraînent des complications qu'il faut prévenir :

- A cause des complications infectieuses, il faut prendre des précautions d'asepsie draconiennes
- le traitement contre les mycoses est systématique : Fungizone, Mycostatine
- les antibiotiques sont très utilisés;
- la transfusion de leucocytes est une technique récente très appréciable
- il faut éviter toutes les agressions traumatiques : injections intramusculaires, ponctions artérielles, soins dentaires etc.. Car la coagulation se fait difficilement.
- les transfusions de plaquettes sont souvent effectuées
- Injection de produit sanguin et nutrition parentérale pour palier aux complications métaboliques.

## C. La greffe de moelle osseuse

### 1. L'allogreffe

L'**allogreffe** de moelle osseuse\* se passe lors de la rémission du patient. Pour pouvoir la réaliser il faut que l'âge du patient soit inférieur à 50 ans. Elle est souvent indiquée pour les leucémies lymphoblastiques avec translocation\* d'un ou de plusieurs gènes, ainsi que lors d'une rechute d'un patient atteint de la leucémie lymphoblastique, et surtout pour les leucémies aiguës non lymphoblastiques. Son but est de remplacer les cellules déficientes ou malades de la moelle d'un sujet par des cellules saines provenant de la moelle d'un donneur sain. Pour la réaliser il faut trouver un donneur parfaitement compatible : il peut s'agir d'un des membres de la famille du patient, le mieux étant une sœur ou un frère; ou alors d'un donneur provenant du fichier national avec un phénotype identique à celui du patient. Aussi est-il indispensable que donneur et receveur soit le plus proche possible dans le système HLA, système majeur de reconnaissance des cellules étrangères par le système immunitaire. Les HLA sont 6 marqueurs sur les cellules lymphocytes. Des examens sont pratiqués chez le donneur et chez le receveur afin d'éliminer toute contre-indication au don de moelle.

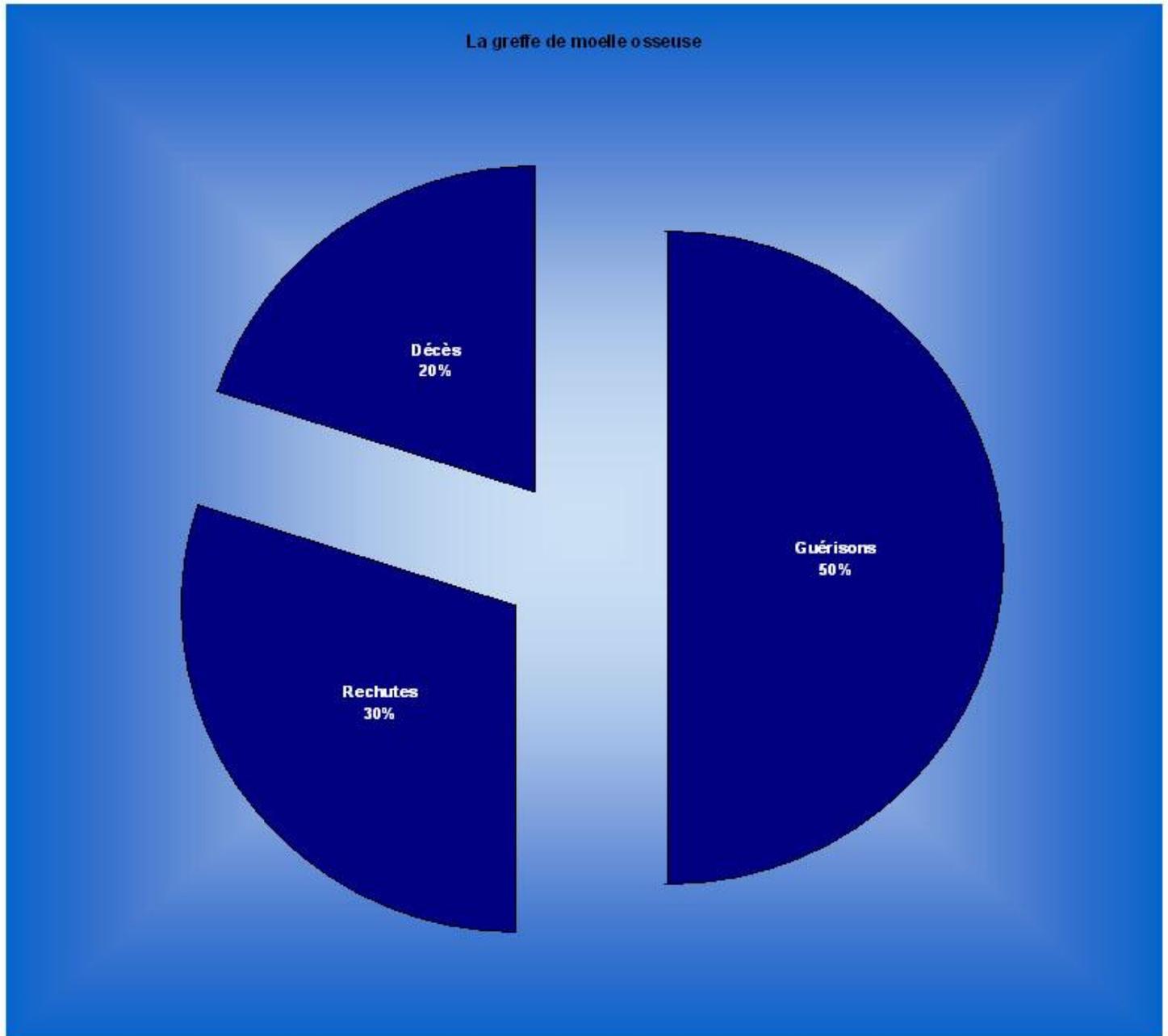
Le malade est hospitalisé quinze jours avant la greffe afin d'effectuer un bilan pré greffe et de débiter le **traitement de conditionnement**. Le conditionnement varie selon la maladie initiale. Il comporte toujours une chimiothérapie parfois associée à une radiothérapie. Son but est de faire "de la place" à la nouvelle moelle en éliminant les cellules malades du receveur. La chimiothérapie "nettoie" la moelle osseuse des cellules malignes mais aussi des cellules saines du patient. Dans le cas de la leucémie le receveur doit subir une irradiation\* corporelle totale, c'est une irradiation très lourde. La greffe se déroule simplement, par perfusion comme pendant une transfusion, à travers le cathéter. Les cellules de la nouvelle moelle se répandent dans le sang\* du malade et vont coloniser la moelle osseuse. On rencontre à nouveau le problème de l'aplasie\* qui va durer de 2 à 4 semaines. De ce fait les malades lors d'une greffe de moelle osseuse sont dans une chambre à flux stérile. Des transfusions de globules rouges\* et de plaquettes\* sont indispensables. La greffe prend environ 2 à 3 semaines. La sortie du patient se déroule entre le 30e et le 50e jours après la greffe si tout se passe bien. A ce moment là le patient est suivi toutes les semaines en hôpital de jour jusqu'au centième jour après la greffe. Après cette période le malade est suivi en consultations. Le but de ces consultations est de dépister à temps toute complication qu'elle soit infectieuse ou que ce soit la réaction du greffon contre l'hôte.

Il est possible en effet qu'il y ait à la suite de cette greffe des complications :

Le rejet de la greffe reste rare mais lorsque c'est le cas on dit qu'il n'y a pas eu prise de la greffe. Une deuxième greffe peut alors être tentée.

Il peut aussi y avoir une réaction du greffon contre l'hôte plus connue sous le nom de G.V.H.. La moelle osseuse greffée, contient les cellules immunocompétentes du donneur, elle a la capacité de rejeter tout l'individu receveur. C'est la réaction des nouveaux lymphocytes du donneur contre le receveur. Ces lymphocytes reconnaissent les cellules du malade comme étant étrangères et donc les attaquent. Cette G.V.H. apparaît souvent à la sortie de l'aplasie. Les lymphocytes attaquent principalement la peau, les intestins et le foie. On retrouve souvent une peau rouge, des manifestations digestives avec une diarrhée, une jaunisse et parfois de la fièvre. Ces signes nécessitent parfois la réhospitalisation du malade. Un médicament appelé la cyclosporine (agent qui supprime la fonction immunitaire) est administré pendant 6 mois à 1 an après la greffe pour éviter ce genre de réaction.

Le déficit immunitaire\* est courant après la greffe. Le patient après ce traitement lourd a besoin de plusieurs mois pour reconstituer ses défenses. Il est donc fragile face aux microbes, c'est la raison pour laquelle des prélèvements bactériologiques viraux\* et fongiques (champignons) sont régulièrement prélevés. Certains vaccins sont ré administrés au bout de six mois. Pendant cette période le patient devra prendre des précautions hygiéniques qui lui seront expliquées dans le service de greffe.



\* Graphique réalisé par nous même grâce au logiciel Excel. (décès : 20% , rechutes : 30%, guérisons : 50%)

## 2. L'autogreffe.

Il existe aussi un autre traitement à peu près équivalent à celui de l'allogreffe, il s'agit de l'**autogreffe**. C'est une procédure peu toxique, dont les résultats sont discutés. Elle est appliquée ou en première rémission complète en cas d'indication formelle de greffe et en l'absence de donneurs de moelle, ou en cas de rechutes. Elle consiste à prélever la moelle du malade avant le traitement pour la protéger de la chimiothérapie. Puis on débute la chimiothérapie une fois la moelle mise de côté. Après la chimiothérapie faite, on réinjecte la moelle osseuse conservée (il faut alors qu'on l'ait dépourvue de toute maladie préalablement) afin de recoloniser l'espace "nettoyé" par cette chimiothérapie. La sortie d'aplasie s'effectue en dix à quinze jours.

## **D. Les rechutes :**

Enfin il peut y avoir des rechutes. Elles peuvent être médullaires ou extra médullaires.

Les rechutes médullaires justifient la reprise d'une chimiothérapie. Celle-ci peut être voisine du traitement initial si la rechute survient après l'arrêt du traitement, situation où le pronostic est beaucoup plus mauvais. On a alors constamment recours à des chimiothérapies plus lourdes qui entraînent des aplasies médullaires\*. Si une deuxième rémission complète est obtenue, la seule chance de guérison définitive est l'allogreffe de moelle (étudié précédemment\*).

Les rechutes extra médullaires sont plus rare chez l'adulte que chez l'enfant. Parmi elles on compte les rechutes dans le système nerveux central (neuroméningées), on fait alors un traitement intrarachidien par ponction lombaire faite au niveau de la colonne vertébrale, entre deux vertèbres du bas du dos en injectant du méthotrexate\* à haute dose et du cytarabine (deux anti-métabolites\*). Les rechutes testiculaires nécessitent une irradiation\* locale. Dans tous les cas le traitement chimiothérapique par voie générale doit être intensifié, faute de quoi la rechute médullaire est inéluctable.

A long terme, il faut intensifier la surveillance du malade. Dans le cas d'une greffe on arrive à 50% de guérison, 30% de rechutes et 20% de décès lié à des complications infectieuses. Pour la leucémie lymphoblastique les rechutes se situent surtout au niveau des testicules et des méninges. Il faut aussi contrôler la croissance chez les enfants car à cause des irradiations on retrouve souvent des déficits des cartilages et de l'hypophyse\* avec une diminution de la GH (hormone de croissance). On peut aussi trouver une puberté précoce chez les filles (avant 8 ans). Enfin on peut rencontrer en plus des problèmes de cataracte\* et d'amyotrophie\*.

**Conclusion :** Le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë est un traitement lourd et complexe qui se fait en 4 étapes et sur une longue durée variable suivant les cas. Tout au long de ce traitement des complications peuvent apparaître. Ce cancer\* est donc difficile à soigner (comme la plupart des cancers d'ailleurs) et reste toujours l'objet de nombreuses recherches scientifiques afin d'améliorer les techniques de traitement.

## E. Les différents protocoles thérapeutiques et leurs indications

### **1. Le Protocole EORTC : indiqué en cas de maladie résiduelle après l'utilisation d'autre protocoles ( surtout FRALL )**

#### **Groupes thérapeutiques selon le degré de risque :**

##### **-Très Faible risque (20% des cas)**

lignée B  
 leucocytose < 10 G/l  
 absence loc méningée  
 Index ADN > 1.16 ou nb chromosome=51-66  
 Absence anomalies structures  
 Bonne réponse à la préphase

##### **-Risque standard (AR1) (# 50% des cas)**

lignée B  
 leucocytose < 100 G/l  
 absence loc méningée  
 Absence anomalies structures: t9;22, t4,11  
 Bonne réponse à la préphase

##### **-Risque accru (AR2) (# 20% des cas)**

lignée B et leucocytose > 100 G/l  
 ou lignée T  
 localisation gonadique ou méningée  
 Absence anomalies structures: t9;22, t4,11  
 Bonne réponse à la préphase

##### **-Risque Très élevé (VHR) (# 10% des cas)**

Anomalies structures: t9;22, t4,11, near-haplo  
 Echec de l'induction  
 Taux de Maladie résiduelle > 10-2 J35  
 Mauvaise réponse à la préphase

## Chimiothérapie dans les formes de faible risque

Diminution des drogues séquelogènes

-anthracyclines

-cyclophosphamide

Diminution de la morbidité aigüe.

## Chimiothérapie dans les formes de risque standard

Réinduction et Consolidation semi-tardive

Intérêt démontré de la reprise semi-tardive (#  
4ème mois) des drogues de l'induction et de la  
Consolidation

ENTRETIEN Chimiothérapie continue 70 semaines

VOIE ORALE-mercapto-purine

-methotrexate

--> adaptation leucocytose

Voie intra rachidienne

## Chimiothérapie dans les formes de très haut risque.

-Chimiothérapies intensives séquent /blocs

HD araC

HD MTX

VP1

-Intérêt de la Radiothérapie craniospinale  
prophylactique

-Bénéfice de la TMO géno-ident en RC1

### 3. Le Protocole FRALL :

Les différentes phases du traitement d'une leucémie aigue lymphoblastique :

Les principes généraux du traitement sont communs à la majorité des protocoles (6-10).

La LAL est devenue une maladie curable dans plus de 2 cas sur 3 chez l'enfant, grâce à un traitement reposant essentiellement sur une polychimiothérapie. La meilleure définition des facteurs pronostiques et l'intensification des protocoles de chimiothérapie, que permettent les progrès du "supportive care", ont été à l'origine de l'amélioration importante du pronostic des LAL de l'enfant. Le traitement ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge initiale par un service spécialisé, permettant le meilleur recueil des critères diagnostiques et pronostiques initiaux, et d'un protocole multicentrique de chimiothérapie régulièrement analysé.

#### INDUCTION :

Cette phase est précédée d'une préphase (J1-J7), comportant un traitement par corticothérapie où l'on mesure, en fin de semaine, la cortico-sensibilité, élément du pronostic particulièrement important dans les formes T.

Elle est destinée à obtenir la rémission complète. Elle dure de J8 à J29.

Actuellement, la plupart des protocoles utilisent une induction avec 4 drogues : vincristine, prednisone, asparaginase et une anthracycline (daunorubicine ou adriamycine). Pendant cette phase, un test de chimiosensibilité est effectué par une nouvelle analyse du myélogramme au J21. La qualité de la réponse, appréciée sur le pourcentage de blaste à cette date, est déterminante pour la stratification ultérieure du traitement. Au terme de l'induction, le taux de rémission complète est de 95 à 98%. Elle est définie par un examen clinique normal, un hémogramme "normal" associant plus de 1000 PN/mm<sup>3</sup> et plus de 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, un myélogramme avec moins de 5% de blastes dans une moelle de richesse normale où toutes les lignées sont représentées.

#### CONSOLIDATION :

Cette phase dure 2 ou 3 mois.

Elle utilise des drogues différentes de l'induction pour éviter la sélection de clones résistants. Sont utilisées dans cette phase les épipodophyllotoxines (étoposide), le Méthotrexate à dose standard (25 mg/m<sup>2</sup>), intermédiaire (500 mg/m<sup>2</sup>) ou haute dose (1 à 8 g/m<sup>2</sup>), l'aracytine par voie sous cutanée ou intraveineuse, la cyclophosphamide, et les antimétabolites comme la 6-mercaptopurine ou la 6-thioguanine. L'asparaginase, à forte dose, hebdomadaire et répétée longtemps, peut être également utilisée en consolidation avec succès (10,11).

## **INTENSIFICATION :**

Cette phase de chimiothérapie lourde utilise des chimiothérapies similaires à la phase d'induction. Elle est réalisée 8 à 12 semaines après l'obtention de la rémission complète et elle a un intérêt démontré, au moins dans les formes à haut risque et les formes intermédiaires. Elle est adoptée dans de nombreux protocoles (12).

## **LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN :**

### **TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DES ATTEINTES NEUROMENINGEES :**

Il est systématique. Le système nerveux central constitue un site sanctuaire pour les cellules leucémiques du fait de l'existence d'une barrière hémato-méningée s'opposant à la pénétration des chimiothérapies. Cette prophylaxie se fait par (13-16) :

- Injections intra-thécales de chimiothérapies : c'est la prophylaxie de référence.

- Méthotrexate □ haute dose (3 à 8 g/m<sup>2</sup>) : il est largement utilisé au titre de prophylaxie des rechutes méningées ; il constitue également une consolidation médullaire et une prévention des rechutes testiculaires.

- Irradiation de l'encéphale jusqu'à C2 : la dose habituelle est de 18 Gy.

L'irradiation prophylactique, du fait de sa toxicité non négligeable (syndrome post-irradiation ; retard statural par déficit en hormone de croissance, puberté précoce ; difficultés scolaires ; troubles de l'attention), est peu à peu retirée des protocoles au profit des injections intra-thécales.

L'irradiation cérébrale garde néanmoins sa place lors d'atteinte initiale du SNC ou dans les formes à très haut risque de rechute dans les méninges.

## Résumé du protocole.

Le FRALLE 2000-A est un protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de la lignée B de risque standard de l'enfant âgé de plus de 1 an et de moins de 10 ans.

**CRITERES D'INCLUSION** : sont incluables toutes les LAL de l'enfant *de novo*, de la lignée B, et n'ayant pas de critère de gravité

**PROTOCOLE THERAPEUTIQUE** : Il comprend successivement une induction séquentielle, une consolidation, deux intensifications et un traitement d'entretien. La durée du traitement est d'un peu moins de 3 ans. La prophylaxie méningée repose exclusivement sur des intrathécales.

L'intensité du traitement prend en compte la sensibilité initiale au traitement. Il n'y a pas d'indication de greffe dans ce protocole sauf en cas e chimiorésistance avérée.

- La sensibilité initiale au traitement est prise en compte pour la stratification secondaire des patients. Elle est évaluée par l'étude de la chimiosensibilité à J21 (blastose médullaire) et par la détermination du niveau de maladie résiduelle médullaire à J35-J42

- Trois groupes sont définis : A1, A2 et A3 en fonction de l'existence et de l'importance de la chimiorésistance à J21.

- Les patients du groupe A1 sont les enfants bons répondeurs à J21 (moelle de type M1 : blastose médullaire < 5%). Ce groupe comprendra la majorité des patients. Ils seront randomisés à J21 pour l'administration d'anthracyclines en induction. En l'absence de maladie résiduelle élevée (MR < 10-2) à J35-J42 ils resteront traités dans ce groupe. Si la maladie résiduelle est élevée (MR > 10-2) ils seront traités dans le groupe A3.

- Les patients du groupe A2, chimiorésistants avec une moelle de type M2 recevront systématiquement des anthracyclines en induction puis une consolidation identique à celle du groupe A1. Ils seront secondairement rattachés soit au groupe A1 si ils n'ont pas de maladie résiduelle élevée ( MR < 10-2 ) à J35-J42, soit au groupe A3 si ils ont une maladie résiduelle élevée ( MR > 10-2 ) à J35-J42.

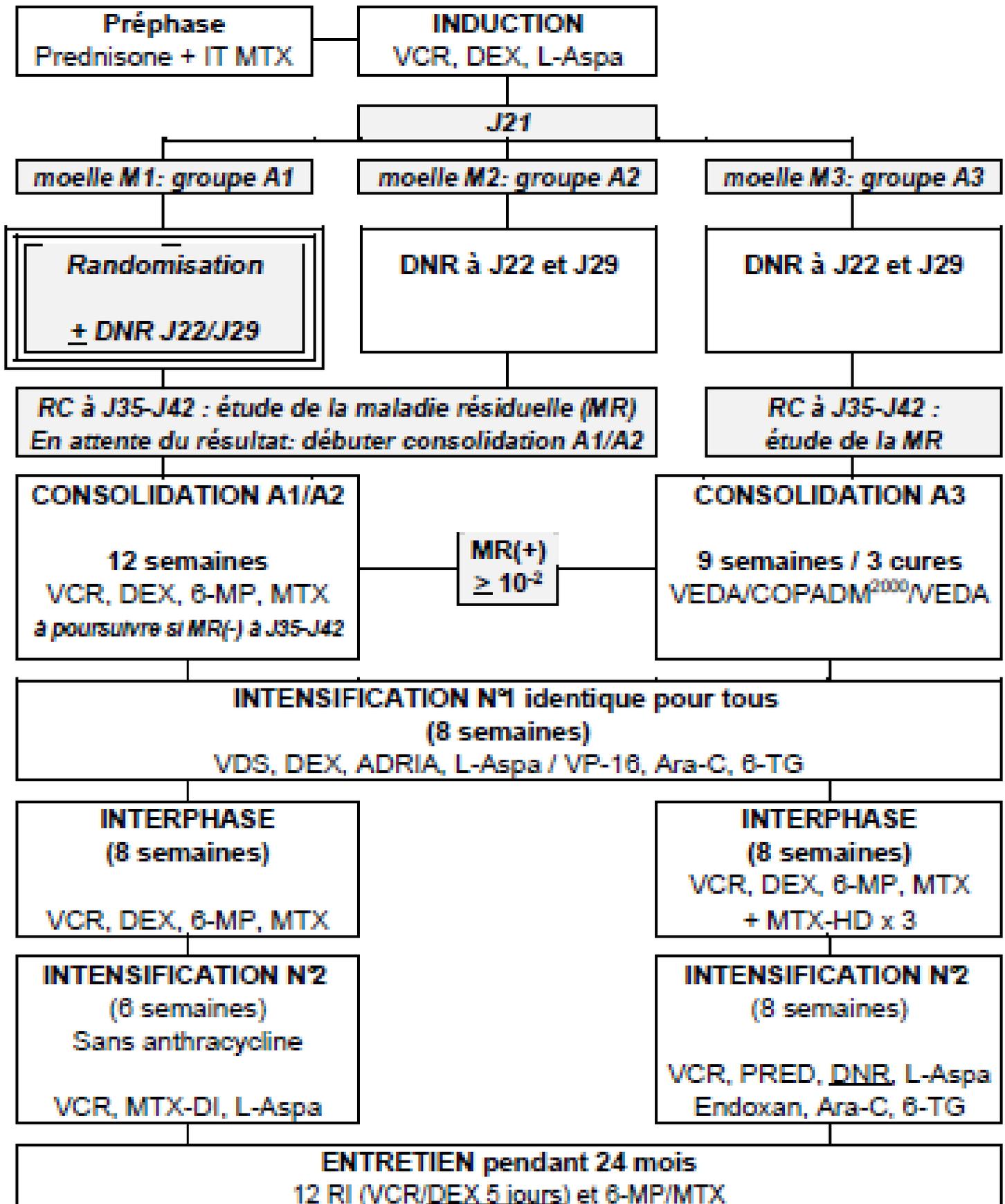
- Les patients du groupe A3 sont constitués par les patients mauvais répondeurs à J21 ayant une moelle de type M3, et les patients des groupes A1 ou A2 ayant une maladie résiduelle élevée à J35-J42 ( MR > 10-2 ). Ces patients recevront systématiquement des anthracyclines en induction et recevront ensuite un traitement intensifié.

**NB1** : *Le traitement des patients ayant une maladie résiduelle élevée ( > 10-2 ) à J35-J42, confirmée sur un deuxième prélèvement fait 3 à 4 semaines après, sera à discuter avec le Comité de Pilotage du Protocole.*

### *Abréviations utilisées dans ce protocole*

6-MP :	6-mercaptopurine (PURINETHOL)
6-TG :	6-thioguanine (LANVIS)
Ara-C :	aracytine
CMV :	cytomégalovirus
DFS :	disease-free survival (survie sans maladie)
DNR :	daunorubicine
DEX :	dexaméthasone
EFS :	Event-Free Survival (survie sans événement).
EIG :	événement indésirable grave
IM :	intramusculaire
IT :	intrathécale
IV :	intraveineux/se
IVL :	IV lente
KTC :	cathéter central
LAL :	Leucémie aiguë lymphoblastique
L-ASPA :	L-asparaginase
MTX :	méthotrexate
MTX-HD :	méthotrexate à haute dose (5 g/m <sup>2</sup> )
MTX-DI :	méthotrexate à dose intermédiaire (100 mg/m <sup>2</sup> )
MR :	maladie résiduelle
PNN :	polynucléaires neutrophiles
PRED :	prednisone
RC :	rémission complète
RI :	réinduction
SC :	sous cutanée
VCR :	vincristine
VDS :	vindésine

# Schéma général du traitement



#### 4. Le Protocole COPRALL :

Indiqué dans les cas de rechute

##### Traitement des Rechutes

-apparenté au traitement des formes de très haut risque.

-Défini par niveau de risque (COPRALL)

site de la rechute    date de la rechute    /    traitement initial

-> gravité des rechutes précoces et

Médullaires

Bénéfice de la TMO en RC2

## **Conclusion**

La leucémie lymphoblastique aiguë est une maladie cancéreuse où les cellules immatures se développent anarchiquement et vont envahir les différents organes de la personne atteinte. Les causes de cette maladie sont à l'heure actuelle très peu connues, et les recherches à ce sujet sont assez nombreuses. La leucémie lymphoblastique aiguë présente une multitudes de symptômes caractéristiques. Les premiers visibles sont ceux d'ordre clinique. Au moindre doute on étudie la biologie du patient afin de déterminer plus précisément la maladie, ce qui permettra d'appliquer un traitement approprié. Le traitement de cette maladie est un traitement très lourd composé de plusieurs chimiothérapies. Le médecin peut aussi proposé une greffe de moelle osseuse ; afin d'aider le patient à reconstruire son organisme et ces défenses immunitaires. Les taux de réussite de ce traitement sont encore assez faible. Mais ces dernières décennies les progrès techniques au niveau des traitements des cancers ont été phénoménaux. Il y a donc encore l'espoir que le taux de guérison des individus atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, augmente d'ici ces vingt prochaines années.

## Bibliographie

### Sources d'information sur la leucémie aiguë lymphoblastique et autres sujets annexe:

#### Sites utilisés :

<http://www.zoomcancer.com>

<http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/def.htm>

<http://membres.lycos.fr/anthime/>

<http://www.unimedia.fr/homepage/oncopediatrie/c001.html>

[http://www.proximologie.com/c\\_minisite\\_cancer/c01\\_comprendre\\_maladie/c01\\_06\\_leucemie/c01\\_06\\_04\\_diagnostic\\_aigue/](http://www.proximologie.com/c_minisite_cancer/c01_comprendre_maladie/c01_06_leucemie/c01_06_04_diagnostic_aigue/)

**[http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id\\_definition=918](http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id_definition=918) (a servit à l'élaboration d'une grande partie du lexique)**

[http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/tbwimf-mcplv/other1\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/tbwimf-mcplv/other1_f.html)

[http://www.leucemie-unle.org/maladies/leucemies\\_aigue\\_lymphoblastiques.php](http://www.leucemie-unle.org/maladies/leucemies_aigue_lymphoblastiques.php)

<http://www.lyon.inserm.fr/CIJ-Cancer/mecanism/mecanism.html>

[http://www.leucemie-unle.org/maladies/leucemies\\_aigues.php](http://www.leucemie-unle.org/maladies/leucemies_aigues.php)

<http://www.infirmiers.com/etud/cours/hematokc/complicationchimio.php>

**<http://www.unilim.fr/medecine/fmc/hemato/dcem3/lal.htm> (illustrations)**

**[http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/hemato-cancero/leucemie\\_aigue.htm](http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/hemato-cancero/leucemie_aigue.htm) (notre base sur laquelle on s'est appuyé tout au long de notre étude)**

**[Http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1125\\_leucemie\\_enf.htm](Http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1125_leucemie_enf.htm) (autre base de notre travail)**

<http://laurettefugain.org/parcours.html>

**Logiciels utilisés :**

Macromedia Flash

Adobe Photoshop

Microsoft Excel (pack office)

Microsoft Word (pack office)

Microsoft GIF animator

PIXELA Imagesmixer

**Livres utilisés :**

1 / TRAITEMENT D'ENTRETIEN AU COURS DES LEUCEMIIES AIGUES  
LYMPHOBLASTIQUES Réseau d'HEMATologie Pédiatrique  
FEDERATION RHEOP

2 / Protocole de traitement des Leucémies Aiguës lymphoblastiques Pr. André  
BARUCHEL Service de Pédiatrie à Orientation Hématologique

3 / Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant Journée DES pédiatrie  
Clermont Ferrand 2008

4 / L'évolution de la leucémie aiguë lymphoblastique. Par Alexandra Vallet  
Nastasia Jauffrion Yann Simar 2004/2005

5 / Résultats du protocole EORTC 58951 dans le traitement des LAL de l'enfant  
Expérience du service d'hématologie CHU Hédi Chaker Sfax Moez Medhaffar, Imen  
Frikha, Sondes Hadiji

6 / *Aide memoire d'hématologie*; C.Sultan, M.Gouault-heilmann, M.Imbert;  
FLAMMARION

## Lexique :

**Adénopathie :** Cette atteinte pathologique d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques est fréquente au cours d'une maladie cancéreuse. Elle est reconnue par l'examen clinique, au cou, dans les aisselles et les aines principalement, sur les caractères suivants : augmentation de taille par rapport aux ganglions normalement perceptibles dans ces régions anatomiques, avec de discrètes variations selon l'âge et les individus, caractère douloureux alors que les ganglions normaux sont insensibles, dureté qui contraste avec une consistance habituellement ferme ou élastique, absence de mobilité par fixation aux tissus voisins superficiels (peau) ou profonds. Dans certains cas, l'adénopathie est inflammatoire, éventuellement ramollie en son centre par suppuration due à une infection (abcès) ou par nécrose tumorale. Une adénopathie est unique ou multiple, dans un seul ou plusieurs territoires. Une augmentation (hypertrophie) du tissu lymphoïde ganglionnaire est parfois accompagnée d'une hypertrophie d'autres tissus lymphoïdes, des amygdales ou de la rate, plus rarement du thymus ou du tissu lymphoïde digestif.

**ADN :** acide désoxyribonucléique. Molécule support du matériel génétique. L'ADN forme une pelote microscopique qui, chez les organismes eucaryotes, est empaquetée dans le noyau des cellules. Déroulée, elle s'étire en un très long fil, constitué par un enchaînement (une séquence) précis de caractères dans un alphabet à quatre lettres chimiques : les bases nucléotidiques A, T, G et C. Cet enchaînement de caractères constitue le message génétique, ensemble d'instructions permettant à la cellule de fonctionner selon le programme de l'espèce. La structure originale de l'ADN, formée de deux brins complémentaires enroulés en hélice (double hélice).

**Aine :** Région du corps entre le bas-ventre et le haut de la cuisse.

**Amyotrophie :** Diminution de volume des muscles. Cette fonte musculaire ne concerne que les muscles striés c'est-à-dire les muscles sous la dépendance de la volonté.

**Anémie,** (du grec anaimia, « manque de sang »), trouble sanguin caractérisé par une diminution anormale du nombre de globules rouges (érythrocytes) ou du taux d'hémoglobine. Les globules rouges transportent l'oxygène dans tout l'organisme. En cas d'anémie, les symptômes traduisent le manque d'oxygène des différents organes. Les trois causes principales d'anémie sont : la production insuffisante de globules rouges résultant d'une carence alimentaire, d'un dérèglement hormonal ou d'une maladie ; la destruction excessive des globules rouges souvent liée à un problème héréditaire : l'hémorragie. Le plus souvent, les sujets atteints d'anémie sont pâles, essoufflés, fatigués, présentent des étourdissements et des troubles digestifs. L'anémie ferriprive est la plus fréquente. Elle est due à un apport insuffisant en fer alors que l'organisme a un besoin accru (exemple : chez l'enfant en période de croissance ou chez la femme pendant une grossesse). L'anémie pernicieuse est une maladie chronique qui affecte des personnes de plus de quarante ans présentant une carence en vitamine B12, due le plus souvent à une diminution de l'absorption de la vitamine. L'anémie falciforme est une maladie héréditaire résultant d'une synthèse défectueuse de l'hémoglobine. Le traitement de l'anémie consistait jadis à pratiquer l'ablation de la rate, à effectuer des transfusions sanguines répétées et à établir un régime alimentaire riche en foie de bœuf ou de veau. Actuellement, les patients sont transfusés en cas d'hémorragie. L'absorption de fer, en cas d'anémie ferriprive, et l'injection de vitamine B12, en cas d'anémie pernicieuse, sont souvent efficaces. L'érythropoïétine de synthèse (substance normalement fabriquée par les reins) est aujourd'hui utilisée pour stimuler la production et la croissance des globules rouges. Les autres traitements visent à soigner les causes réelles de la carence nutritionnelle ou hormonale.

**Antibiotique :** Ainsi appelés parce qu'extraits de bouillons de culture microbiens, ils agissent en inhibant la duplication de l'ADN ou sa transcription en ARN messenger

**Anti-oncogène :** Gène dont l'absence ou le mauvais fonctionnement favorise l'apparition d'un cancer.

**Anti-métabolites :** - voir annexe 1-

**Anthracyclines :** Cette famille de médicaments anticancéreux d'origine naturelle, isolés comme les antibiotiques de micro-organismes (actinobactéries du genre streptomyces). Les anthracyclines s'intercalent entre les paires de bases azotées de l'ADN et inhibent l'activité de la topo-isomérase II, d'où le nom d'intercalants donné à ce groupe de substances ; la plupart d'entre elles forment des radicaux libres oxygénés responsables de leur toxicité, mais sans doute pas de leur activité anticancéreuse. Ces composés s'administrent par voie veineuse stricte, en injections rapides, pour éviter une extravasation à côté de la veine, qui endommagerait les tissus. Outre leur toxicité pour les cellules sanguines et les muqueuses du tube digestif, les anthracyclines ont une toxicité cardiaque cumulative qui limite leur utilisation à long terme.

**Aplasie médullaire :** destruction des cellules de la moelle osseuse.

**ARN :** L'ARN est une molécule présente dans les cellules de tous les êtres vivants. Elle joue un rôle essentiel dans la synthèse des protéines. Il y a différents types d'ARN dont l'ARN messenger (ARNm) et l'ARN de transfert (ARNt). L'ARNm transporte l'information portée par l'ADN et l'ARNt utilise cette information pour fabriquer les protéines.

**Arthrite :** inflammation aiguë ou chronique d'une ou de plusieurs articulations. Plus d'une centaine de maladies sont classées parmi les nombreuses variétés d'arthrite ou sont à l'origine d'une arthrite. Les formes d'arthrite les plus répandues et les plus gênantes se manifestent simultanément dans plusieurs articulations (polyarthrites) ; elles peuvent devenir chroniques et évoluer vers l'impotence.

**Asparaginase :** Ce médicament anticancéreux est une enzyme, extraite du colibacille (*Escherichia coli*), qui détruit l'asparagine, acide aminé indispensable à la fabrication des protéines nécessaires à la vie cellulaire. Certaines cellules leucémiques ne pouvant fabriquer elles-mêmes leur asparagine, l'asparaginase les prive de ce constituant, ce qui entraîne leur mort. Elle s'administre par voie veineuse, à la dose de 8 000 à 35 000 unités par m<sup>2</sup> et par jour pendant 3 à 20 jours ou une fois par semaine. Elle a une toxicité digestive (vomissements), hépatique (diminuant la synthèse du fibrinogène dans le foie et exposant à des hémorragies) et pancréatique (augmentation du sucre sanguin ou glycémie), ce qui justifie une surveillance attentive. Elle détermine aussi de la somnolence et, dans un quart des cas, des réactions allergiques liées à sa source, le colibacille : on peut alors lui substituer une forme d'enzyme produite par une autre bactérie, *Erwinia*, avec la même efficacité. L'asparaginase n'est utilisée que pour le traitement de cancers des lymphocytes, leucémie ou lymphomes lymphoblastiques.

**Asthénie :** fatigue.

**Ataxie :** Incoordination des mouvements volontaires, avec intégrité de la force musculaire.

**Bactérie :** Une bactérie est un organisme vivant microscopique unicellulaire qui est apte à se reproduire sur des milieux inertes.

**Blaste :** cellule immature

**Cancer :** Tumeur liée à la multiplication de cellules qui envahissent les tissus voisins en les détruisant, se répandent dans l'organisme par voie sanguine ou lymphatique et forment de nouvelles tumeurs dans d'autres parties du corps (métastases).

**Cancérogène :** Se dit de substance, facteur ou situation susceptible de favoriser ou d'induire l'apparition d'une tumeur maligne. On dit encore parfois, à tort, cancérigène.

**Catalyseur :** substance qui accélère une réaction chimique sans subir elle-même de modification.

**Cataracte :** La cataracte est une affection de l'oeil aboutissant à l'opacité partielle ou totale du cristallin.

**Céphalée :** douleur siégeant dans tout le crâne ou dans une partie du crâne.

**Cervelet :** C'est une partie de l' encéphale qui est divisée en deux hémisphères et située au dessous du cerveau.

**Chromosome :** Corps filamenteux localisés dans le noyau de chaque cellule, les chromosomes ont un rôle déterminant dans les cancers. Au moment de la division cellulaire, ou mitose, ils sont individualisés, on peut les observer et les compter pour établir leur carte ou caryotype. Chaque chromosome est constitué d'une molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui se présente comme une fibre de 20 à (10-10 m) de diamètre, dont la longueur peut atteindre un mètre. Elle est enroulée autour de protéines, les histones, ce qui permet à plusieurs de ces molécules de tenir dans le noyau cellulaire.

**CIVD :** C'est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation due à une formation exagérée de trombine et de fibrine mais aussi à une consommation excessive de plaquettes.

**Code génétique :** -voir annexe 2-

**Corps d'Auer :** Ce sont de nombreux bâtonnets donnant un aspect anormal à une cellule.

**Les corticoïdes** ou cortico-stéroïdes sont des médicaments dérivés d'hormones stéroïdes produites par la périphérie ou cortex des glandes surrénales d'abord extraits de ces glandes, ils sont maintenant fabriqués par synthèse. Ils jouent un rôle important dans l'équilibre du sel (minéralocorticoïdes) et dans le métabolisme des sucres (glucocorticoïdes dont le principal est la cortisone).

**Cytologie hématologique :** C'est l'étude des cellules et de leurs propriétés, morphologiques, biochimiques, fonctionnelles. Elle a une importance fondamentale pour l'étude des cancers où la cellule est l'unité élémentaire malade après la transformation initiale. En pratique elle se consacre surtout à l'examen microscopique des cellules cancéreuses pour reconnaître leur aspect, leur origine et leurs anomalies. La cytologie joue un rôle important pour les cancers du sang, les leucémies et, à un moindre degré, les lymphomes dont les cellules sont généralement séparées les unes des autres. Les cellules examinées sont recueillies par une prise de sang et étalées sur une lame de verre (frottis) avant d'être colorées pour être distinguées plus aisément. on peut aussi examiner les cellules de la moelle osseuse prélevées par une ponction, dans le sternum ou toutes cellules prélevées dans un autre organe, une tumeur ou un liquide (épanchement) par une ponction éventuellement guidée par une échographie ou sous scanner.

**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. En outre, la densité de la réaction colorée est un indice de l'intensité de la réaction.

**Dysplasie :** Développement anormal d'un tissu, d'un organe ou de parties anatomiques.

**Dyspnée :** Elle représente une "difficulté de respirer", se traduisant par un mouvement ventilatoire pénible, conscient, et parfois volontaire. Il s'agit d'une sensation plus ou moins angoissante ou interviennent des perturbations physiologiques, et également des réactions psychologiques du sujet. La dyspnée représente un obstacle à la ventilation, elle témoigne d'une augmentation anormale du travail ventilatoire.

**Encéphale :** Masse nerveuse contenu dans le crane contenant le cerveau, le cervelet, le bulbe rachidien et les méninges.

**Endoscopie:** examen d'une cavité interne du corps humain au moyen d'un endoscope (instrument muni d'un tube optique et d'un système d'éclairage que l'on introduit dans les cavités naturelles du corps afin de les examiner).

**Enzyme :** Protéine produite par un être vivant et qui catalyse une réaction spécifique. Une enzyme agit a faible dose, à une température compatible avec la vie. Elle accélère une réaction chimique et ce retrouve intacte a la fin de celle-ci.

**Epistaxis:** Ou saignement du nez en rapport avec une rupture de la muqueuse de la cloison nasale très vascularisée.

**Epstein Barr :** mononucléose infectieuse - syndrome viral aigu accompagné de fièvre, de mal de gorge, de splénomégalie et de lymphadénopathie; d'une durée d'une à plusieurs semaines, rarement fatal.

**Estérases :** famille d'enzymes ayant une serine (Acide aminé glucoformateur.) dans leur site actif.

**Etiologie :** étude des causes.

**Exophtalmie :** le globe oculaire fait plus ou moins saillie hors de l'orbite.

**Fibrine :** Substance qui se forme dans le sang lorsqu'il sort des vaisseaux. Cela permet la coagulation.

**Frottis :** C'est l'étalement sur une lame de verre d'un liquide ou de cellules prélevées par grattage, pour permettre leur examen au microscope après coloration appropriée. Des frottis peuvent être obtenus après des prélèvements réalisés avec une spatule ou un écouvillon, par accès direct à une lésion ou par l'intermédiaire d'une endoscopie. Le prélèvement étalé est fixé par laque, alcool ou simple agitation à l'air selon la technique prévue pour colorer les cellules.

**Ganglions lymphatiques:** Petits organes situés dans tout le corps sur le trajet des vaisseaux lymphatiques et qui contiennent des cellules qui combattent l'infection et d'autres maladies. On retrouve des groupes de ganglions au niveau des aisselles, de l'aîne, du cou, de la poitrine et de l'abdomen.

**Globules blancs :** Cellules produites soit dans la moelle osseuse soit dans le tissu lymphoïde et jouant un rôle dans le contrôle des agents infectieux. (-voir leucocytes-)

**Globules rouges :** Aussi appelés hématies ou érythrocytes, ce sont les cellules les plus abondantes dans le sang, fréquemment modifiées en cas de cancer. ce sont des cellules particulières qui n'ont plus de noyau mais simplement un cytoplasme servant de support à l'hémoglobine : elle donne au sang sa couleur et transporte l'oxygène des poumons, à partir de l'air inspiré, aux organes qui le consomment.

**Granulocytes** : Ces globules blancs ou leucocytes sont fréquemment modifiés chez les cancéreux, comme on l'observe aisément sur un examen de sang ou hémogramme. Ils sont caractérisés par un noyau unique mais segmenté qui leur a valu le nom impropre de ' polynucléaires ' et par des granules dans leur cytoplasme. Ces granulations contiennent des enzymes responsables de leurs activités biochimiques et fonctions. Les granulocytes sont à l'origine de cancers ou leucémies, la leucémie aiguë myéloblastique et la leucémie myéloïde chronique .

**Hématie** : -voir annexe 4-

**Hématurie** : Présence dans l'urine de sang provenant de la vessie ou du rein, plus rarement de l'uretère ou de l'urètre. Elle peut être visible ou très discrète, découverte par le seul examen microscopique des urines.

**Hémopathie maligne** : Synonyme de cancer du sang, ce terme regroupe leucémies aiguës et chroniques, lymphomes, maladie de hodgkin, myélomes, etc.

**hémostase** : l'étude des mécanismes de la coagulation et de ses désordres.

**Héparine** : Anticoagulant naturel, particulièrement abondant dans le foie (d'où son nom) et les muscles, l'héparine est souvent utilisée. elle empêche la formation de thrombine, enzyme qui apparaît dans le sang au moment de la coagulation et transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble pour former un caillot, bloque son action et hâte sa destruction. Elle agit aussi sur d'autres réactions qui concourent à la coagulation, sur la clarification du sang, etc. Elle est employée comme réactif, pour rendre incoagulable un échantillon de sang prélevé pour analyse. C'est un médicament chez les patients ayant, comme les cancéreux, une tendance exagérée à la coagulation qui les expose à des thromboses. C'est aussi l'un des meilleurs traitements des phlébites. Il s'administre en injection intraveineuse ou en perfusion continue. Des sels de l'héparine peuvent être injectés par voie sous-cutanée plusieurs fois par jour avec un effet semblable. L'héparine expose à des hémorragies et il faut en surveiller l'administration ; elle a un antidote, le sulfate de protamine, qui la neutralise rapidement en cas de surdosage.

**Hépatomégalie** : Hypertrophie du foie.

**Hyperploïdie** : anomalie du nombre de chromosomes .

**Hypertrophie**: Excès de nutrition et de développement d'un tissu, d'une partie du corps

**Hypophyse** : L'hypophyse est une glande endocrine de petite taille, pesant moins de 1 g, située à la base du crâne dans une loge Elle est attachée au cerveau (diencéphale) par la tige pituitaire.

On distingue trois zones, ou lobes, dans l'hypophyse :

- l'antéhypophyse (adénohypophyse) située en avant;
- la post-hypophyse (neuro-hypophyse) située en arrière;
- le lobe intermédiaire.

L'antéhypophyse sécrète un certain nombre d'hormones :

- **l'hormone de croissance : STH (ou GH)**
- les stimulines hypophysaires : TSH, ACTH, FSH-LH
- la prolactine

La post-hypophyse sécrète :

- l'hormone antidiurétique ADH
- l'ocytocine

Le lobe intermédiaire sécrète :

- la mélanostimuline MSH

**Idiopathique** : Se dit d'une maladie qui ne dépend d'aucune autre.

**Immunité cellulaire** : L'immunité à médiation cellulaire est assurée par les lymphocytes T. Elle est la seule efficace contre les agents qui ont pénétré à l'intérieur des cellules de l'organisme .

**Immunologie** : domaine de la biologie qui étudie l'immunité, c'est-à-dire l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme contre les agents pathogènes.

**Inhibition** : Diminution ou suppression d'une fonction organique ou psychique.

**Leucémie myéloïde chronique** : La LMC est une pathologie acquise liée à une transformation néoplasique des cellules souches hématopoïétiques réalisant une prolifération clonale dont l'expression hématologique porte majoritairement sur la lignée granuleuse à tous les stades de différenciation et à un moindre degré sur la lignée mégacaryocytaire (plaquettaire).

**Leucocytes** : - voir annexe 4-

**Lymph** : Liquide riche en protéines et en lymphocytes (globules blancs responsables de la lutte contre l'infection) qui circule dans le système lymphatique.

**Lymphoblaste** : Globule blanc jeune ou pas encore parvenu à maturité; aussi appelé blaste.

**Lymphome** : maladie caractérisée par une prolifération cancéreuse de cellules dérivées de la lignée lymphoïde (lymphocytes). Les lymphomes sont principalement des cancers des tissus hématopoïétiques, mais ils peuvent aussi affecter d'autres tissus. Ils sont classés selon leur degré de malignité et leur stade d'évolution .

**Lymphome de Burkitt** : Tumeur monoclonale des lymphocytes B touchant habituellement les enfants; la mâchoire inférieure est souvent atteinte; chez les sujets atteints du sida ( 25 -30 % des cas sont liés au EBV).

**Médullaire**: Relatif à la moelle.

**Mercaptopurine** : antimétabolite ayant des propriétés immunodépressives. Il agit au niveau de la synthèse d'acide nucléique en inhibant le métabolisme de la purine, et est utilisé, en général en association avec d'autres médicaments, dans le traitement de la leucémie.

**Métabolisme** : Ensemble de transformations que les organismes vivants font subir aux différentes molécules qui composent leurs aliments, à la fois pour libérer l'énergie nécessaire à leur fonctionnement vital et pour édifier leur structure cellulaire ou accumuler des réserves. Un trouble du métabolisme entraînera donc des carences

**Méthotrexate** : Médicament anticancéreux , antimétabolite dont la structure est voisine de celle de l'acide folique. Comme les autres antimétabolites , il agit à la manière d'une ' fausse clé ' qui prend la place de la bonne (l'acide folique)dans une ' serrure ' de la cellule qu'il bloque. Le méthotrexate agit surtout sur les tumeurs malignes du placenta, les leucémies aiguës et les lymphomes, les sarcomes de l'adulte et de l'enfant.. Le méthotrexate est aussi prescrit pour traiter des affections non cancéreuses dues à une anomalie de l'immunité.

**Moelle osseuse**, tissu remplissant, à l'intérieur des os, les cavités formées par le tissu osseux spongieux. On distingue deux types de moelle osseuse : la moelle jaune et la moelle rouge. La première est du tissu adipeux sans rôle bien défini. La seconde est un tissu dit hématopoïétique et fabrique les éléments figurés du sang ( globules rouges , globules blancs et plaquettes ).

**Monoblastes** : ce sont les précurseurs de la lignée monocyttaire dans la moelle osseuse .

**Mutation** : Modification qui touche le matériel génétique ou génome d'une cellule, contenant le message héréditaire, et peut déterminer l'apparition d'un cancer. Elle peut entraîner la perte totale d'une information et la suppression de la protéine codée par le gène muté, ou une altération de la structure de cette protéine. une mutation peut être ponctuelle et ne concerner qu'un changement de base azotée de l'adn ; la protéine dérivée du gène muté peut être si peu modifiée que la mutation sera silencieuse. Plus graves sont les mutations portant sur des gènes entiers. Un chromosome peut perdre un fragment (délétion) ou recevoir un fragment provenant d'un autre chromosome (translocation) comme on l'observe dans la leucémie.

**Myélogramme** : -voir annexe 7-

**Nucléotide** : une nucléotide est constituée d'une base azoté (Adénine, Cytosine, Guanine ou Thymine dans l'ADN qui correspond a l'Uracile dans l'ARN), d'un acide phosphorique et d'un suc désoxyribose (dans l'ADN) ou d'un suc ribose (dans l'ARN). Ce qui différencie les nucléotides est donc leur base azoté, on peut alors distinguer quatre types désignés par les lettres A, T(ou U),G et C .

**Oncogénétique** : Branche de la génétique, récemment individualisée, qui se rapporte aux cancers

**Pathognomonique** : Signe particuliers d'une maladie spécifique

**Peroxydase** : enzyme à action oxydante

**Pétéchie** : Hémorragies cutanées caractérisées par de petites taches d'un rouge violacé dont les dimensions varient d'une tête d'épingle à une lentille.

**Poison du fuseau** : Ils agissent sur le fuseau cellulaire, provoquant des altérations du système microtubulaire en métaphase et donc bloquant la mitose(division cellulaire). Ils sont spécifiques de la phase M et sont dits "phase dépendants".

**Plaquettes** : -voir annexe 6-

**Pré-B** : précurseurs des lymphocytes B immatures.

**Protéine** : Indispensables à la vie de la cellule et de l'organisme tout entier, les protéines sont fabriquées par nos cellules à partir de l' ADN et grâce au code génétique . De celles qui constituent nos cheveux (la kératine) à celles qui nous défendent contre les microbes (les anticorps), les protéines ont des fonctions très variées.

**Purpura** : taches hémorragiques pourpres, non effaçables à la pression.

**Radiothérapie** : -voir annexe 5-

**Rétrovirus** : Ils doivent leur nom actuel de rétrovirus à la présence dans la particule virale d'une enzyme particulière, la transcriptase inverse, qui permet la transmission de l'information génétique de l'arn viral vers l'adn cellulaire, soit en sens rétrograde par rapport à la transmission habituelle, de l'adn vers l'arn. En fait le rétrovirus se colle à la cellule cible, il libère son ARN viral dans la cellule, cet ARN va migrer vers le noyau de la cellule puis va être transcrit en ADN correspondant dans le noyau de la cellule. Par la suite l'ARN messager de la cellule au lieu de "copier" l'information de l'ADN non viral de la cellule, copiera l'information de l'ADN viral issu de l'ARN viral, cela va alors modifier le fonctionnement de la cellule. Les premiers rétrovirus découverts devaient leur caractère cancérogène à la possession de gènes particuliers, appelés oncogènes : ils poussent les cellules qu'ils infectent à proliférer sans contrôle. Ensuite il a les rétrovirus qui ont un effet mutationnel lors de l'intégration dans les chromosomes et dérègle les proto-oncogènes. Enfin il a les rétrovirus qui au lieu de pousser les cellules à proliférer, les détruisent. Ils s'attaquent à certains globules blancs, les lymphocytes t, indispensables à la défense immunitaire de l'organisme. Ces virus ont joué un rôle décisif dans la compréhension des cancers en effet ils entraînent la formation de tumeurs la plupart du temps.

**Sang** : liquide circulant dans les artères et les veines de l'organisme.

**Splénomégalie** : Hypertrophie de la rate.

**Lyse tumorale (syndrome)** : entraîne des troubles métaboliques qui peuvent alors avoir comme effet :

précipitation de cristaux (urates, phosphates de calcium)  
insuffisance rénale aiguë  
néphrocalcinose  
lithiase urinaire  
troubles de la conduction, arrêt cardiaque

**Tachycardie** : accélération normale ou pathologique du rythme cardiaque au-delà de 90 à 100 battements par minute.

**Thrombopénie** : définie par une diminution du nombre de plaquettes dans le sang, la thrombopénie s'observe au cours de leucémies ainsi qu'après certaines chimiothérapies par des agents anticancéreux toxiques pour les cellules souches de la moelle osseuse. Elle expose aux hémorragies, peut être prévenue ou traitée par certains facteurs de croissance ou corrigée par des transfusions de plaquettes.

**Tissu** : ensemble de cellules

**Translocation** : échange de matériel génétique.

**Trombine** : Enzyme qui transforme le fibrinogène en fibrine et produit ainsi la coagulation sanguine.

**Tumeur** : Une tumeur correspond à une prolifération cellulaire qui peut être bénigne ou maligne et se présente sous divers aspects.

**Varice** : dilatation permanente d'une veine avec inflammation de ces parois.

## Annexe 1

## Les Anti-métabolites :

La mise en évidence d'une activité antimétabolite des antimétabolites a d'abord été pensée pour lutter contre les maladies parasitaires, puis cancéreuses et plus récemment virales (notamment le Sida). Ces médicaments anticancéreux cytotoxiques inhibent la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN), indispensables pour la croissance et la différenciation des cellules. Leur structure chimique est voisine de celle des composés naturels que les cellules utilisent pour synthétiser les bases azotées (purine, pyrimidine), précurseurs des acides nucléiques. Grâce à une différence minimale de structure, les antimétabolites bloquent le fonctionnement de certaines enzymes qui interviennent dans le métabolisme cellulaire. Les antimétabolites sont des produits de synthèse, élaborés à partir des métabolites cellulaires normaux, avec des modifications qui en font une 'fausse clé' bloquant la 'serrure' de l'activité cellulaire.

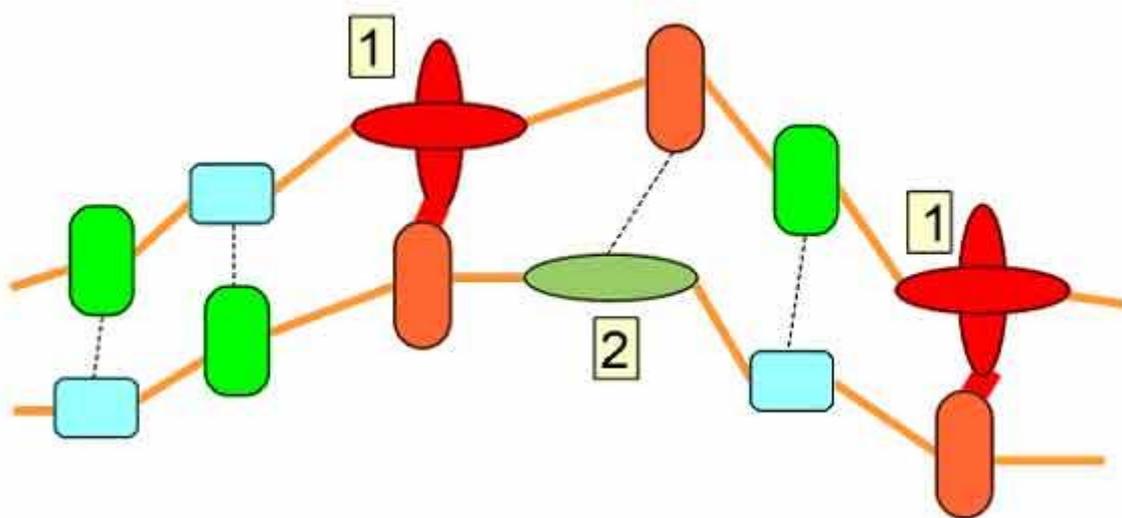


Schéma de l'action d'un anti-métabolite. L'anti-métabolite [1] prend la place de la base normale [2] dans la synthèse de l'ADN et empêche la multiplication cellulaire lors de l'étape suivante.

## Annexe 2

## Le code génétique :

C'est un système de correspondance qui permet à la cellule de fabriquer des protéines à partir de son ADN. Il "traduit" des "mots" de l'ADN, formés de 3 nucléotides, en acides aminés. Par exemple, AAT de l'ADN correspond à l'acide aminé "leucine". Le code génétique est universel : chez tous les êtres vivants, un même triplet de nucléotides correspond à un même acide aminé.

1ère base	2ème base				3ème base
	U	C	A	G	
U	UUU Phénylalanine	UCU Sérine	UAU Tyrosine	UGU Cystéine	U C A G
	UUC Leucine	UCC	UAC	UGC	
	UUA Leucine	UCA	UAA Arrêt	UGA Arrêt	
	UUG	UCG	UAG Arrêt	UGG Tryptophane	
C	CUU Leucine	CCU Proline	CAU Histidine	CGU Arginine	U C A G
	CUC	CCC	CAC	CGC	
	CUA	CCA	CAA Glutamine	CGA	
	CUG	CCG	CAG	CGG	
A	AUU Isoleucine	ACU Thréonine	AAU Asparagine	AGU Sérine	U C A G
	AUC	ACC	AAC	AGC	
	AUA	ACA	AAA Lysine	AGA Arginine	
	AUG Départ	ACG	AAG	AGG	
G	GUU Valine	GCU Alanine	GAU Acide aspartique	GGU Glycine	U C A G
	GUC	GCC	GAC	GGC	
	GUA	GCA	GAA Acide glutamique	GGA	
	GUG	GCG	GAG	GGG	

Correspondance entre codons de l'ARNm et acides aminés. Le codon AUG qui code pour la méthionine sert également de "signal de départ" à la synthèse des protéines. Trois codons (codons stop) servent de signal d'arrêt".

## Hématie :

### 1 PRÉSENTATION

Les hématies sont les cellules du sang renfermant l'hémoglobine elle sont responsables du transport de l'oxygène. Les hématies sont également appelées érythrocytes (du grec eruthros, « rouge », et kutos, « cellule ») ou globules rouges. Chez l'homme, on dénombre quelque 5 millions d'hématies par mm<sup>3</sup>.

### 2 MORPHOLOGIE

Ces globules rouges sont produits par la moelle osseuse. Les hématies sont les cellules sanguines les plus nombreuses. En forme de roues pleines marquées d'une dépression en leur centre, ils doivent leur couleur rouge à leur forte teneur en hémoglobine - jusqu'à 250 millions de molécules d'hémoglobine dans un seul globule rouge.

Les hématies ont la forme d'un disque biconcave, et mesurent de 7 à 8 micromètres ( $\mu\text{m}$ ) de diamètre. Cette forme discoïdale permet d'obtenir une surface maximale par rapport au volume, qui favorise la diffusion d'une grande quantité d'oxygène à travers la membrane et, de fait, sa fixation sur l'hémoglobine.



Hématies

Le cytosquelette des globules rouges est majoritairement constitué par une protéine fibreuse appelée spectrine. Le réseau de molécules de spectrine, qui adhère par des liaisons faibles à la face interne de la membrane, confère à la cellule une grande résistance, mais également une grande flexibilité. Cette dernière propriété permet aux hématies de se déformer pour passer dans les vaisseaux sanguins les plus fins (capillaires), dont certains mesurent à peine 3  $\mu\text{m}$  de diamètre.

Chez les mammifères, les hématies sont dépourvues de noyau cellulaire, caractéristique qui les rend très bien adaptées au transport de l'oxygène, en « libérant » de la place pour le stockage des molécules d'hémoglobine. Chez les oiseaux, en revanche, elles sont nucléées.

### 3 PHYSIOLOGIE

Chez l'homme, la durée de vie des hématies est d'environ 120 jours. Ce sont des cellules dites de la lignée érythroïde (ou lignée rouge), produites par la moelle osseuse, par un mécanisme de différenciation de cellules souches appelées érythroblastes (c'est l'érythropoïèse). Les érythroblastes évoluent en réticulocytes, qui contiennent encore toute la machinerie utilisée pour la biosynthèse des protéines. Les réticulocytes sont un peu plus grands que les cellules mûres. Ces dernières, alors appelées hématies, ont perdu leur noyau et ne fabriquent plus de protéines. Au terme de leur durée de vie, les hématies perdent de leur souplesse et s'immobilisent facilement. Elles sont alors phagocytées par les macrophages. Chaque jour, environ 1 p. 100 des globules rouges est ainsi remplacé par des cellules récemment formées dans la moelle osseuse.

La fonction principale du globule rouge est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus et le dioxyde de carbone vers les poumons, grâce à l'hémoglobine qu'il contient. Au cours de sa vie cellulaire, un globule rouge humain parcourt environ 500 000 km de circuit vasculaire.

#### 4 PATHOLOGIE

Certaines maladies des hématies sont caractérisées par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang circulant, qui s'accompagne souvent, mais pas systématiquement, d'une diminution du nombre de globules rouges. Ce sont les anémies. Dans l'anémie falciforme, une malformation des molécules d'hémoglobine conduit à une déformation des globules rouges, qui prennent une forme de faucille (caractéristique qui a donné son nom à la maladie). Plus fragiles et moins souple que les cellules saines, ils peuvent rester bloqués dans les capillaires sanguins, et provoquer l'arrêt de l'irrigation de la zone concernée.

D'autres pathologies affectent la membrane ou le cytosquelette des globules rouges. Ainsi, la sphérocytose (ou maladie de Minkowski-Chauffard) est due à la présence d'une protéine anormale dans la membrane des cellules. C'est une anémie dite hémolytique (les globules rouges, anormaux, sont détruits en grande quantité dans la rate). Dans le cas de l'elliptocytose, c'est la spectrine du cytosquelette qui est touchée ; les hématies ne sont plus discoïdes, mais ovales. Ces deux maladies, héréditaires, résultent de mutations génétiques.

L'exploration des propriétés, du contenu et de la morphologie des globules rouges est à la base du diagnostic de nombreuses anémies.

## LEUCOCYTES

Les leucocytes sont des cellules couramment appelée globule blanc. Elles forment avec les globules rouges et les plaquettes, les « éléments figurés » du sang. Le terme « leucocyte » vient du grec leukos, « blanc » et kutos, « cellule »,

Il existe trois catégories de leucocytes : les polynucléaires (lignée granuleuse), les lymphocytes (lignées lymphoïdes) et les monocytes, précurseurs des macrophages. La plupart des globules blancs appartiennent au système immunitaire et jouent un rôle fondamental dans les défenses de l'organisme. Les polynucléaires et les macrophages sont des phagocytes (cellules qui pratiquent la phagocytose).

Comme les autres cellules sanguines, les globules blancs naissent dans la moelle osseuse grâce à un processus complexe appelé hématopoïèse (production, différenciation - ou maturation - et mise en circulation des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes). Au cours de ce processus, une cellule souche de la moelle osseuse, dite pluripotente, donne naissance à chaque catégorie de cellules sanguines. Ce mécanisme passe par un certain nombre d'intermédiaires de plus en plus spécialisés, pour s'orienter définitivement vers une seule des trois lignées de globules blancs.

### TYPES DE LEUCOCYTES

#### 1 Les polynucléaires

Ces cellules sont caractérisées par la forme de leur noyau, qui présente plusieurs lobes et leur a valu leur nom. Elles sont également appelées granulocytes, en raison des « grains » visibles au microscope dans leur cytoplasme. Leur vie a une durée de quelques heures à une douzaine de jours.

Il faut environ 8 à 10 jours pour qu'une cellule souche de la moelle osseuse se transforme en polynucléaire fonctionnel déversé dans le sang circulant. La cellule souche donne naissance à une cellule appelée myéloblaste qui, par divisions et différenciations successives, aboutit au polynucléaire (les stades intermédiaires sont appelés promyélocyte, myélocyte et métamyélocyte).

On distingue trois types de polynucléaires, mis en évidence grâce à des techniques de coloration : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

##### a) Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux des globules blancs du sang. On en compte entre 1 et 7 milliards par litre de sang. Ils ont une forme plus ou moins ovale et leur cytoplasme contient des granules de coloration marron. Ils mesurent de 12 à 15 micromètres ( $\mu\text{m}$ ) dans leur plus grand diamètre.

##### b) Polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles se distinguent des précédents par des granulations plus grosses et de couleur orangée. Ils représentent de 3 à 4 p. 100 des globules blancs du sang. Après un bref passage dans le sang, ils vont coloniser certains tissus, où ils demeurent une à deux semaines avant leur destruction.

##### c) Polynucléaires basophiles

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux : ils ne représentent que 0,5 p. 100 des globules blancs. Ils sont caractérisés par des granulations de coloration violette qui contiennent de l'histamine, substance libérée au cours des réactions allergiques.

## 2- Les lymphocytes

Les lymphocytes représentent de 20 à 30 p. 100 de la totalité des globules blancs du sang, soit 1 à 4 milliards par litre. Leur durée de vie est extrêmement variable et dépend de leur fonction et de leur localisation après passage dans le sang.

Les cellules précurseurs des lymphocytes (lymphoblastes) donnent naissance aux divers lymphocytes, famille hétérogène de globules blancs impliqués dans les réponses immunitaires. Leur aspect morphologique après coloration permet de distinguer le petit lymphocyte de forme arrondie d'environ 10  $\mu\text{m}$  de diamètre, du grand lymphocyte de 12  $\mu\text{m}$  de diamètre, caractérisé par un cytoplasme plus abondant.

Le plasmocyte, cellule productrice d'anticorps issue du lymphocyte B, appartient à cette dernière catégorie et se distingue des autres par sa forme ovale et par un diamètre d'environ 16  $\mu\text{m}$ . La chromatine contenue dans son noyau est tassée à la périphérie et au centre dudit noyau.

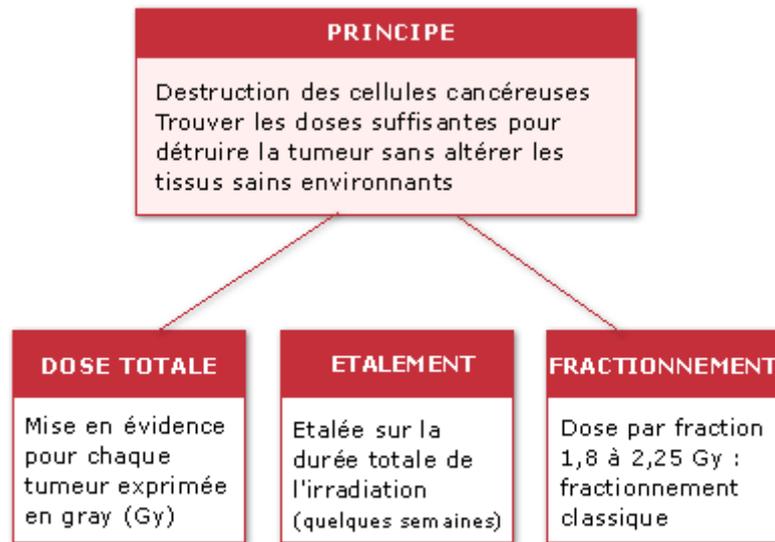
## 3- Les monocytes

Les précurseurs de la lignée monocyttaire dans la moelle osseuse sont les monoblastes, puis les promonocytes. Les monocytes qui en dérivent sont présents dans le sang et dans certains tissus et réalisent la phagocytose. Les monocytes sont les plus grandes des cellules du sang circulant ; elles sont rondes ou ovales et peuvent atteindre jusqu'à 40  $\mu\text{m}$  de diamètre. Leur nombre varie entre 0,2 milliard et 1 milliard par litre de sang. Leur durée de vie est extrêmement variable (de quelques jours à plusieurs mois). Après coloration, les monocytes montrent un cytoplasme gris bleuté contenant des vacuoles et de très fines granulations légèrement rouge-violacé.

## DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES PATHOLOGIES

Les anomalies des globules blancs sont diverses ; elles ne touchent généralement qu'un type de leucocytes, mais peuvent parfois affecter plusieurs lignées. Ces anomalies sont quantitatives et / ou qualitatives. Les méthodes diagnostiques sont le comptage global et la répartition par catégorie, grâce à un examen microscopique après coloration - c'est la formule sanguine. Dans un but d'aide au diagnostic, on peut également étudier les propriétés enzymatiques des globules blancs.

## La radiothérapie



La radiothérapie, contrairement à la chimiothérapie, est un traitement local pendant lequel des rayons sont délivrés sur une zone précise en préservant le plus possible les tissus sains. Mais ces derniers sont également lésés, provoquant alors des complications. Il faut donc trouver les doses suffisantes pour détruire la tumeur sans altérer les tissus sains environnants.

La radiothérapie peut être utilisée après la chirurgie, il s'agit alors d'une radiothérapie adjuvante destinée à prévenir la réapparition locale de la maladie. On peut également être amené à irradier d'autres régions si l'évolution de la maladie le nécessite. La radiothérapie peut être utilisée seule, en association ou après une chimiothérapie.

Les doses sont exprimées en gray (Gy) et correspondent à la quantité d'énergie délivrée par unité de masse de tissu.

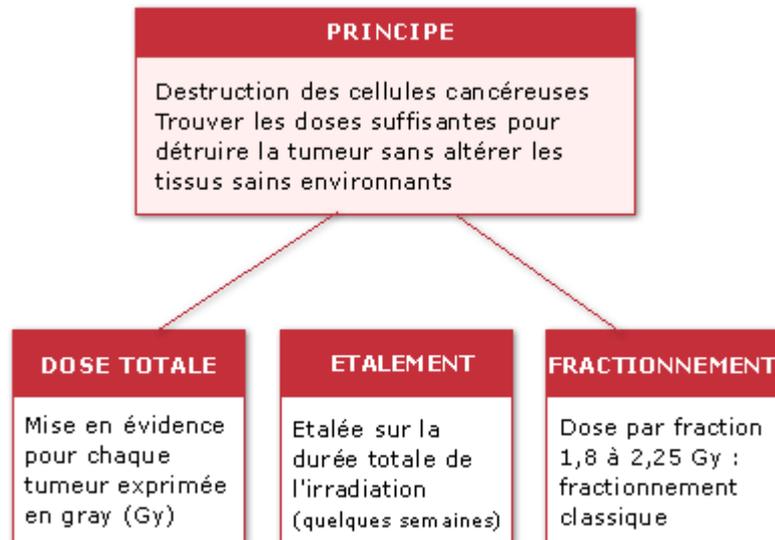
Pour chaque type de tumeur, il a été identifié une dose tumoricide et tolérable. L'action des rayons s'exerce à la fois sur les cellules tumorales et sur les cellules saines en altérant l'ADN et l'ARN. Les cellules saines ont une meilleure résistance et une meilleure capacité de récupération. Des normes strictes de radioprotection sont imposées.

-Le radiothérapeute est le médecin oncologue spécialisé en radiothérapie. Il est aidé par des manipulateurs (trices) qui vous recevront à chaque séance de radiothérapie.

-Le radiothérapeute va définir la dose de rayons à administrer sur le site de la tumeur défini comme «volume cible» et détermine les moyens de protection des autres organes de voisinage.

La dose totale doit être fractionnée en plusieurs séances (fractionnement classique : 1,8 à 2,25 Gy par jour et 9 à 10 Gy par semaine). Elle doit aussi être étalée sur quelques semaines qui correspondent à la durée totale de l'irradiation.

Différents types de rayonnement peuvent être utilisés et leur administration peut se faire par voie interne ou externe.



Le principe d'action de la radiothérapie externe

La radiothérapie est un traitement dit « loco-régional » parce qu'il agit directement sur la zone du cancer et sur sa proche périphérie notamment les premiers ganglions.

L'irradiation par voie externe (transcutanée) est le type de radiothérapie le plus utilisé.

## PLAQUETTES

Les plaquettes sont de petites cellules dépourvues de noyau. Elles sont impliquées dans le phénomène de la coagulation et forment, avec les globules rouges et blancs, les éléments figurés du sang. Les plaquettes sont également appelées thrombocytes, des mots grecs thrombos « caillot » et kutos « cellule ».

### MORPHOLOGIE ET ORIGINE DES PLAQUETTES

Également appelées trombocytes, les plaquettes sont les plus petits éléments cellulaires du sang. On en compte environ 250 000 par mm<sup>3</sup>.

Le diamètre des plaquettes est compris entre 2 et 5 micromètres (µm). Leur nombre oscille entre 150 et 400 milliards par litre de sang. Les plaquettes sont issues de la fragmentation du cytoplasme de grosses cellules sanguines appelées mégacaryocytes. Elles sont dépourvues de noyau, mais leur cytoplasme contient des granulations renfermant de nombreuses enzymes. Elles possèdent des canaux membranaires servant au transport de macromolécules, et de protéines contractiles. Leurs membranes comprennent également des glycoprotéines transmembranaires (traversant la membrane de part en part), récepteurs des molécules facteurs de la coagulation et de certaines protéines de la matrice extracellulaire, comme le collagène.

Les mégacaryocytes qui produisent les plaquettes dérivent de cellules précurseurs qui se multiplient et se différencient dans la moelle osseuse (les mégacaryoblastes). Le mégacaryocyte est une cellule géante de 80 µm de diamètre, dont le noyau est polylobé et dont le cytoplasme contient des granules. Un seul mégacaryocyte peut fournir de 1 000 à 3 000 plaquettes.

### FONCTIONS DES PLAQUETTES

La propriété principale des plaquettes est une fonction procoagulante. Au cours du processus de la coagulation, qui aboutit à la formation du caillot sanguin, les plaquettes sont activées dès le phénomène de constriction des vaisseaux endommagés. Elles libèrent alors le contenu de leurs granulations, comme la sérotonine. Le rôle de cette dernière est d'entretenir le phénomène de vasoconstriction qui, en diminuant le calibre des vaisseaux, réduit le saignement. Les plaquettes possèdent aussi la propriété de s'agréger entre elles et d'adhérer à la paroi des vaisseaux. En interagissant et en fusionnant par le biais de leurs membranes, elles peuvent se rétracter, concourant ainsi à isoler le caillot et à le rendre imperméable.

### PATHOLOGIE

L'étude des plaquettes comprend l'observation morphologique au microscope, le comptage et l'étude des propriétés coagulantes.

Une thrombopénie, ou diminution du nombre des plaquettes, est diagnostiquée lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 100 milliards par litre de sang. Les conséquences d'une thrombopénie sévère sont des hémorragies caractéristiques, les hémorragies cutanéomuqueuses. Les origines de ce déficit sont multiples : destruction des plaquettes par des auto-anticorps (purpura thrombopénique auto-immun), agglutination au cours du traitement par l'héparine, leucémies, destruction par des virus comme celui du sida ou des hépatites.

Les thrombopathies sont des anomalies qualitatives ou fonctionnelles touchant les plaquettes. Elles sont caractérisées par un temps de saignement allongé, et peuvent avoir des origines médicamenteuses, malignes ou génétiques. Certaines de ces anomalies sont qualifiées de thrombopathies constitutionnelles. C'est le cas, par exemple, de la maladie de Soulier, due à un déficit en une glycoprotéine transmembranaire récepteur d'un facteur de la coagulation (le facteur Von Willebrand). La maladie de Glanzmann est, elle aussi, la conséquence d'une anomalie d'un récepteur du même type ; elle se traduit par une absence d'agrégation des plaquettes.

## MYELOGRAMME

### Définition:

Le myélogramme est une étude cytologique de la moelle osseuse. L'examen se fait à partir de liquide médullaire prélevé par ponction. Il donne donc essentiellement des renseignements qualitatifs mais aussi des variations du nombre de cellules les unes par rapport aux autres. Par contre le myélogramme est plus imprécis pour quantifier de façon absolue les variations cellulaires.

### Réalisation du myélogramme:

Le myélogramme peut être effectué soit au niveau du sternum: sternogramme, soit au niveau de l'os iliaque: iliogramme. Le plus souvent, c'est la ponction sternale qui est utilisée. Le trocart utilisé pour le myélogramme s'appelle trocart de Mallarmé. Pour bien réussir cet examen, il est nécessaire d'avoir une technique parfaite et en particulier de prélever le moins possible de suc médullaire, les quantités importantes ramènent en effet beaucoup plus de cellules sanguines d'où un facteur de dilution gênant l'interprétation.

Le liquide prélevé par ponction est immédiatement étalé sur une lame de verre puis séché à l'air libre. Il sera ensuite coloré. La coloration utilisée en référence en France est là encore le May Grunwald Giemsa. Dans certains cas, on a recours à des techniques de cytochimie qui marquent de façon spécifique certains types cellulaires. Une réaction chimique très utilisée est la réaction de Perls qui permet de mettre en évidence la présence de fer dans les cellules.

### Interprétation du myélogramme :

Les résultats fournis sont essentiellement des pourcentages. Néanmoins, le biologiste peut avoir une petite idée de la richesse de la moelle osseuse. Ceci est exprimé habituellement en densité cellulaire cotée de 0 à 5 ou qualifié par des adjectifs (faible, moyenne, forte). Le myélogramme comporte l'étude des différentes lignées médullo-sanguines: - lignée érythroblastique qui donne naissance aux globules rouges et représente habituellement moins d'un tiers des cellules nucléées de la moelle osseuse. Les différents stades de maturation peuvent être différenciés : érythroblastes basophiles, polychromatophiles, acidophiles. Les anomalies morphologiques sont signalées : mégalo blastose, présence d'anomalies nucléaires ou d'inclusions cytoplasmiques type corps de Jolly.

- lignée granulocytaire  
Le biologiste indique le pourcentage de granulocytes médullaires : le plus souvent, les granulocytes occupent 50 % à 70 % des cellules de la moelle osseuse. Il est surtout important d'effectuer un décompte par stade de maturation: myéloblastes, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes. Des anomalies qualitatives peuvent être repérées : asynchronisme de maturation, excès de cellules jeunes, absence de grains, ...

- les autres cellules blanches sont quantitativement moins importantes : les lymphocytes représentent 5 à 20 % des cellules médullaires et les plasmocytes moins de 3%. Les monocytes sont rarement comptés et faiblement représentés chez le sujet normal.

Surtout le biologiste s'attachera à rechercher la présence de cellules blanches anormales : leucoblastes de leucémie aiguë, cellules lymphomateuses.

- lignée plaquettaire  
La lignée plaquettaire est quantitativement peu importante. Elle est très facilement reconnaissable sur le myélogramme. Le biologiste donne surtout une impression de la richesse en mégacaryocytes. Des anomalies morphologiques de la lignée mégacaryocytaire peuvent être décrites: dysthrombopoïèse, présence de micromégacaryocytes. L'étude du myélogramme doit aussi rechercher attentivement la présence de cellules métastatiques. Il est important que le myélogramme soit effectué de façon parfaite: une mauvaise technique rend le frottis ininterprétable ou peut même conduire à des erreurs diagnostiques graves.

### Les valeurs de référence ("valeurs normales") :

Cellules souches indifférenciées	< 2%
Lignée Granuleuse	50 à 70 %
<b>Neutrophiles</b>	
- Myéloblastes	<3%
- Promyélocytes	< 5%
- Myélocytes	5 à 20 %
- Métamyélocytes	5 à 20 %
- Polynucléaires	10 à 25 %
Eosinophiles et basophiles	< 4%
Lignée Erythroblastique	10 à 30 %
Proérythroblastes	0 à 2%
Erythroblastes basophiles	2 à 4 %
Erythroblastes polychromatophiles	4 à 8 %
Erythroblastes acidophiles	3 à 6 %
Lignée Mégacaryocytaire	Présents
<b>Mégacaryocytes</b>	
Eléments non myéloïdes	< 25 %
Lymphocytes	< 20 %
Plasmocytes	< 4 %
Monocytes et cellules histiocytaires	< 2 %

# L'empirisme L'étude pratique de la philosophie L'empirisme L'étude pratique de la philosophie

## Introduction :

Parmi les cancers qui menacent l'enfant en Algérie et qui décrivent une hausse incessante est la leucémie lymphoblastique aigüe. Cette maladie ou plutôt ce cancer qui rend la vie de l'enfant infernale et qui le pénètre dans un monde plein de douleur et de tristesse. Donc il faut lutter contre ce fantôme par sa prise en charge précoce et par la promotion de toutes les méthodes possibles afin de diagnostiquer précocement la maladie.

Sur le plan scientifique, elle se définit par :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce de différenciation ; elles représentent 75% des cas de leucémies de l'enfant. Environ 3 000 enfants aux États-Unis et 5 000 en Europe sont diagnostiqués chaque année avec une LAL. Le pic d'incidence survient entre 2 et 5 ans. Les formes cliniques vont de formes asymptomatiques à des formes aiguës avec hémorragies mettant en jeu le pronostic vital, infections ou épisodes de détresse respiratoire. Bien que les LAL affectent essentiellement la moelle osseuse et le sang périphérique, tous les organes ou tissus peuvent être infiltrés par les cellules anormales. Les signes les plus fréquents sont : lymphadénopathies, hépato-splénomégalie, fièvre, signes hémorragiques ou douleurs osseuses. La plupart des cas comportent des anomalies chromosomiques et génétiques, se produisant spontanément dans d'importants gènes de régulation d'une population de cellules lymphoïdes. La translocation la plus commune, t(12 ;21), semble de pronostic favorable. Les LAL sont biologiquement hétérogènes. Ainsi, les lymphoblastes leucémiques doivent être caractérisés par des critères morphologiques, immunologiques, cytogénétiques, biochimiques et de génétique moléculaire pour établir le diagnostic en excluant les autres causes d'insuffisance médullaire et pour classer les sous-types de LAL. Les signes biologiques associent de façon variable une hyperleucocytose liée à la circulation des lymphoblastes, une anémie et une thrombopénie. Le diagnostic porté sur le myélogramme montre une infiltration par des cellules leucémiques. Les protocoles internationaux

de chimiothérapie comportent 4 phases : induction de la rémission complète, prévention de l'atteinte neuro-méningée, consolidation de la rémission, traitement d'entretien. Il n'existe pas de consensus pour la prise en charge des rechutes, mais les cycles de chimiothérapie à haute dose et la transplantation de cellules souches sont de plus en plus utilisés. En 2006, la clofarabine a obtenu une AMM européenne comme médicament orphelin comme traitement de 2ème intention des enfants atteints d'ALL. Un nouvel inhibiteur de tyrosine-kinase, le dasatinib, s'est montré un traitement sûr et efficace pour les adultes atteints d'ALL avec chromosome de Philadelphie, résistants ou intolérants à l'imatinib ; des essais cliniques sont en cours chez les enfants. Le recours à une équipe pluridisciplinaire experte en oncologie pédiatrique est nécessaire pour stratifier les patients en fonction de leur niveau de risque et adapter le traitement. La survie de l'enfant de moins de 15 ans s'est considérablement améliorée : de moins de 10% au début des années 60 à environ 75% à la fin des années 90. Malheureusement, le pronostic demeure sombre dans les pays pauvres, où près de 80% des enfants vivent.

### **But :**

L'objectif de notre étude est de savoir l'incidence et la prévalence de la maladie ds notre pays et plus particulièrement tlemcen ainsi que de faire une comparaison de l'incidence de la maladie entre les différentes tranches d'âge, le sexe, le type de blastose et les protocoles utilisés.

## **MATERIEL et METHODES :**

- Nous avons répertorié de manière rétrospective à l'aide de l'archive des dossiers du service de pédiatrie ' établissement hospitalier spécialisé de Tlemcen ' les observations des enfants pour lesquels une leucémie aigue lymphoblastique a été diagnostiqué.
- L'étude des dossiers d'observation clinique et des examens complémentaires a permis de réunir des informations sur l'affection sous jacente, sur les modalités thérapeutiques, l'examen clinique, les données de laboratoire, le traitement et l'évolution.  
Les patients rapportés répondent à l'ensemble des critères suivants :
  - \_ le diagnostic et le type cytochimique du LAL
  - \_ les différents protocoles thérapeutiques utilisés et leurs complications
  - \_ l'évolution à court et à long terme
- Huit cas ont été identifiés selon ces critères, nous rapportons pour chacun les signes révélant ; les caractéristiques cliniques et biologiques de la leucémie, et l'évolution à court et à long terme.
- Il s'agit d'un travail rétrospectif portant sur les patients hospitaliers pour LAL au niveau du service de pédiatrie de l'EHS Tlemcen.
- Son objectif était d'étudier l'efficacité et les indications des différents protocoles thérapeutiques.
- Pour cela on a fait un recueil concernant les caractéristiques de chaque enfants et de sa LAL , sa réponse au traitement , la

survenue d'une éventuelle toxicité ,et l'évolution a court et a long terme ; puis on a fait leurs répartitions sur des tableaux pour les interpréter .

## Discussion et résultats :

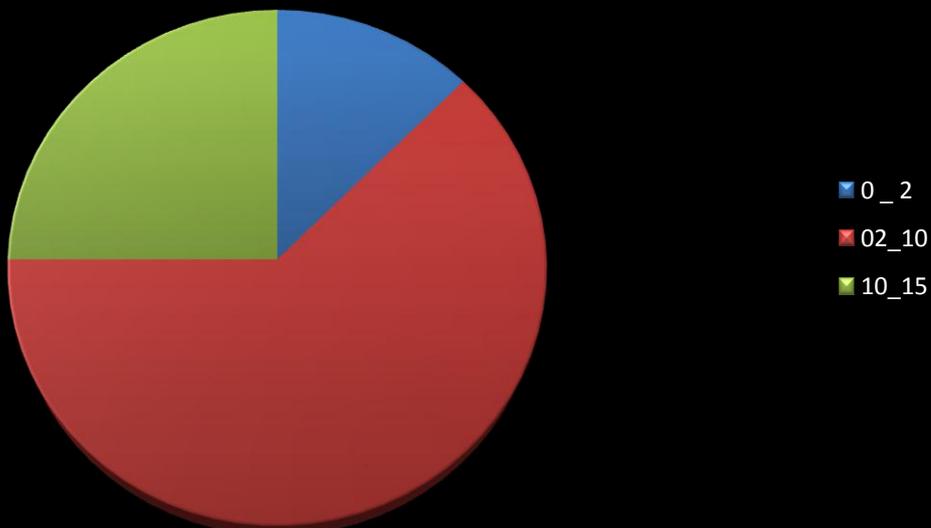
Entre janvier 2009 et décembre 2013 , 8 malades ont été inclus dans notre étude .

Dans ce qui suit ; nous allons rapporter les résultats sous forme de tableaux accompagnés de leur graphe respectifs selon :

- L'âge
- Le sexe
- Le type de blastose
- Le protocole
- Le devenir des malades
- Le cause de décès

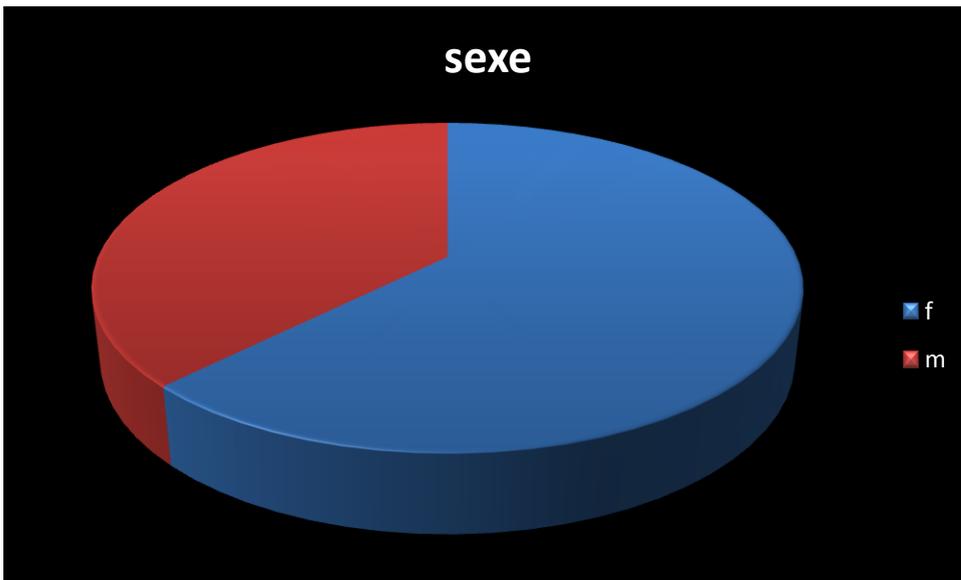
### Age

âge (ans)	0 _ 2	02-10	10 _15
nombre de cas	1	5	2



# Sexe

sexe	féminin	masculin
nombre de cas	5	3



## Type de blastose

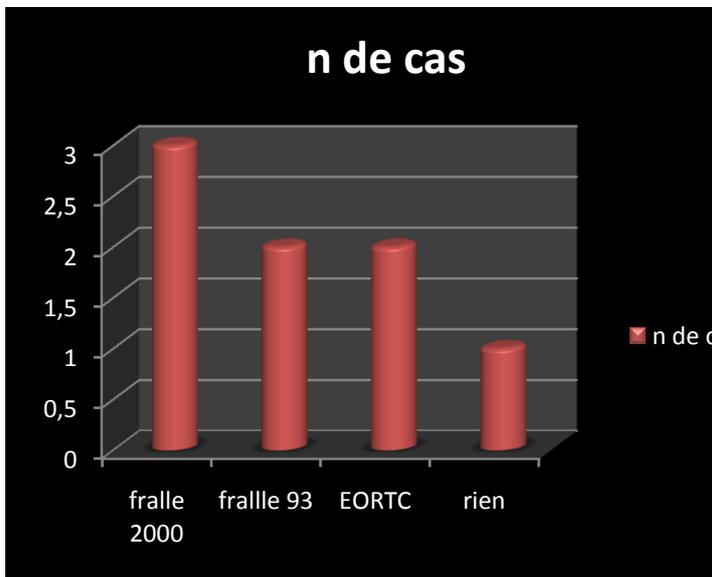
type de blastose	1	2	3
nombre de cas	7	1	0



# Traitement

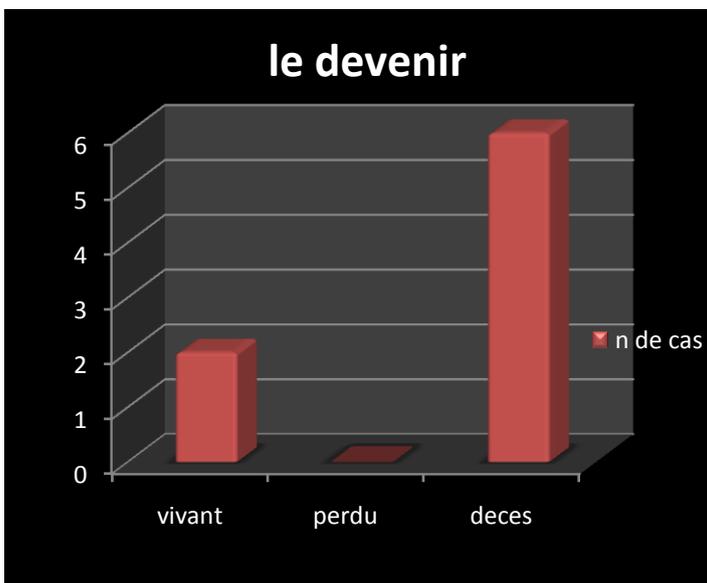
## Protocole utilisé

protocole	fralle 2000	fralle 93	EORTC	rien
n de cas	3	2	2	



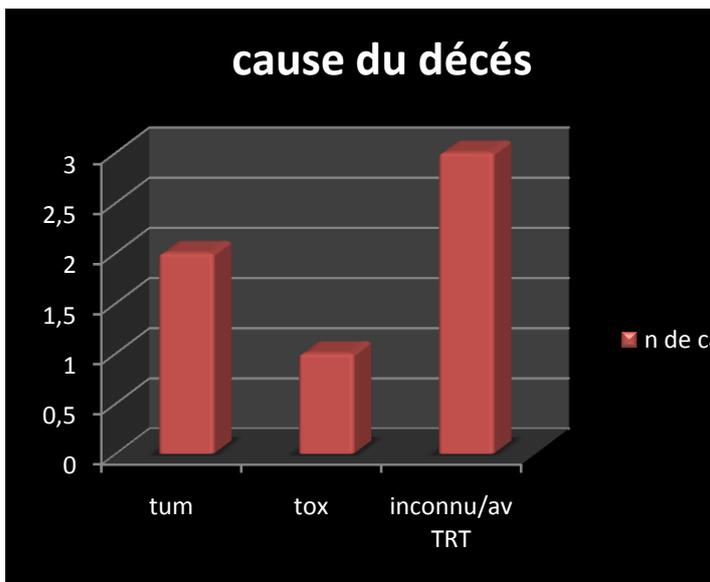
# Devenir

LE devenir	vivant	perdu	deces
n de cas	2	0	6



## Cause du décès

cause du décès	tum	tox	inconnu/av v TRT
n de cas	2	1	3



## 1/ présentation des résultats :

- Selon l'âge :  
L'âge moyen dans notre étude est de 7 ans avec un intervalle compris entre 2 et 15 ans .
- Selon le sexe :  
Le sexe ratio est de 0.6 (garçons :38 , filles : 62 ).

L'étude de la répartition des patients par tranche d'âge , montre un premier pic entre 2 et 10 ans et un deuxième pic moins important entre 10 et 15 ans dominé par le sexe féminin ; par ailleurs la fréquence diminue entre 0 et 2 ans .

- Selon le type de blastes :  
On remarque que le type e blaste 2 prédomine par rapport aux autres types.
- Selon le protocole thérapeutique :  
Le Frall2000 est le plus utilisé.
- Selon le devenir :  
Le taux de survie est de 25%  
Le taux de mortalité est de 75%.
- Selon la cause de décès :  
Les causes de décès sont liés à des étiologies inconnues.

A la lumière des résultats obtenus pour cette étude simple nous pouvons faire les remarques suivantes :

- L'âge moyen des patients est de 7 ans
- Un pic de fréquence est entre 2 - 10 ans ; on constate une diminution notable de nombre de malades entre 0 - 2 ans.
- Selon le sexe, notre étude a donné un sexe ratio : 0.6 et donc une prédominance féminine est observée.

- A noter aussi que le type 2 de blastes est le plus fréquemment rencontré.
- Cette étude participe à l'évaluation de l'efficacité et la tolérance des protocoles de la chimiothérapie de LLA ; par ailleurs on constate un taux de mortalité très élevé.
- Le décès recensé dans notre résultat étant du à la progression de la maladie , par contre on constate un décès par toxicité.

En raison de petit nombre des patients ; il n' a pas été possible d'évaluer l'influence de tout les protocoles thérapeutiques.

## **Conclusion :**

La leucémie lymphoïde Aigue des enfants reste une hémopathie mortelle dans notre pays, De grands efforts doivent être déployés notamment dans la construction des Infrastructures adéquates pour la prise en charge des patients cancéreux, des centres de greffe (aucun de nos patient n'a bénéficié de greffe), des programmes de réhabilitation ainsi qu'aux moyens de diagnostic et de thérapeutiques : cytométrie de flux, biologie moléculaire, cytophérèse, anticorps monoclonaux..... Qui conditionnent les chances de survie.

Le Pronostic de cette affection reste donc malheureusement réservé avec une survie à 5 ans de 50% 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 5ans estimée a 80% , d'où la nécessité de sonner l'alarme et d'agir rapidement pour sauver ces vies innocentes.