REPUBLIQUE DU BENIN
--*---**
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
---*---**
UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI
----*----**
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE DE COTONOU
-----*-----**
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE

Année : 2023 **N° 2690**

SURVIE DES ENFANTS SUIVIS POUR LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE DANS DEUX HOPITAUX UNIVERSITAIRES AU BENIN

THESE

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Faaïz Oloumidé Adéyèmi OTCHO

Né le 1er Juin 2000 à Cotonou (Bénin)

DIRECTEUR DE THESE

Dr Gilles Modeste A. BOGNON

MCA de Pédiatrie et d'oncologie pédiatrique

CO-DIRECTEURS DE THESE

Dr Tatiana BAGLO AGBODANDE

MA d'Hématologie-Biologie

Dr Bienvenu HOUSSOU

Hématologue clinicien

PRESIDENT DU JURY

Pr Patricia YEKPE AHOUANSOU

MEMBRES DU JURY

MCA Florence ALIHONOU

MCA Gilles BOGNON

MCA Simon AZONBAKIN

Année académique : 2022-2023

REPUBLIQUE DU BENIN

*****

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

****

N°1965 /2023/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/OSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LE DOYEN

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2023-2024 (version octobre 2023)

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr ADJIBABI Wassi	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi	Chirurgie Viscérale
3.	Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
4.	Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi	Biophysique, Médecine Nucléaire
5.	Dr FIOGBE Michel Armand	Chirurgie Pédiatrique
6.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
7.	Dr KPADONOU Toussaint Godonou	Médecine Physique et de Réadaptation
8.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette	Ophtalmologie
9.	Dr ZOUMENOU Eugène	Anesthésie-Réanimation
10.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
11.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
12.	Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
13.	Dr AFFOLABI Dissou	Bactériologie-Virologie
14.	Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules	Pédiatrie et Génétique Médicale
15.	Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix	Dermatologie- Vénérologie
16.	Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin	Physiologie
17.	Dr FIOSSI KPADONOU Emilie	Pédopsychiatrie
18.	Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A	Gynécologie-Obstétrique
19.	Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
20.	Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille	Parasitologie
21.	Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
22.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
23.	Dr ALAMOU Soulé	Ophtalmologie
24.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache	Pharmacologie Clinique
25.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
26.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
27.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
28.	Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin	Gynécologie Obstétrique
29.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique
30.	Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
31.	Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida	Imagerie Médicale
32.	Dr AGUEMON Badirou Din	Santé Publique
33.	Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
34.	Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA SANTÉ

35. Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
36. Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
37. Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
38. Dr LALYA Francis Honorat	Pédiatrie et Génétique Médicale
39. Dr VIGAN Jacques	Néphrologie
40. Dr CODJO Houétondji Léopold	Cardiologie
41. Dr YEMOA Loconon Y. Achille.	Chimie Analytique-Bromatologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr AVAKOUDJO François	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2. Dr LAWSON AFOUDA Sonia	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande	Parasitologie-Mycologie
4. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
5. Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
6. Dr BAGNAN TOSSA Léhila	Pédiatrie et Génétique Médicale
7. Dr GANFON M. Yowel Habib	Pharmacognosie
8. Dr KEREKOU Annelie Célestine.	Endocrinologie
9. Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
10. Dr WANVOEGBE Armand	Médecine Interne
11. Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
12. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê	Ophtalmologie
13. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys	Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
14. Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
15. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice	Dermatologie-Vénérologie
16. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba	Pédiatrie et Génétique Médicale
17. Dr ANAGONOU LARY Lucrèce	Pédopsychiatrie
18. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles	Chirurgie Générale
19. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
20. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale
21. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain	Pédiatrie et Génétique Médicale
22. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
23. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle	Dermatologie-Vénérologie
24. Dr GNANGNON Freddy Houehanou Rodrigue	Cancérologie Chirurgicale
25. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin	Urologie-Andrologie
26. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou	Chirurgie Général
27. Dr KLIKPO Tchédié Etdéchié Elvire	Psychiatrie Adulte

Université d'Abomey-Calavi • LE DOYEN • Faculté des Sciences de la Santé

OCTOBRE 2023

28. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi ..... Gastroentérologie et Hépathologie
29. Dr LAWANI Ismaïl..... Chirurgie Viscérale
30. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle ..... Médecine du Travail
31. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu..... Gynécologie-Obstétrique
32. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè..... Traumatologie-Orthopédie
33. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence..... Pédiatrie et Génétique Médicale
34. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo..... Santé Publique
35. Dr SEIDOU Falilatou ..... Anatomie et Cytologie Pathologique
36. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud..... Cardiologie
37. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique..... Gynécologie-Obstétrique
38. Dr WACHINOU Ablo Prudence..... Pneumo-Phtisiologie
39. Dr YEVI Dodji Magloire Inès..... Urologie Andrologie
40. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A..... Pédiatrie et Génétique Médicale

MAITRES ASSISTANTS

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry ..... Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold ..... Néphrologie
3. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou ..... Cardiologie
4. Dr AMOSSOU Labissi François..... Traumatologie-Orthopédie
5. Dr BADOU Agnès Oladun Sylvie..... Sociologie et Anthropologie sociale
6. Dr GNINKOUN Comlan Jules..... Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
7. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose..... Gynécologie-Obstétrique
8. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis..... Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
9. Dr ADJOBIMEY Mênonli..... Santé au Travail
10. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A..... Chirurgie Buccale
11. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban ..... Hématologie
12. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane..... Anesthésie-Réanimation
13. Dr AÏGBE Nestor..... Ophtalmologie
14. Dr DANGBEMEY Djima Patrice..... Gynécologie-Odstrétique
15. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis..... OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
16. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle ..... Cardiologie
17. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I. .... Anatomie
18. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle..... Nutrition
19. Dr AGBOKPONTO Janvier Engelbert..... Chimie Analytique

Université d'Abomey-Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

OCTOBRE 2023

20. Dr ASSANHOU Assogba Gabin	Pharmacie Galénique
21. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard	Psychiatrie
22. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana	Hématologie Biologie
23. Dr GOUKODADJA Oswald	Traumatologie Orthopédie
24. Dr SOSSA Jean	Urologie
25. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles	Biophysique
26. Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie

ASSISTANTS

1. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
2. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
4. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué	Pédiatrie
5. Dr DADJO Kinski Aumar	Traumatologie Orthopédie

ASSISTANTS EN POSITION PROBATOIRE

1. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin	Neurologie
2. Dr CHABI Yossounon	Pharmacie hospitalière
3. Dr DANSOU Eugénie	Médecine interne
4. Dr DJOSSOU Hontongnon Julien	Rhumatologie
5. Dr AYI MEGNANGLO Codjo Austher	Radiologie et Imagerie médicale
6. Dr DAHOUE Togbédji Richard	Orthopédie Dento-Faciale
7. Dr HOUNSOU Nounagnon René	Chirurgie générale
8. Dr KOGUI DOURO Akim	Urologie-Andrologie

ASSISTANTS DE RECHERCHE DE RANG DOCTORAL

1. Dr TOHON Gbèdolo Honesty	Toxicologie et Analyse du risque

OCTOBRE 2023

Le Doyen,



Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

Louanges

A Dieu !

Créateur et maître de l'univers

Le premier sans commencement et le dernier sans fin

L'unique sans associé

Merci de m'avoir protégé et pourvu de la force mentale nécessaire durant tout mon parcours

Ce travail est avant tout ton œuvre

Sans toi je n'y serais pas arrivé

A toi toutes les louanges et la gloire

Accorde-moi ta protection et guide-moi sur le droit chemin ; le chemin de ceux que tu combles de tes faveurs.

Amen !

Dédicaces

A mon pays le Bénin

Pour m'avoir soutenu dans ma formation en m'accordant une bourse d'étude et pour la qualité des enseignants.

A ma très chère mère Augustine AMEGNIKPO

Une infinité de remerciements ne saurait être à la hauteur de tout ce que tu as fait pour moi. Tu m'as porté avant le monde et tu me portes toujours. Certains disent que c'est normal, que c'est ça d'être une mère mais il me paraît aussi normal de te remercier. Brave femme, symbole d'amour de gentillesses et de sacrifice. Depuis mon jeune âge, tu as toujours voulu me voir médecin et tu as cru en moi. Ce travail est le tien. Puisse Dieu t'accorder de longs jours afin que je puisse te rendre plus fière.

Merci maman !

A mon cher père Kamarou Dine OTCHO

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les innombrables sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien-être. Devenir père n'est pas difficile, mais l'être l'est cependant. Tu as su nous donner le meilleur de toi tout en restant fort malgré tout. Merci pour l'amour, les conseils et encouragements dans les moments difficiles. Puisse Dieu t'accorder la santé et la longévité afin que tu jouisses des fruits de tes efforts.

Merci papa !

A mon frère Abdoul-Hayou Akanni OTCHO

Grand-frère, tu as le cœur le plus entier au monde. C'est une bénédiction divine que de t'avoir comme frère. Sans ta rigueur, je n'en serais pas là. Tu t'es battu afin que j'obtienne une bourse pour poursuivre mes études universitaires. Je te dédie ce travail et j'espère te rendre plus fier.

Eternelle reconnaissance !

- **A mes frères et sœurs Sajidath, Nanjman et Ansuim OTCHO**

Merci pour ce lien que nous entretenons et je prie Dieu qu'il soit de plus en plus fort. Ce travail est aussi le vôtre. Puisse Dieu vous garder et vous accompagner afin que vous puissiez pleinement exprimer vos potentiels.

- **A mon cousin Hanif ADEDIRAN**

Le meilleur cousin qui puisse exister. Tu es un exemple à suivre. Merci de toujours te rendre disponible, merci pour ton assistance. Tes conseils m'ont été très utile pour mon développement personnel et continue de l'être.

Gratitude infinie !

- **A mes tantes Blandine Béatrice ZOFOUN ainsi que Félicienne**

Malgré vos charges respectives, à aucun moment vous avez hésité à me porter assistance lorsque j'en avais besoin.

Infiniment merci !

- **A ma grande mère Brigitte AGBOTON**

Ma mémé adorée, merci pour tout mais surtout pour ton amour et tes prières.

- **A mes mamans Madjidath, Isbath, Sikirath et Marie**

Merci pour le soutien !

- **A Djamilath AYOTHI**

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut et tous les mots ne sauraient exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que j'éprouve à ton égard. C'est aussi tout simplement que je te dédie cette thèse. Le papillon ne voit pas la couleur de ses ailes mais nous, nous voyons à quel point elles sont magnifiques. Tu es une perle rare. Merci pour ta présence dans ma vie. J'espère que notre amour résistera à l'épreuve du temps.

Remerciements

- **Aux Drs Zita TAKOU et Aubin HOUNSOU, et à Mlle Andréda TAKOU**

C'est une chose vraiment difficile et presque impossible de rencontrer des gens dans la vie qui soient prêt à tout donner pour une amitié. Je ne pourrai jamais assez vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien et votre aide tout au long de ce parcours. Nous avons traversé des moments ensemble. Des épreuves c'est vrai mais surtout des moments de fous rires et des discussions sans fin. Il y a les amis, il y a la famille et il y a les amis qui deviennent la famille.

Merci pour votre amitié !

- **A mes amis et membres du « Pik club » : Hubert ALADE, Moïse ASSOHOUI, Faustin ATTY, Abel HOUNKPE, Manoël et Axel HOUNTONGBE, Fabrice KANFON, Marius LISSANON, Lionel TEDO et Freedom TOSSOUVI**

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

Belle carrière à tous !

- **A mes amis de la team APLAHOUE : Venance AHOUANSOU, Jourdin BEKOUTONA, Fabrice GBENOU et le Dr Gilles ZOUNTCHEGBE**

Que des talentueux ! Là où il y a la confiance, peu de mots sont nécessaires. Parti d'un simple groupe formé pour les stages de zone, il était peu probable que notre amitié dure aussi longtemps. Cette amitié n'a pas de limites. Alors nous n'avons pas fini d'être stupides, fous et extravagants. Belle carrière chers amis !

- **A Moïse ASSOHOUI**

C'est un bonheur de t'avoir comme ami. On peut rire de tout sans jamais se moquer et on peut se confier sans jamais se juger. On peut passer du temps sans jamais s'ennuyer. Entre nous les paroles sont inutiles, notre complicité étant évidente.

Belle carrière mon ami !

- **A mes amis Freedom TOSSOUVI, Rabane SAKE et Yasminath AMOUSSA**

Il est bien difficile de dire à quel moment précis est né notre amitié. C'est un peu comme remplir une coupe goutte à goutte : la dernière fait brusquement déborder le tout. Mes compagnons de voyage, vous m'avez aidé et vous continuez de m'aider à avancer sur le chemin d'une vie plus heureuse. Merci chers amis.

Belle carrière !

- **A mes amies, Dr Jennifer EMEKA et Faridath CHABI**

Les mots ne pourront pas exprimer l'amitié qui nous a uni. Vous êtes devenues des amies très chères. Je suis très heureux de vous connaître et notre amitié m'inspire beaucoup de gratitude. Que ce travail soit le témoignage de mon affection et mon amour.

Belle carrière !

- **Aux Docteurs ZOHOUN Alban, DEHOUMON Justin, OROU-GUIWA Charlotte, MASSI Romaric et MEHOU Josiane**

Merci pour tout le savoir que vous nous avez inculqué au cours de notre passage à la Clinique Universitaire des Maladies du Sang et également pour votre contribution à l'élaboration de ce travail. Recevez mes sincères remerciements.

- **A tout le personnel de la Clinique Universitaire des Maladies du Sang (CUMAS) et de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUD-OP**

Merci d'être des personnes faciles à vivre, merci de m'avoir permis de mener ma recherches dans votre unité et ce, dans de meilleures conditions.

- **A tous mes collègues du groupe de stage interné**

Vous avez rendu l'internat agréable à vivre. Ensemble nous avons traversé les moments de stress et d'incertitude. Merci pour les fous rires et votre soutien de tous les instants.

Belle carrière à nous !

- **A tous mes collègues de la 45ème promotion**

Belle carrière à nous !

- **Aux Dr Isaac HOUNGNIGBE, Dr Régis PADONOU et Humble KPANOU**

Je n'aurais pas pu finir ce travail sans votre précieux aide. Merci

- **A tous ceux que, de près ou de loin, mon succès** a toujours préoccupé, que Dieu vous bénisse.

Hommages

- **Au Maitre de Conférences Agrégé Gilles Modeste Alain BOGNON, notre maître et directeur de thèse**

Permettez-nous, professeur, d'exprimer nos profonds remerciements pour avoir accepté diriger ce travail riche d'intérêt et nous avoir guidé à chaque étape de sa réalisation avec patience et disponibilité. Votre œil critique nous a été très précieux pour structurer ce travail et pour améliorer sa qualité. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrons louer en vous votre amabilité et votre générosité. C'était un grand honneur et un immense plaisir de travailler sous votre direction pendant cette période. Vôtre accueil, vôtre sympathie et vôtre disponibilité malgré vos multiples charges professionnelles m'ont profondément touché. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.

Hommages respectueux !

- **Au Maître Assistant Tatiana BAGLO AGBODANDE, notre co-directrice de thèse**

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de co-diriger ce travail. Votre disponibilité, votre simplicité et votre amour du travail bien fait sont pour nous un sujet admiration. Que le seigneur vous comble de ses grâces et vous assiste dans tous vos projets. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Hommages respectueux !

Au Docteur Bienvenu HOUSSOU, notre co-directeur de thèse

Cher maître, vous êtes pour nous un modèle à suivre aussi bien dans le milieu professionnel que dans la vie sociale. En dépit de vos multiples occupations, vous avez fait montre d'une disponibilité sans pareil pour que ce travail soit réalisé. Vos exhortations et apports ont contribué à son amélioration. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Hommages respectueux !

A son Excellence, le Président de notre jury

En acceptant la présidence de notre jury de thèse, vous nous faites le plus grand honneur. Aucune œuvre humaine n'étant parfaite, vos précieux conseils, remarques et suggestions seront pris en compte dans le cadre de l'amélioration de ce travail. Veuillez agréer l'expression de notre profonde gratitude.

Hommages respectueux !

A nos maîtres, les honorables membres de notre jury

Nous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Merci pour l'intérêt porté à notre sujet de thèse. Vos apports et suggestions nous seront d'un précieux recours.

Hommages respectueux !

A tous les maîtres de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou

En reconnaissance de la qualité de votre enseignement et du sérieux que vous avez toujours mis dans notre formation. Puisse Dieu vous assister tout au long de ce noble choix de vie.

Hommages respectueux !

Liste des sigles et abréviations

ABL	**:**	Abelson murine leukemia
ADN	**:**	Acide désoxyribonucléique
ALAT	**:**	Alanine aminotransférase
ASAT	**:**	Aspartate aminotransférase
BALT	**:**	Bronchus associated lymphoid tissue
BCR	**:**	Breakpoint cluster gene
BFU-E	**:**	Burst-forming unit-erythroid
CBF	**:**	Core binding factor
CBP	**:**	Coactivateur d'un facteur de transcription
CD	**:**	Cluster de différentiation
CFU-E	**:**	Colony-forming unit-erythroid
CFU-G	**:**	Colony-forming unit-granulocyte
CFU-GEMM	**:**	Colony-forming unit-granulocyte -erythroid-monocyte-macrophage
CFU-M	**:**	Colony-forming Monocyte
CFU-Meg	**:**	Colony-forming megakaryocyte
CHU	**:**	Centre hospitalier et universitaire
CHUD-OP	**:**	Centre Hospitalier Universitaire Départemental de l'Ouémé-Plateau
CIVD	**:**	Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	**:**	Cytomégalovirus
CNHU-HKM	**:**	Centre National Hospitalier Universitaire Hubert KOUTOUKOU MAGA
CSH	**:**	Cellule souche hématopoïétique
CUMAS	**:**	Clinique Universitaire des Maladies du Sang
DOT1L	**:**	Histone H3 méthyltransférase
EBF	**:**	Early B-cell factor
EBV	**:**	Epstein-Barr virus

EPO	**:**	Erythropoïétine
ETS	**:**	E twenty-six
ETV6	**:**	ETS-like transcription factor 6
FAB	**:**	Franco-américano-britannique
FISH	**:**	Fluorescence in situ hybridization
FLT	**:**	Fms-like tyrosine kinase
FLT	**:**	Gène tyrosine kinase 3 du récepteur lié au Fms
FOXP3	**:**	Forhead box P3
GALT	**:**	Gastrointestinal-associated lymphoid tissue
GB	**:**	Globule blanc
G-CSF	**:**	Granulocyte colony-stimulating factor
GFAOP	**:**	Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
GGT	**:**	Gamma Glutamyl Transférase
GM-CSF	**:**	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GR	**:**	Globule Rouge
HOXA	**:**	Homeobox protein A
HTLV1	**:**	Human T-cell leukemia virus type 1
Ig	**:**	Immunoglobulin
IGH	**:**	Immunoglobulin heavy-chain
IIQ	**:**	Intervalle interquartile
IL	**:**	Interleukine
IRA	**:**	Insuffisance rénale aigüe
KL	**:**	Kit ligand
LA	**:**	Leucémie aigüe
LAL	**:**	Leucémie aigüe lymphoblastique
LB	**:**	Lymphocyte B
LDH	**:**	Lactate déshydrogénase
LEF	**:**	Lymphoid-enhancer binding factor

LNH	**:**	Lymphome non Hodgkinien
LT	**:**	Lymphocyte T
MALT	**:**	Mucosa-associated lymphoid tissue
M-CSF	**:**	Monocyte/Macrophage colony-stimulating factor
MEC	**:**	Milieu extra-cellulaire
MLL	**:**	Mixed-lineage leukemia
MYH	**:**	Myosine haevy chain
N/C	**:**	Rapport nucléo-cytoplasmique
NALT	**:**	Nasopharyns associated lymphoid tissue
NOS	**:**	Nitric oxide synthase
NOTCH1	**:**	Notch homologue 1
OLC	**:**	Organes lymphoïdes centraux
OLP	**:**	Organes lymphoïdes périphériques
PAL	**:**	Phosphatase Alcaline
PAX	**:**	Paired box gene
PNN	**:**	Polynucléaire neutrophile
RB	**:**	Retinoblastoma gene
RUNX1	**:**	Runt-related transcription factor 1
SCF	**:**	Stem cell factor
SDF	**:**	Stroma cell derived factor
SNC	**:**	Système nerveux central
TCA	**:**	Temps de céphaline activé
TCF	**:**	T-cell factor
TCR	**:**	T-cell receptor
TEL	**:**	Translocated ETS leukemia
TP	**:**	Taux de prothrombine
TPO	**:**	Thrombopoïétine
g/dl	**:**	Gramme par décilitre

G/l	**:**	Giga par litre
≥	**:**	Supérieure ou égal à
≤	**:**	Inférieur ou égal à
>	**:**	Supérieur à
<	**:**	Inférieur à
%	**:**	Pourcent

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau I : Quelques gènes mutés ou remaniés dans la LAL B 25
Tableau II : Classification franco-américano-britannique 1976..... 34
Tableau III : Facteurs pronostiques de la LAL 37
Tableau IV : Répartition des enfants selon le lieu de résidence 55
Tableau V : Répartition des enfants selon les groupes socio-linguistiques 56
Tableau VI : Répartition des enfants selon la profession des parents 56
Tableau VII : Répartition des enfants selon le niveau d'instruction des parents 57
Tableau VIII : Répartition des enfants selon le délai de consultation..... 58
Tableau IX : Répartition des enfants selon le motif de consultation..... 58
Tableau X : Répartition des enfants selon l'interprétation des rapports anthropométriques 59
Tableau XI : Répartition des enfants selon les signes physiques 60
Tableau XII : Répartition des enfants selon les données de l'hémogramme .. 61
Tableau XIII : Répartition des enfants selon les résultats du caryotype médullaire 63
Tableau XIV : Répartition des enfants selon les résultats des transaminases . 65
Tableau XV : Répartition des enfants selon les tests sérologiques..... 66
Tableau XVI : Répartition des enfants ayant reçu la chimiothérapie suivant les phases de la chimiothérapie 67
Tableau XVII : Répartition des enfants selon les causes du décès 68
Tableau XVIII : Association entre l'âge et la rémission..... 70
Tableau XIX : Association entre le sexe et la rémission 71
Tableau XX : Association entre l'état nutritionnel et la rémission 71
Tableau XXI : Association entre la splénomégalie et la rémission 71
Tableau XXII : Association entre adénopathie et rémission 72
Tableau XXIII : Association entre le nombre de blancs et la rémission..... 72

Tableau XXIV : Association entre pancytopénie et rémission..... 73

Tableau XXV : Association entre la lyse tumorale et la rémission 73

Tableau XXVI : Association entre l'immunophénotypage et la rémission 73

Liste des figures

Figure 1 : Le niche médullaire et la niche hématopoïétique 8

Figure 2 : Cascade hématopoïétique 16

Figure 3 : Diagramme de flux 53

Figure 4 : Répartition des enfants selon les tranches d'âge 54

Figure 5 : Courbe de survie globale 69

Figure 6 : Courbe de survie sans évènements 70

Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou a arrêté que les opinions émises dans cette thèse n'engagent que son auteur

Sommaire

Louanges i
Dédicaces iii
Remerciements vi
Hommages x
Liste des sigles et abréviations xiii
Liste des tableaux et figures xviii
Introduction 1
1. Généralités 5
2. Cadre et méthode d'étude 41
3. Résultats 52
4. Discussion 74
Conclusion et suggestions 83
Références 87
Annexes ..... A
Table des matières ..... M

Introduction

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est l'hémopathie maligne la plus courante chez les enfants, représentant environ 25 % de tous les cancers infantiles **[1]** . L'incidence annuelle des leucémies aigues lymphoblastiques dans plusieurs pays est près de 30 à 40 cas par million d'enfants de moins de 18 ans **[2]**. Aux États-Unis, chaque année 2000 à 2500 nouveaux cas de LAL chez l'enfant sont diagnostiqués **[2]**. Le taux d'incidence annuelle des LAL infantiles était de 34 par million d'enfants de moins de 15ans soit 3,4 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans avec une incidence plus élevée chez les américains d'origine européenne que chez les afro-américains **[3]**. En France, les données du registre national des leucémies de l'enfant donnent un taux d'incidence annuelle des LAL de 3,57 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans **[4]**. Ceci montre une grande homogénéité dans ces deux pays. La chine et l'inde affichent des taux d'incidence plus faibles inférieurs à 2 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (1,95 pour la chine et 1,7 pour l'inde) ; les taux les plus élevés sont retrouvés en Allemand et en Finlande, respectivement 5,25 et 4,87 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (GLOBOCAN 2012) **[5]**. Une étude publiée en 2022 dans la revue scientifique Clinical Epidemiology and Global Health, a révélé qu'au Liban, sur 12 ans (2005 à 2017), soixante-quinze (75) enfants âgés de 0 à 18 ans ont été nouvellement diagnostiqués avec une LAL **[1]**. Une comparaison directe de ces taux d'incidence est impossible en raison de l'utilisation de différents seuils d'âge.

L'incidence réelle de la LAL infantile est difficile à estimer en Afrique en raison du manque de statistiques hospitalières et de registres nationaux du cancer dans la plupart des pays mais une étude publiée en 2012 rapporte qu'elle est plus fréquente en Afrique du nord qu'en Afrique subsaharienne **[6]**. Ainsi d'après des études hospitalières, en Lybie (1997-2003) et au Maroc (Casablanca, 2004-2007) respectivement 37 enfants de moins de 15 ans **[7]** et environ 163 enfants âgés de 2 à 18 ans sont atteints de LAL **[8]** mais au Congo Brazzaville (1998-2009) et au Bénin (2006-2015), respectivement 18 enfants âgés de moins de 15 ans **[9]** et 23

enfants également âgés de moins de 15 ans **[10]** en sont atteints. La prédominance masculine est retrouvée partout.

La leucémie aiguë est une maladie clonale progressive de cause inconnue, provoquée par des mutations **[11]**. Plusieurs facteurs génétiques sont associés à un risque accru de LAL et la plupart des patients ne présentent aucuns facteurs héréditaires reconnus. Peu de facteurs de risque environnementaux sont associés à la LAL chez les enfants. Des taux accrus de la maladie ont été liés à l'exposition aux radiations et à certains produits chimiques, mais ces associations n'expliquent qu'une très petite minorité de cas **[12]**. Les caractéristiques cliniques prennent principalement en compte le syndrome d'insuffisance médullaire et/ou le syndrome tumoral mais le diagnostic de référence de la LAL intègre aussi bien les caractéristiques cliniques que l'étude morphologique et cytochimique des cellules, l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire **[13]**.

Depuis plusieurs décennies, le traitement de la LAL comprend en général une polychimiothérapie associée ou non à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ; le recours à la radiothérapie ou la thérapie ciblée ayant des indications précises. Ces progrès ont augmenté le taux de survie de LAL dans la plupart des régions du monde. Dans les pays à revenu élevé, le taux de survie global à cinq (05) ans est passé de moins de 10 % dans les années 1960 à près de 90 % aujourd'hui (93,5% aux États-Unis, 90% en France, 89 % le Japon) **[4,14,15]**. Il existe peu de données sur le taux de survie des enfants atteints de LAL en Afrique mais une étude publiée en 2011 au Mali a signalé un taux de survie à cinq ans de l'ordre de 66,7% **[16]**.

Avant 2019, au Bénin, la prise en charge de la LAL était limitée en raison du manque de moyens et de ressources spécialisées pour le diagnostic et le traitement de cette maladie. Les patients atteints de LAL étaient souvent envoyés dans des hôpitaux étrangers pour leur prise en charge, ce qui était couteux et

inaccessible pour de nombreuses personnes. Dans ce contexte, il n'existait pas de données épidémiologiques précises sur l'incidence de la LAL ainsi que la mortalité liée à celle-ci. Cependant, depuis 2019, il y a eu des avancées significatives dans la prise en charge de la LAL, notamment grâce à la collaboration entre les services de prise en charge et certains partenaires tels que le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) et la Fondation Claudine Talon. Des équipements médicaux et médicaments ont été fournis, améliorant ainsi la prise en charge de la LAL. Notre étude se propose donc d'étudier la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants dans deux hôpitaux universitaires au Bénin : le Centre National Hospitalier Universitaire Hubert KOUTOUKOU MAGA (CNHU-HKM) de Cotonou et le Centre Hospitalier Universitaire et Départemental OUEME-PLATEAU (CHUD-OP) de Porto-Novo.

L'objectif principal de cette étude est de :

Evaluer la survie des enfants atteints de LAL et suivis dans l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUD-OP et à la Clinique Universitaire des Maladies du Sang (CUMAS) du CNHU-HKM au Bénin.

Plus spécifiquement, il s'agissait de :

- Déterminer l'incidence de la LAL chez les enfants atteints ;
- Décrire le profil clinique et paraclinique des enfants atteints ;
- Identifier les facteurs associés à la survenue de la LAL chez les enfants atteints ;
- Déterminer le taux de survie des enfants atteints de LAL et les facteurs associés y sont associés.

1. Généralités

1.1 Définition

- **Les leucémies aiguës** (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de cellules hématopoïétiques immatures bloquées à un stade précoce de leur différenciation : les blastes **[17]**.
- **La leucémie aiguë lymphoblastiques** (LAL) est une prolifération maligne du tissu hématopoïétique caractérisée par une expansion clonale dans la moelle osseuse de cellules immatures de la lignée lymphoïde **[18]**.
- **Un enfant** est tout être humain âgé de 0 à 18 ans révolus. On distingue certains groupes selon l'âge :
    - Nouveau-né : de la naissance au 28^{e} jour ;
    - Nourrisson : de 1 mois à 2 ans ;
    - Petite enfance (ou enfant d'âge préscolaire) : de 2 à 5 ans ;
    - Grande enfance (ou enfant d'âge scolaire) : de 5 à 12 ans ;
    - Adolescent : de 12 à 18 ans **[19,20]**.

1.2 Rappels anatomophysiologiques et histologiques

1.2.1 Organes hématopoïétiques

Les organes hématopoïétiques sont des organes capables d'hématopoïèse. L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent la production et renouvellement régulés et continus des cellules sanguines matures. On distingue les organes lymphoïdes centraux (OLC) ou primaires et les organes lymphoïdes périphériques (OLP) ou secondaires.

1.2.1.1 Organes Lymphoïdes Centraux

1.2.1.1.1 Moelle osseuse

Localisation

Elle va être localisée différemment suivant qu'on parle du fœtus, d'un nouveau-né, d'un jeune ou d'un adulte. Chez le fœtus et le nouveau-né, elle est située à

l'intérieur de toutes les cavités osseuses. Chez le jeune, on la trouve dans les logettes de l'os spongieux de certaines épiphyses, dans les vertèbres, les côtes, les os plats (sternum, os iliaque) et le crâne. Progressivement, au cours de l'enfance, la moelle osseuse des os longs est remplacé par du tissu adipeux, avec pour conséquence chez l'adulte une localisation des trois quarts de la moelle osseuse hématopoïétique dans les os plats (bassin, sternum) et les vertèbres **[21]**.

Histologie

La moelle osseuse hématopoïétique fonctionne dans un espace contraint (cadre osseux), non extensible et très richement vascularisé. L'examen au microscope d'une biopsie ostéomédullaire met en évidence les travées osseuses, des espaces adipeux et des amas de cellules hématopoïétiques entourant des sinus vasculaires. Les cellules hématopoïétiques établissent des relations étroites avec le micro-environnement médullaire, plus particulièrement avec la matrice protéique extracellulaire (fibronectine, laminine, collagènes, etc.) et les cellules stromales, avec lesquelles elles interagissent via des molécules d'adhérence. Les cellules les plus immatures sont fixées aux cellules stromales au sein de niches hématopoïétiques, et leur maturation/différenciation favorise la libération dans le flux sanguin des cellules différenciées via la modification de l'expression des facteurs d'ancrage au micro-environnement **[17]**.

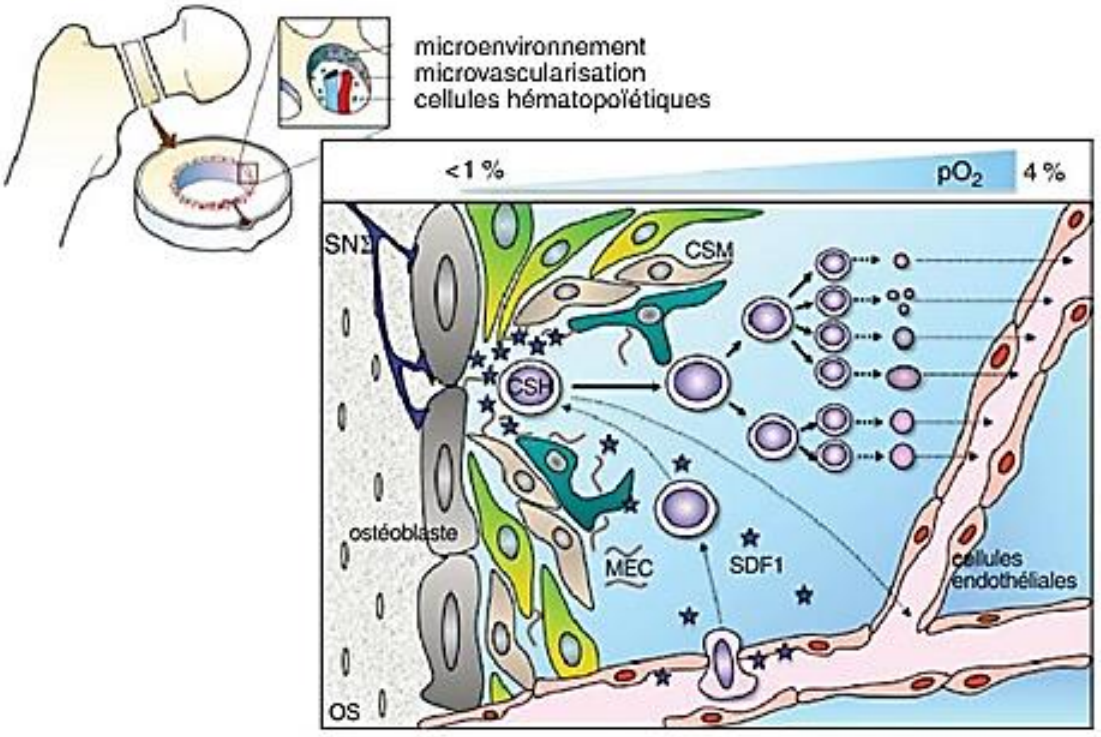


Figure 1 : Le niche médullaire et la niche hématopoïétique [17]

Rôle

L'activité hématopoïétique est rôle principal de la moelle (érythropoïèse, granulopoïèse, mégacaryopoïèse). Elle joue également un rôle immunitaire en étant siège de la différenciation et de la maturation des lymphocytes B (LB) aptes à coloniser les organes lymphoïdes périphériques **[21]**.

1.2.1.1.2 Thymus

Localisation

Le thymus est situé à la partie supérieure du médiastin (base du cou). C'est une masse blanchâtre, volumineuse surtout chez l'enfant. Apparu dès la 6e semaine chez l'embryon, il diminue progressivement après la naissance, involue à partir de la puberté **[21]**.

Histologie

Organe lympho-épithélial, il est constitué de deux lobes allongés et parallèles reliés par du tissu conjonctif qui constitue la capsule de ces deux lobes. Chaque

lobe thymique est divisé en lobules par des travées conjonctives, mais restent cependant en continuité les uns avec les autres. Chaque lobule est constitué d'une partie périphérique riche en thymocytes immatures appelée zone corticale ou cortex et d'une zone centrale appelée zone médullaire ou médulla dans laquelle les thymocytes sont des lymphocytes T (LT) matures. L'irrigation est assurée par des vaisseaux provenant des artères thoraciques. Ces cellules quittent ensuite le thymus par voie sanguine pour migrer vers les organes lymphoïdes périphériques **[21]**.

Rôle : Il est responsable de la maturation des LT grâce aux hormones thymiques secrétées par les cellules épithéliales **[21]**.

1.2.1.2 Organes Lymphoïdes Périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques comprennent les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales, le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (mucosa-associated lymphoid tissue : MALT) et le système lymphoïde cutané. Ils sont reliés entre eux par la circulation sanguine et la circulation lymphatique. Ce sont les organes dans lesquels se déroulent les réponses immunitaires. Les OLP ont en commun le fait d'héberger aussi bien les LB que les LT qui se sont différenciés dans les OLC.

1.2.1.2.1 Ganglions lymphatiques

Ce sont de petits organes qui se disposent en amas ou en chaînes aux sites de convergence des vaisseaux lymphatiques drainant une région anatomique des structures réniformes situées sur tout le trajet des vaisseaux lymphatique périphériques. Ils peuvent-être superficiels ou profonds On les retrouve par exemple dans le cou, les aisselles, les creux inguinaux et la région para-aortique **[21]**. Il existe sous la capsule ganglionnaire un sinus dans la continuité des lymphatiques afférents. Sous le sinus le parenchyme ganglionnaire comprend successivement, de l'extérieur vers le centre :

- une zone corticale externe comprenant les follicules lymphoïdes (lymphocytes B) ;
- une zone para corticale (cortex profond ou para cortex) avec les lymphocytes T et les cellules dendritiques ;
- une zone médullaire pauvre en cellules **[17]**.

Il existe deux types de follicules lymphoïdes :

- les follicules primaires (non stimulés) : lymphocytes B au repos et cellules dendritiques;
- les follicules secondaires (après stimulation antigénique), qui comprennent trois zones, de la périphérie vers le centre :
    - le manteau, reste du follicule primaire ;
    - le centre germinatif, avec :
        - une zone sombre centroblastique (grandes cellules à noyau non clivé), siège de la prolifération lymphoïde et de la commutation isotypique ;
        - une zone claire centrocytique (petites cellules à noyau clivé), siège de la sélection des lymphocytes par l'antigène, puis de leur différenciation en lymphocytes B mémoire et en plasmocytes **[17]**.

Leur rôle est d'assurer la filtration ainsi que l'épuration de la lymphe. Ils interviennent également dans la réponse immunitaire en facilitant la prolifération des lymphocytes activés **[21]**.

1.2.1.2.2 Rate

De forme ovale, la rate est un organe hématopoïétique jusqu'au 9^{e} mois de la vie intra-utérine. Elle est située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen derrière l'estomac. C'est un filtre volumineux interposé sur les trajets des vaisseaux sanguins. Elle est entourée d'une capsule conjonctive qui présente un

hile par où pénètrent les vaisseaux et les nerfs. C'est le plus gros des organes lymphatiques. Normalement la rate n'est pas palpable. Le parenchyme splénique est divisé en 3 parties :

- la pulpe rouge occupant la plus grande partie de l'organe, constituée de sinus sanguins et de cordons cellulaires appelés cordon de BILLROTH, formés de nombreux macrophages, plasmocytes, lymphocytes T et B, de globules rouge et globules blanc ;
- la zone marginale, intermédiaire entre la pulpe rouge et la pulpe blanche, plus riche en LT et LB que la pulpe rouge ;
- la pulpe blanche péri-artériolaire, constituée de manchons lymphoïdes (lymphocytes T) et de follicules lymphoïdes à leur périphérie **[17]**.

1.2.1.2.3 Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Ce système assure la protection de plus de 400 m² de muqueuse (respiratoire, digestive, urogénitale, oculaire…). Il comporte du tissu lymphoïde diffus (qui infiltre toutes les muqueuses) et des structures individualisées (plaque de Peyer, appendice, amygdales). Ce sont des formations lymphoïdes non encapsulées. On peut individualiser différents systèmes :

- NALT (Nasopharyns Associated Lymphoid Tissue) au niveau du nasopharynx ;
- BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue) au niveau des voies aériennes supérieures où se trouvent les amygdales et les végétations adénoïdiennes dans lesquelles de nombreux follicules lymphoïdes participent à la surveillance immunitaire contre les infections bactériennes et virales ;
- GALT (Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue) au niveau du tube digestif **[21]**.

1.2.2 Hématopoïèse

L'hématopoïèse, processus physiologique, est l'ensemble des mécanismes qui assurent la genèse, le développement, la maturation et le remplacement continu et régulé des cellules sanguines **[17]**. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux différentes agressions extérieures de l'organisme (infections, hémorragies...). C'est un système hiérarchique avec à son sommet la cellule souche hématopoïétique (CSH) qui engendre successivement les progéniteurs puis les précurseurs et enfin les cellules matures.

1.2.2.1 Lieux de l'hématopoïèse

Les cellules sanguines sont produites dans l'aorte-gonades-mésonéphros et le sac vitellin (origine mésodermique). Entre le 2^{e} et le 7^{e} mois de la vie, le foie et la rate prennent la relève. La production médullaire commence à partir du 4^{e} mois de vie fœtale et ce n'est que dans les deux derniers mois de la vie intra-utérine que la moelle osseuse devient le site prédominant de l'hématopoïèse. Après la naissance, la moelle osseuse est le site exclusif de production de cellules sanguines **[21]**.

1.2.2.2 Compartiments de l'hématopoïèse

La cascade hématopoïétique peut schématiquement définir quatre (04) compartiments cellulaires : les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les progéniteurs, les précurseurs et les cellules différenciées.

- **Les cellules souches hématopoïétiques (CSH)**

Cellules souches hématopoïétiques (CSH) assurent deux fonctions : l'autorenouvellement et la production de cellules différenciées. Au cours de l'embryogenèse, l'autorenouvellement prédominant est dit d'expansion, avec une division cellulaire symétrique (une cellule souche produit deux cellules souches) permettant l'amplification du pool de cellules souches. Après la naissance, l'autorenouvellement est dit de maintien, avec une division cellulaire asymétrique

produisant une cellule souche et un progéniteur qui s'engagera dans la différenciation cellulaire. Ils correspondent à une sous-population très minoritaire de cellules immatures multipotentes capables de reconstituer à long terme une hématopoïèse complète après myéloablation. Les cellules souches au sein des niches hématopoïétiques ne font que très peu de mitoses et sont très majoritairement dans un état de quiescence, permettant en cela de les protéger des effets délétères des traitements antimitotiques (chimiothérapies) utilisés à doses conventionnelles. Les CSH présentent deux caractéristiques importantes mises à profit en thérapie cellulaire (greffe) : elles résistent à la congélation et elles sont capables de migrer dans la circulation sanguine, ce qui permet de les collecter par cytaphérèse dans des voies veineuses périphériques **[17].**

- **Les progéniteurs**

Ce sont des cellules capables de se proliférer sans s'auto-renouveler et de se différencier, elles sont habituellement déterminées et déjà engagées vers une seule lignée cellulaire. Elles ont la particularité de subir de nombreuses divisions entre la cellule souche qui leur a donné naissance et les cellules différenciées, et de subir une différenciation progressive. Les progéniteurs ne sont pas identifiables morphologiquement et leur quantification nécessite des techniques spécialisées de culture cellulaire. Leurs noms (par exemple, BFU-E, ou burstforming unit-erythroid) correspondent aux caractéristiques morphologiques des colonies obtenues in vitro à partir de ces progéniteurs alors dits « clonogéniques » (capables de former des colonies). Ainsi dans la lignée érythroïde, la colonie issue d'une BFU-E est formée de plusieurs amas cellulaires rougeâtres « éclatés » d'érythroblastes. Dans chaque lignée, les progéniteurs les plus matures (CFU-E, CFU-G, CFU-M, CFU-Meg, etc.) se différencient en précurseurs **[21]**.

- **Les précurseurs**

Leurs caractéristiques morphologiques permettent leur identification dans la moelle comme dans le sang. Leurs noms correspondent aux caractéristiques

morphologiques des cellules elles-mêmes et sont terminés par le suffixe « -blaste » (par exemple érythroblastes dans la lignée érythroïde), témoignant de leur caractère jeune ou immature morphologiquement. Ils correspondent à des cellules en cours de maturation avant leur passage dans la circulation sanguine **[17].** Au terme de leur différenciation, les précurseurs deviennent des cellules matures spécialisées qui quittent le compartiment médullaire et rejoignent la circulation sanguine.

- **Les cellules différenciées** : Ce sont les cellules matures.

1.2.2.3 Régulation de l'hématopoïèse

La production médullaire est très finement régulée pour permettre une adaptation de chaque lignée en fonction de ses besoins propres. Cette régulation très complexe fait intervenir principalement des facteurs cellulaires (interactions avec les cellules stromales) et moléculaires (facteurs de croissance hématopoïétiques). Les interactions avec les cellules du micro-environnement médullaire intéressent principalement les CSH au sein des niches hématopoïétiques, et les cellules différenciées qui quittent le compartiment médullaire par migration transendothéliale. Les facteurs de croissance hématopoïétiques jouent un rôle central dans l'hématopoïèse et peuvent être regroupés en catégories.

1.2.2.3.1 Facteurs de différenciation terminale

Ces facteurs sont indispensables à la fabrication des cellules matures de chaque lignée, qui seront produites, et pour certaines d'entre elles stockées, dans la moelle avant de rejoindre le compartiment sanguin. On peut citer :

- l'érythropoïétine (EPO) pour la lignée érythroïde ;
- la thrombopoïétine (TPO) pour la lignée mégacaryocytaire ;
- le granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) pour les lignées granuleuse et monocytaire ;

- le granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) pour la lignée granuleuse;
- le macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) pour la lignée monocytaire ;
- l'interleukine 5 (IL-5) pour la lignée éosinophile ;
- le stem cell factor ou kit ligand (SCF ou KL) pour la lignée basophile **[17]**.

1.2.2.3.2 Facteurs actifs en amont

Les mécanismes régulant les CSH sont très complexes et impliquent des facteurs de croissance comme le SCF, la TPO, le GM-CSF, et plusieurs interleukines comme l'IL-3 et l'IL-6. Ils sont notamment actifs sur le cycle cellulaire, les CSH étant très majoritairement quiescentes. D'autres molécules ont un rôle clé comme la chimiokine stromal cell-derived factor-1 (SDF1), dont la forte concentration au niveau des niches permet l'attraction des CSH exprimant à leur surface son récepteur. Chacune de ces molécules a un ou plusieurs récepteurs membranaires connus. La signalisation en aval de ces récepteurs permet l'activation de gènes clés du programme de différenciation cellulaire. Conjointement à ces facteurs cellulaires et moléculaires, l'hématopoïèse au sein de la moelle est aussi dépendante des paramètres physicochimiques. De plus, l'organisation spatiale au sein de la moelle des différents acteurs cellulaires permet une régulation fine de la production des éléments matures **[17].**

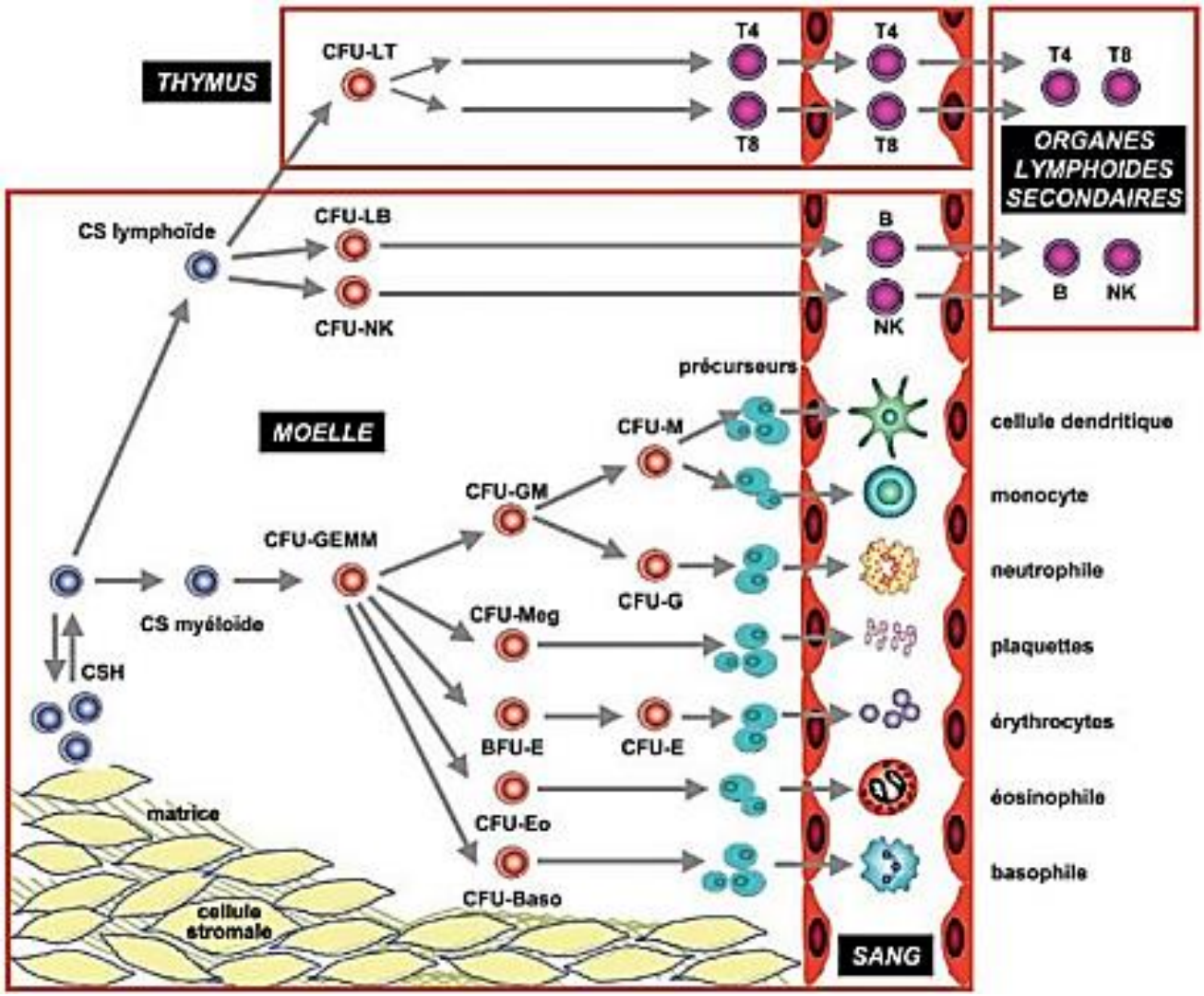


Figure 2 : Cascade hématopoïétique [1]

1.2.3 Sang

Tissu conjonctif spécialisé, d'origine mésenchymateuse, de consistance liquide, circulant à l'intérieur d'un système vasculaire clos ; le sang est composé de deux parties le plasma et les cellules (éléments figurés). Il assure le transport des cellules spécialisées mais aussi d'éléments dissous (protéines, nutriments, hormones, vitamines, minéraux, déchet, médicaments ...).

1.2.3.1 Le plasma

Le plasma est composée d'eau (90%) et de substances solubles : protéines (albumines, globulines), glucides, lipides et sels minéraux. Sortie du système vasculaire ou sous l'effet de certains stimuli, le plasma coagule (l'une de ses

protéines, le fibrinogène, soluble, se transforme en une molécule insoluble, la fibrine) et ce qui reste liquide après coagulation du plasma est le sérum **[22]**.

1.2.3.2 Les éléments figurés

Le sang contient des cellules anucléées (les hématies) ; des cellules nucléées (les leucocytes) et des fragments de cytoplasme (les plaquettes). Leur origine est médullaire provenant d'une même CSH pluripotente, après intervention directe ou indirecte de facteurs de croissance hématopoïétique agissant sur la différenciation et la maturation de lignées cellulaire médullaires, avec passage dans le sang d'éléments ayant fini leurs maturations.

1.2.3.2.1 Hématies ou les globules rouges

Encore appelés érythrocytes, les globules rouges (GR) sont les cellules les plus abondantes de la circulation sanguine. La production quotidienne est de 200×10^9 par jour et leur durée de vie est de 120 jours. L'érythropoïèse normale dure 7 jours. Cette durée peut être diminuée en cas de besoins augmentés. Après énucléation, les érythroblastes deviennent des réticulocytes (hématies jeunes). Au terme de l'érythropoïèse, les érythroblastes deviennent des érythrocytes de forme biconcave avec une grande capacité de déformation pour circuler dans les capillaires. La réticulocytose sanguine reflète le fonctionnement médullaire et traduira le caractère régénératif ou non d'une anémie.

L'hématie mature est un disque biconcave ayant un diamètre de 7,8 µm et une épaisseur de 1,7 µm. La structure de la membrane permet à l'hématie de se déformer pour traverser les plus petits capillaires (5 µm de diamètre) et de reprendre sa forme. La membrane est composée d'une bicouche lipidique de phospholipides stabilisée par du cholestérol. À l'extérieur, il existe une couche riche en mucopolysaccharides contenant notamment les substances de groupes sanguins. Les protéines peuvent être superficielles et mobiles dans la bicouche lipidique constituant un réseau complexe : le cytosquelette. Le cytoplasme a pour

constituant essentiel l'hémoglobine dont la principale fonction est le transport de l'oxygène **[17,22]**.

1.2.3.2.2 Leucocytes ou globules blancs

Ce sont des cellules nucléées du sang qui jouent toutes un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections et autres agressions. On distingue morphologiquement :

- les granulocytes ou polynucléaires, sur les caractéristiques de leur noyau (bi- ou pluri-segmenté) et de leur cytoplasme qui contient de nombreuses granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles définies par leur affinité pour divers colorants ;
- les cellules dites mononucléées (monocytes et lymphocytes) dont le noyau est arrondi ou peu segmenté.

1.2.3.2.2.1 Les polynucléaires Neutrophiles

Les polynucléaire neutrophiles (PNN) participent à la défense antibactérienne non spécifique grâce à leur propriété de déplacement (chimiotactisme), d'englobement (phagocytose) et d'extinction de la vie bactérienne (bactéricide). La granulopoïèse neutrophile se déroule dans la moelle osseuse, sous l'influence de facteurs de croissance (G- et GM-CSF : Granulocytic et Granulocytic monocytic colony stimulating factor) et dure 10 à 14 jours. Arrivés à maturité, les PNN quittent la moelle pour le système vasculaire. Dans les vaisseaux, les PNN se répartissent en deux compartiments en équilibre permanent dans les conditions physiologiques : le pool circulant, accessible au comptage après prélèvement sanguin et le pool marginé, correspondant aux PNN adhérant aux parois des veinules et des capillaires. Les PNN ne sont qu'en transit dans le système vasculaire ; ils gagnent les tissus par diapédèse pour y remplir leur rôle **[22]**.

1.2.3.2.2.2 Les polynucléaires Eosinophiles

Ils ont une structure similaire à celle des PNN et en différent par leurs granulations spécifiques. Ils ont un rôle préférentiel dans la défense antiparasitaire **[22]**.

1.2.3.2.2.3 Les polynucléaires Basophiles

Ils sont de structure globalement comparable à celle des polynucléaires neutrophiles. Ils en différent par leurs granulations spécifiques. Leur contenu est le support de leur fonction particulière en matière d'hypersensibilité immédiate et de lutte antiparasitaire **[22]**.

1.2.3.2.2.4 Les monocytes

Ces cellules constituent la forme circulante du système des phagocytes mononuclée dont le progéniteur médullaire est commun à la lignée granuleuse. Après leur séjour intravasculaire, les monocytes se rendent vers les différents tissus où ils évoluent en histiocytes, ostéoclastes ou macrophage **[22]**.

1.2.3.2.2.5 Les lymphocytes

Issues de la moelle osseuse, les cellules lymphoïdes murissent dans les organes lymphoïdes centraux (la moelle osseuse pour les lymphocytes B, thymus pour les lymphocytes T) puis migrent ensuite vers les organes lymphoïdes périphériques. A partir des ganglions, les lymphocytes vont recirculer dans la circulation périphérique via les vaisseaux lymphatiques pour revenir aux ganglions. Cette circulation des lymphocytes entre système sanguin et lymphatique assure une redistribution permanente de leur différente population **[22]**. La détermination quantitative des lymphocytes à l'hémogramme regroupe la numération des lymphocytes T et des lymphocytes B. Seules des études spécialisées portant sur les marqueurs de membrane permettent de différencier les lymphocytes B et T ainsi que leurs différentes sous-populations.

1.2.3.2.3 Plaquettes

Les plaquettes (ou thrombocytes) proviennent de la fragmentation du cytoplasme d'une très grande cellule médullaire, les mégacaryocytes. Le noyau se multiplie sans que la cellule se divise. En même temps, le cytoplasme s'agrandit et les plaquettes se forment. Chaque mégacaryocyte produit plusieurs milliers de plaquettes. La membrane qui entoure les plaquettes est de composition lipidique comme celle des autres cellules sanguines mais en diffère par la répartition des phospholipides et surtout par la présence d'un certain nombre de glycoprotéines au rôle fondamental dans les phénomènes de l'hémostase. Cette cellule circule dans le système vasculaire pendant 7 à 10 jours et ses fonctions multiples en font un élément indispensable aux phénomènes de l'hémostase et de la coagulation **[17,22]**.

1.3 Etiopathogénie

Bien que la cause de la plupart des leucémies aiguës ne soit pas connue, certains facteurs majeurs ont été mis en cause dans certains cas mais n'explique qu'une faible part des cas de leucémies. Comme facteurs de risque de survenue de la LAL on distingue :

- **Exposition environnementale aux radiations ionisantes** : les radiations ionisantes sont un facteur de risque de leucémies reconnu et démontré à travers plusieurs études **[23,24,25]**.
- **Exposition environnementale aux radiations non ionisantes** : les radiations non ionisantes sous forme de rayonnements de faible énergie, les champs électromagnétiques ont également été impliqués dans des études sur la leucémie, en particulier sur la leucémie aiguë de l'enfant **[26,27]**.
- **Exposition environnementale chimiques** : des associations ont été observées entre des cas de leucémie chez l'enfant avec la proximité des sites présentant des effluents volatiles dérivés du pétrole (benzène), de

pesticides, ou des fumées et gaz issus de moteurs à combustion interne **[28,29]**.

- **Exposition professionnelle des parents** : en effet, les expositions professionnelles parentales peuvent être le reflet indirect de l'exposition des enfants in utero ou durant leur enfance. Une autre hypothèse d'action avancée peut être un effet épigénétique ; l'exposition des parents avant la conception induirait une augmentation de la fréquence des leucémies chez les descendants **[30]**.
- **Facteurs infectieux** : les infections ayant été impliquées dans la survenue de la leucémie aiguë surtout la leucémie infantile sont des infections virales. Les agents viraux concernés sont : le virus d'Epstein-Barr, HTLV1 et le VIH qui exposent à des sous-types rares de LAL **[30]**.
- **Facteurs génétiques** : la trisomie 21 accroit le risque d'atteinte leucémique par rapport à un enfant indemne **[31,32]**. Les maladies génétiques des systèmes de réparation de l'ADN telles que le syndrome de Bloom **[33]** , l'anémie de Fanconi **[34],** l'ataxie télangiectasie) sont également fortement liées au risque de leucémie aiguë. Ce risque est également augmenté dans certains déficits immunitaires, comme le syndrome de Wiscott-Aldrich, la neurofibromatose de Recklinghausen **[35]**.

1.4 Leucomogenèse

Le système hématopoïétique est organisé de façon hiérarchique, avec au sommet les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui possèdent des capacités d'autorenouvellement et génèrent les progéniteurs de tous les éléments matures du sang. Au fur et à mesure de leur différenciation, les potentialités de différenciation des progéniteurs se restreignent jusqu'à générer un seul type de cellule mature. Ces différents types cellulaires peuvent être identifiés expérimentalement grâce à l'expression de marqueurs membranaires. Ainsi, une seule CSH permet la reconstitution de tout le système hématopoïétique **[36]**. Les

bases génétiques du cancer ont été établies dans les années 1970 par l'étude de modèles expérimentaux de transformation qui ont permis de mettre en évidence l'existence d'oncogènes. Ces premiers oncogènes, dérivant de gènes cellulaires, possèdent un pouvoir de transformation puissant.

Pour être transformée, la cellule hématopoïétique normale doit acquérir (ou conserver) des propriétés d'autorenouvellement, de réponse modifiée aux signaux prolifératifs et antiprolifératifs, une résistance à l'apoptose et être bloquée en différenciation **[37]**. La transformation tumorale est un processus qui résulte de l'accumulation d'anomalies génétiques, le plus souvent acquises. Schématiquement, la transformation d'un progéniteur hématopoïétique nécessite la coopération d'au moins deux événements, l'un bloquant la différenciation, l'autre stimulant la survie cellulaire et la prolifération.

Les événements oncogéniques à l'origine des LAL chez l'homme ont été recherchés par l'étude des anomalies de structure chromosomique. Il a été montré la présence de gènes modifiés au niveau des points de cassure chromosomiques. Deux types de conséquence peuvent être observés :

- l'activation transcriptionnelle d'un gène observée principalement dans les proliférations de type lymphoïde, qui aboutit à la surexpression ou à l'expression ectopique d'un gène souvent normal ;
- la création d'un gène chimérique, par recombinaison entre deux gènes, qui entraîne l'expression d'une protéine de fusion **[37]**.

1.4.1 Evènements oncogéniques

1.4.1.1 Leucémie aigüe lymphoblastiques B

- **Fusion BCR-ABL1**

Le premier de gène de fusion est la fusion BCR-ABL1 qui résulte de la translocation t (9;22) (q34;q11) responsable du chromosome Philadelphie. La

protéine BCR-ABL1 possède une activité tyrosine-kinase constitutive qui est la cible d'une série d'inhibiteurs développés récemment. Ces nouvelles molécules ont permis une nette avancée dans le traitement des LAL. Elle est en général associée à des anomalies inactivatrices du gène IKAROS. La délétion d'IKAROS semble constituer un facteur de mauvais pronostic.

D'une façon générale, les LAL-B sont associées à des mutations inactivatrices de gènes codant pour des facteurs de transcription impliqués dans le contrôle de la différenciation lymphoïde B normale **[38]**.

- **Anomalies 11q23 et fusions du gène MLL**

La bande 11q23 est fréquemment remaniée dans des hémopathies malignes variées. Ces remaniements concernent le plus souvent le gène MLL (Mixed Lineage Leukemia). MLL code pour une grande protéine qui est maturée par clivage protéolytique en deux polypeptides qui se réassocient. La partie carboxyterminale de MLL contient un domaine qui porte une activité de méthylation de la lysine K4 de l'histone H3 (H3K4). MLL fait partie de la famille des gènes Trithorax qui sont impliqués dans le maintien de l'activité transcriptionnelle de certains locus dont les facteurs de transcription homéotiques au cours du développement. Les remaniements de MLL entraînent systématiquement l'expression d'un transcrit chimérique et d'une protéine de fusion. La protéine de fusion contient la partie aminoterminale de la protéine MLL fusionnée à des protéines fonctionnellement diverses. Ces protéines MLL-partenaire ne possèdent plus l'activité de méthylation H3K4 et recrutent directement ou indirectement des activités de modification de la structure chromatinienne (telle que CBP, qui est une histone acétyltransférase, ou DOT1L, qui méthyle la lysine 79 de l'histone H3) au niveau des locus cibles de MLL, le locus HOXA en particulier. Cela entraîne une dérégulation des gènes de ce locus et une transcription élevée de certains gènes HOXA ; souvent HOXA9 est le plus

exprimé. L'expression des gènes HOXA est étroitement contrôlée au cours de la différenciation hématopoïétique normale et cette surexpression participe de façon active à la transformation cellulaire **[39,40]**.

- **Fusion TEL-RUNX1**

Le partenaire de RUNX1 dans la t (12;21) est le gène TEL (translocated ETS leukemia/ETV6), localisé en 12p13. La t (12;21)(p13;q22) est spécifique des LAL de type B et présente dans environ 25 % des LAL de type B chez l'enfant. TEL est aussi fréquemment remanié dans des translocations chromosomiques indépendamment de RUNX1. Il code pour un facteur de transcription de la famille ETS dont les membres sont impliqués dans la réponse cellulaire à des stimuli extracellulaires. Au sein de la famille ETS, TEL possède la particularité d'avoir un domaine d'oligomérisation homotypique puissant, localisé dans sa partie aminoterminale, et une capacité de répression de la transcription. Les protéines de fusion RUNX1-partenaire et CBFβ-MYH11 gardent la capacité d'interagir avec l'autre sous-unité et les sites de liaison normaux du CBF. Les études biochimiques et l'analyse des modèles murins montrent que l'effet commun et principal des protéines de fusion est d'inactiver la fonction du CBF normal. Le rôle exact de ces oncogènes dans le processus de transformation restait à déterminer. L'expression de ces protéines de fusion ne suffit pas à entraîner l'apparition d'une leucémie, mais augmente la propension à développer cette leucémie **[41]**.

Le tableau I regroupe quelques gènes mutés ou remaniés dans la LAL B **[37]**.

Tableau I : Quelques gènes mutés ou remaniés dans la LAL B

Gènes affectés	Type d'anomalie
TEL-RUNX1	Translocations
E2A-PBX1	Translocations
Fusions MLL	Translocations
BCR-ABL1	Translocations
PAX5	Mutations/délétions/translocations
IKZF1/IKAROS	Mutations/délétions
EBF1	Mutations/délétions
FOXP1	Translocations
LEF1	Mutations/délétions
E2A	Mutations/délétions
CMYC	Translocations
CEBPs	Translocations
ID4	Translocations
CRLF2/TSLPR	Translocations/autres remaniements
CDNK2	Mutations/délétions
RB1	Mutations/délétions

1.4.1.2 Leucémie aigüe lymphoblastiques T

La porte d'entrée des études sur les LAL T a longtemps été les anomalies de gènes qui codent pour les chaînes du récepteur à l'antigène. Ces anomalies sont liées aux remaniements physiologiques subis par ces gènes au cours de la différenciation normale. Elles entraînent le plus souvent l'expression ectopique d'une protéine normale à partir du gène partenaire juxtaposé au gène du TCR (récepteur de cellules T), à la suite du remaniement. Une partie de ces gènes n'est pas exprimée au cours de la différenciation thymique normale et code pour des facteurs de transcriptions impliqués dans le contrôle de la biologie des cellules

souches. Le gène NOTCH1 a été isolé chez l'homme du fait de son implication dans des translocations rares t(7;9) (q35;q34) spécifiques des LAL T. Il existe quatre gènes de la famille NOTCH chez l'homme. NOTCH1 est essentiel pour la différenciation lymphoïde T. Il code pour un récepteur membranaire composé de deux peptides provenant de la protéolyse d'une proprotéine NOTCH1, et associés par un domaine de dimérisation. Les ligands de NOTCH1 sont les protéines de la famille delta-like normalement exprimées à la surface cellulaire. L'interaction ligand-récepteur entraîne deux coupures protéiques, l'une extracellulaire et l'autre intracellulaire, permettant l'entrée de la partie intracellulaire de NOTCH1 dans le noyau et son interaction avec le facteur de transcription RBPJ. Cette interaction entraîne la transactivation des gènes cibles de RBPJ, et cette réponse transcriptionnelle semble la réponse majeure de la signalisation NOTCH. La signalisation NOTCH est instructive pour la différenciation lymphoïde T. Les translocations t(7;9) entraînent l'expression d'une protéine tronquée constitutivement nucléaire et active, donc une activation constitutive de la voie NOTCH. Par la suite, des mutations ont été retrouvées dans les LAL-T qui touchent le domaine de dimérisation des protéines NOTCH1, un domaine modulant la stabilité de la partie intracellulaire de NOTCH1 ou FBXW7, l'une des protéines impliquées dans la dégradation de NOTCH1. Ces mutations aboutissent à une hypersensibilité ou à une activation constitutive de la voie NOTCH1, et sont trouvées dans plus de la moitié des LAL-T **[42]**.

1.4.2 Conséquences physiopathologiques

La LAL se caractérise dans un premier temps par l'apparition de mutations à l'intérieur d'une cellule de la lignée des progéniteurs lymphoïdes médullaires. Cette cellule va subir une transformation maligne et générer une population monoclonale de précurseurs lymphoïdes immatures incapables de maturation terminale. Cette population de précurseurs lymphoïdes va progressivement envahir la moelle osseuse et perturber l'hématopoïèse normale. Le mécanisme

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

- Une anémie, souvent mal tolérée, qui se manifeste par une pâleur des muqueuses et l'asthénie physique ;
- Une neutropénie responsable d'une fièvre et d'infection à répétition ;
- Une thrombopénie responsable d'une hémorragie cutanéo-muqueuse (purpura, épistaxis, gingivorragies …)

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang (d'où la présence des blastes circulants) ou à d'autres organes tels que les ganglions, la rate, le foie, le tissu osseux, le systeme nerveux central, les testiculaires, responsable :

- d'un syndrome tumoral avec adénopathies, splénomégalie et hépatomégalie ;
- d'un syndrome infiltratif fait de douleurs osseuses, signes neurologiques, d'hypertrophie testiculaire **[17]**.

1.5 Diagnostic

1.5.1 Diagnostic positif

1.5.1.1 Aspects cliniques

1.5.1.1.1 Signes en rapport avec l'insuffisance médullaire

Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète :

- Un syndrome anémique : secondaire à la diminution du taux d'hémoglobine et qui comprend une asthénie physique assez fréquemment

inaugurale, une pâleur cutanéo-muqueuse d'importance variable, d'apparition progressive (ou brutale en cas d'hémorragie associée). En cas de mauvaise tolérance s'y associe : une dyspnée d'effort puis de repos, des vertiges, céphalées, acouphènes, une tachycardie, un angor d'effort, un souffle cardiaque anorganique.

- Un syndrome de réponse inflammatoire systémique en rapport avec la neutropénie. Présent dans 50% des cas, se manifestant par une fièvre avec ou sans foyer cliniquement décelable, tachycardie, polypnée. Les sites infectieux les plus fréquents sont la sphère oto-rhino-laryngologique (angines, otites), la peau, la région périnéale et le poumon. Parfois la fièvre n'est pas de cause infectieuse mais spécifique de l'hémopathie. On parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement chimiothérapique.
- Un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux secondaire à la thrombopénie. Ces hémorragies sont d'intensité variable et affectent le plus souvent la peau et les muqueuses responsables de purpura, pétéchies, épistaxis, gingivorragies, hémorragies extériorisées **[17]**.

1.5.1.1.2 Signes en rapport avec le syndrome tumoral

Quasi-constant, se manifeste par une hypertrophie des organes hématopoïétiques avec :

- Des adénopathies superficielles (cervicales, inguinales, axillaires…) et quelques fois des adénopathies profondes (médiastinales, abdominales) très évocatrices de LAL de type T et pouvant occasionner une douleur et une compression d'organes. Ces adénopathies sont symétriques, fermes, mobiles, du caractère indolore et de taille modérée.
- Une splénomégalie : elle est franchement palpable, parfois très volumineuse atteignant ou dépassant l'ombilic, et de consistance ferme.
- Une hépatomégalie associée peut se rencontrer dans 50 % des LAL **[17,43]**.

Il existe aussi des localisations particulières, représentant le syndrome infiltratif, qui apparaissent d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie, parfois sous forme de rechutes isolées. Ce syndrome associe :

- des signes neurologiques tels que les céphalées, la paralysie des nerfs périphériques (le plus souvent des 6ème et 7ème paire de nerfs crâniens) traduisant une localisation méningée des blastes ;
- des douleurs osseuses (prédominant aux diaphyses proximales) traduisant la localisation osseuse ;
- et une atteinte testiculaire **[17,43]**.

L'une de ces manifestations ou leur association doit conduire à des explorations paracliniques.

1.5.1.2 Explorations paracliniques

1.5.1.2.1 Examens biologiques

1.5.1.2.1.1 Hémogramme

L'hémogramme est toujours anormal. Il reflète l'insuffisance médullaire et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic. Il existe une atteinte des trois lignées :

- une anémie arégénérative normo- ou macrocytaire, presque constante ;
- une thrombopénie, presque constante et parfois sévère ;
- une neutropénie, moins constante avec parfois une agranulocytose **[17,18]**.

La blastose périphérique est inconstante. Les blastes peuvent représenter l'essentiel des leucocytes, ainsi leur présence évoque d'emblée le diagnostic de LA. Parfois ils sont absents ou très rares (formes leucopéniques) n'excluant pas le diagnostic de LA.

1.5.1.2.1.2 Myélogramme

Examen clé du diagnostic, le myélogramme est indispensable même s'il existe des blastes circulants et il permet une étude morphologique du frottis médullaire. Ce sont les cytologistes qui examinent les lames de myélogramme et non pas les anatomopathologistes.

- Étude cytologique : La moelle est le plus souvent richement cellulaire avec plus de 20 % de blastes, parfois jusqu'à 100 %. Divers critères morphologiques des blastes permettent de faire le diagnostic de LAL (petits blastes avec un cytoplasme peu abondant). L'examen cytologique ne permet pas de définir la nature B ou T des LAL. La biopsie ostéomédullaire est inutile, sauf quand l'aspiration médullaire est impossible, ce qui évoque une LA avec myélofibrose.
- Étude cytochimique : Cette étude met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, notamment la myélopéroxydase **[17]**.

1.5.1.2.1.3 Immunophénotypage

L'immunophénotypage se réalise par cytométrie en flux : analyse de l'expression de divers antigènes de différenciation (les clusters de différenciation CD), membranaires ou intracytoplasmiques, par les blastes **[17]**. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et est indispensable pour : le diagnostic (classement des LAL-B ou -T), la recherche de cibles thérapeutiques, et le suivi des patients (maladie résiduelle).

1.5.1.2.1.4 Cytogénétique

La cytogénétique conventionnelle permet l'analyse du caryotype des cellules leucémiques à la recherche d'anomalies (délétions, translocations) acquises, retrouvées dans 50 % des cas. Ce caryotype est généralement complété par des techniques de FISH (hybridation in situ fluorescente) à la recherche d'anomalies

chromosomiques parfois non détectables en cytogénétique conventionnelle **[17]**. Ces anomalies permettent de classer plus précisément les LA ; leur mise en évidence est capitale pour définir le traitement et le pronostic.

1.5.1.2.1.5 Biologie moléculaire

La mise en évidence de mutations ponctuelles de certains gènes d'intérêt, non visibles en cytogénétique conventionnelle ou en FISH, par des techniques plus précises est capitale pour définir le pronostic de la maladie, rechercher des cibles thérapeutiques et pour le suivi des patients (maladie résiduelle) **[17]**.

1.5.1.2.2 Autres examens nécessaires

- Une radiographie de thorax (recherche d'un gros médiastin, d'une pneumopathie...) ;
- Un bilan de l'hémostase : Taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA)… ;
- Un ionogramme sanguin, un bilan phosphocalcique, une uricémie et un taux de LDH ;
- Un bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et conjuguée.
- Un bilan infectieux bactériologique et viral (hépatites B et C, CMV, EBV…) ;
- D'autres examens peuvent être utiles : échographie cardiaque (avant l'utilisation d'anthracycline), échographie abdominale, groupage sanguin…**[43].**

1.5.2 Diagnostic différentiel

1.5.2.1 Les syndromes mononucléosiques

Notamment la mononucléose infectieuse de l'adolescent. Dans la grande majorité des cas, la numération globulaire est beaucoup moins perturbée que dans les LAL, mais le tableau clinique, parfois bruyant, peut-être inquiétant. Cependant,

l'hyperleucocytose est souvent modérée, les formes supérieures à 50000/mm³ sont rares, l'anémie et la thrombopénie sont rares aussi. Habituellement la grande hétérogénéité de taille, de forme, de basophilie cytoplasmique et de rapport N/C des lymphocytes stimulés sont déterminants pour la discrimination morphologique **[18]**.

1.5.2.2 Les hématogonies dans la moelle

Ce sont des cellules de petite taille, au rapport N/C élevé, exclusivement médullaire, pouvant être retrouvées en nombre élevé (jusqu'à plus de 50%) dans les myélogrammes, surtout chez les enfants dans diverses situations : régénération post chimiothérapie ou post greffe, cytopénies non immunes ou immunes (Purpura thrombopénique auto-immun), tumeurs solides, Sida. Sa morphologie est hétérogène allant du lymphoblaste au lymphocyte dépourvu de cytoplasme. La cytométrie de flux permet dans les cas limites de bien les différencier des lymphoblastes tumoraux, notamment par un profil phénotypique non homogène, une expression plus faible du CD10 et un continum de cellules dépourvus de CD34 exprimant le CD20 et une IgS.

1.5.2.3 Localisation métastatique médullaire de tumeurs à petites cellules

Les tumeurs malignes de l'enfant sont essentiellement des tumeurs à petites cellules rondes : neuroectodermiques (neuroblastome, rhabdomyosarcome), ou épithéliales comme les néphroblastomes et les rétinoblastomes. Les cellules ressemblent parfois à des lymphoblastes, mais on retrouve très souvent des aspects pseudosyncitiaux et de nombreuses cellules en lyse (catécholamines urinaires, scintigraphie, immunohistochimie des cellules, cytogénétique aident au diagnostic). Certaines cellules de rhabdomyosarcome ont une morphologie proche du LNH de Burkitt **[18]**.

1.5.3 Diagnostic des complications

1.5.3.1 Le syndrome de lyse tumorale

Relargage brutal dans le secteur extracellulaire de métabolites intracellulaires par mort cellulaire (surtout après début de la chimiothérapie). Il se traduit par une :

- Hyperuricémie : IRA organique par néphropathie tubulaire aiguë liée à une précipitation de cristaux uratiques (cristaux d'urate de sodium).
- Hyperkaliémie : troubles de la conduction cardiaque.
- Hyperphosphorémie : précipitation intra-tubulaire de cristaux de phosphate de calcium.
- Hypocalcémie (respecter pour ne pas risquer d'aggraver la précipitation rénale de cristaux de phosphate de calcium).
- Elevation du taux de LDH **[17,43]**.

1.5.3.2 La coagulation intravasculaire disséminée

Hyperactivation anormale de la coagulation par libération de facteurs procoagulants contenus dans les blastes. Le syndrome hémorragique est au premier plan avec saignement cutanéo-muqueux en nappe et difficulté à réaliser l'hémostase des points de ponction (myélogramme, cathéter). La CIVD est rare dans la LAL **[17,43]**.

1.5.3.3 Les complications du syndrome tumoral

Notamment compression médiastinale et syndrome cave supérieur dans les LAL surtout T (envahissement thymique ++) **[43]**.

1.5.3.4 Leucostase

- Au niveau pulmonaire : détresse respiratoire aiguë avec hypoxie majeure,
- Au niveau neurologique : troubles de la vigilance, crise comitiale **[43].**

N.B. Les transfusions de globules rouges, même en cas d'anémie sévère, sont contre-indiquées en cas de leucostase car elles augmentent la viscosité sanguine.

1.6 Classification

Les leucémies aigues représentent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par des profils cytologiques, phénotypiques et génétiques divers. Le développement des techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire a rendu la classification FAB dépassée. La classification actuelle est celle de l'OMS qui a inclut des critères pronostiques de certaines anomalies génétiques.

1.6.1 Classification franco-américano-britannique « FAB »

C'est une classification cytologique publiée en 1976, elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois de la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastique ou myéloblastique), et de son niveau de maturation. On distingue 3 sous types de LAL comme présenté dans le tableau II **[44]**:

Tableau II : Classification franco-américano-britannique 1976

	LAL 1	LAL 2	LAL 3
Taille des blastes	Petite, dispersée, fine	Grande, homogène	Grande, homogène
Chromatine (C)	Fine	Fine	Dense
Nucléole (N)	Non visible	1 ou plus	2 à 3
Rapport N/C	Elevé	Moins élevé	Moyen
Contour du noyau	Irrégulier	Irrégulier	Régulier, arrondi
Basophilie	Modéré	Variable	Très intense
Présence de vacuoles	Non	Non (ou rare)	Présentes, arrondies et transparentes

Cette classification n'est plus utilisée aujourd'hui. La LAL 3, LAL à cellules de type Burkitt correspond à la phase leucémique du lymphome de Burkitt et n'est plus considérée comme une LAL.

1.6.2 Classification de l'OMS

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé sépare les LAL B et LAL T, et propose un classement des LAL B en fonction des anomalies cytogénétiques associées (lesquelles ont un fort impact pronostique). Ainsi, la 5ème classification des tumeurs lymphoïdes de l'OMS de 2022, dont la nomenclature met l'accent sur les événements moléculaires plutôt que sur les altérations cytogénétiques, répartit les LAL comme suit :

- Leucémie aigüe lymphoblastique B
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B, NOS
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec hyperdiploïdie élevée
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec hypodiploïdie
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec iAMP21
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec fusion *BCR* ::*ABL1*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec caractéristiques *de type BCR* ::*ABL1*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec réarrangement *KMT2A*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec fusion *ETV6* ::*RUNX1*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B présentant des caractéristiques de type *ETV6* ::*RUNX1*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec fusion *TCF3* ::*PBX1*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec fusion *IGH* ::*IL3*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec fusion *TCF3* ::*HLF*
  - Leucémie aigüe lymphoblastique B avec d'autres anomalies génétiques définies

- Leucémie aigüe lymphoblastique T
  - Leucémie aigüe lymphoblastique T, NOS
  - Leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs T précoces

Classification des leucémies aigües lymphoblastiques selon l'OMS (2022) [45]

1.7 Pronostic

Plusieurs éléments cliniques et biologiques sont connus pour influencer le résultat du traitement des LAL. La conjugaison de ces différents facteurs pronostiques permet de distinguer les leucémies à risque standard des leucémies à haut risque. L'intérêt de la détermination des facteurs pronostiques est de permettre une désescalade thérapeutique pour le groupe favorable, et une intensification précoce pour le groupe le plus défavorable. Ces facteurs peuvent être classés selon qu'ils soient liés à l'hôte, à la maladie ou à la réponse initiale au traitement :

- Facteurs liés à l'hôte : l'âge et le Sexe
- Facteurs liés à la maladie : la leucocytose, l'atteinte du système nerveux central (SNC), l'Immunophénotypage, la cytogénétique

Ils sont regroupés dans le tableau III :

Tableau III : Facteurs pronostiques de la LAL [43]

Facteurs	Pronostic favorable	Pronostic défavorable
Age	> 1 an et < 10 ans	< 1 an ou ≥ 10 ans
Sexe	Féminin	Masculin
Leucocytose	< 50000/mm^3	≥ 50000/mm^3
Immunophénotypage	CD10+	CD10-
Anomalie cytogénétique	Hyperdiploïdie (>50 chromosomes) Fusion ETV6::RUNX1	Hypodiploïdie (< 45 chromosomes) Fusion BCR::ABL1 Réarrangement KMT2A
Atteinte du SNC	Non	Oui
Maladie résiduelle	Faible, réponse précoce au traitement	Cortico et chimiorésistance, réponse tardive au traitement

1.8 Traitement

Le traitement des leucémies lymphoblastiques a représenté le premier succès des chimiothérapies **[18]**. Actuellement chez l'enfant, les traitements sont adaptés au pronostic déterminé au diagnostic (âge, phénotype, caryotype, nombre de globules blancs) et à la réponse thérapeutique initiale. Les LAL de risque « standard » sont traitées moins agressivement que les LAL « à haut risque ou risque élevé ».

1.8.1 Moyens

1.8.1.1 Chimiothérapie intensive

Les anthracyclines et la cytarabine sont utilisées dans les LAL avec d'autres agents plus spécifiques de cette maladie comme la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate et les corticoïdes **[17].**

1.8.1.2 Thérapies ciblées

Selon la caractérisation cytogénétique et moléculaire de la LA, certaines thérapies dirigées spécifiquement contre une protéine anormale peuvent être utilisées :

- inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ABL1 ;
- anticorps dirigés contre certains antigènes de surface détectés en immunophénotypage (anti-CD20 dans les LAL…) **[17]**.

1.8.1.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe permet de réaliser une chimio- et/ou une radiothérapie intensive supplémentaire, qui sert par ailleurs de conditionnement. Elle a de plus un effet anti-leucémique médié par les cellules immunitaires du donneur qui vont aller détruire les cellules leucémiques. En revanche, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée et ne peut pas être proposée aux sujets trop âgés **[17]**.

1.8.1.4 Autres traitements

Ce sont : la radiothérapie en irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées, les soins de supports tels que transfusions et prise en charge des épisodes infectieux intercurrents.

1.8.2 Stratégie de prise en charge

À l'heure actuelle, ce traitement ne se conçoit que dans des centres spécialisés et suivant des protocoles précis. Le protocole de prise en charge de la LAL actuellement utilisé au Bénin est le protocole Marall. Il s'agit d'un protocole national de prise en charge des LAL appliqué au Maroc depuis 2006 **[46].** Ce protocole inclue plusieurs médicaments réalisant une polychimiothérapie qui s'étale sur une durée de 34 mois. Le schéma dépend des facteurs pronostiques Il se divise en six (06) phases comme suit :

- Phase d'induction
- Phase de consolidation

- Phase d'intensification n°1
- Interphase
- Phase d'intensification n°2
- Phase d'entretien

Phase d'induction : Elle vise à obtenir un état de rémission, c'est-à-dire une disparition de tous les signes cliniques et biologiques détectables. C'est une phase, intensive étalée sur 7 semaines quel que soit le groupe pronostique. Elle repose une corticothérapie avec de la prednisone ou de la prednisolone pour définir le caractère cortico-sensible de la leucémie ; associée à une chimiothérapie incluant de la vincristine, de la L-asparaginase, la daunorubicine et parfois à une ponction lombaire avec injection intrathécale triple (incluant de l'aracytine, du méthotrexate et un corticoïde) si le malade présente un risque élevé ou une atteinte du SNC.

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

Phase de consolidation : Cette phase du traitement vise à éradiquer les cellules leucémiques résiduelles. Les agents utilisés dans le traitement de consolidation sont le méthotrexate, le cyclophosphamide, l'asparaginase, la cytarabine et l'étoposide, parfois utilisés à très forte dose. Ils peuvent être associés à la 6-mercaptopurine. Ce traitement dure 1 à 3 mois après le traitement d'induction et est généralement moins intensif. Les phénotypes T nécessitent une association de cyclophosphamide et de cytarabine séquentielle en consolidation et, depuis que ces traitements sont utilisés, ces LAL ont un meilleur pronostic.

Phase d'intensification Cette phase de chimiothérapie lourde similaire à l'induction est réalisée après la rémission complète à des moments variables et semble avoir un intérêt lorsqu'elle n'est pas trop précoce.

Traitement d'entretien : Le traitement d'entretien est indispensable et dure généralement 24 mois. Il utilise une chimiothérapie à faible dose continue, permettant au patient d'avoir une vie normale : il associe deux produits indispensables dans la prise en charge des LAL : le méthotrexate (hebdomadaire) et la 6-mercaptopurine (quotidienne). On lui associe pendant la première année des cures mensuelles de réinduction, très légères, basées sur la vincristine et les corticoïdes.

1.8.3 Résultats

L'amélioration des résultats a été considérable ces dernières années grâce aux progrès de la chimiothérapie, à la meilleure définition des facteurs pronostiques et aux intensifications thérapeutiques. Actuellement pour les LAL de l'enfant, on obtient globalement plus de 90 % de rémission complète et 75 % de guérison.

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission. Les rechutes médullaires tardives (au-delà de 5 ans) sont rares, mais existent dans les formes de bas risque. Les rechutes testiculaires isolées (5% des garçons) ont un bon pronostic lorsqu'elles surviennent tardivement **[17,18]**.

2. Cadre et méthode d'étude

2.1 Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée à la clinique universitaire des maladies du sang (CUMAS) du CNHU-HKM de Cotonou et dans l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUD-OP de Porto-Novo.

2.1.1 Présentation du CNHU-HKM

Le Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou MAGA a été créé en 1962 par la loi N° 62-32 du 30 octobre 1962 pour une capacité de 350 lits et était appelé ''Hôpital 350 lits''. En 1963, il devient l'hôpital autonome de Cotonou. Par le décret N°490 du 21 décembre 1966, il changea de statut et devint le Centre National Hospitalier. Avec la création de l'Université Nationale du Bénin en 1970, il fut érigé par le décret N°73/008 du 10 janvier 1973 en Centre National Hospitalier Universitaire (CNHU) afin de permettre aux étudiants de médecine d'y faire leur stage pratique. Le 13 mai 1991 le décret N°91/007 lui conféra le statut d'office à caractère social et scientifique. A la mort du premier président du Bénin, il a été rebaptisé Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou MAGA, CNHU-HKM, le 03 décembre 2001, pour honorer la mémoire de ce Président sous le mandat duquel l'hôpital a vu le jour. Aujourd'hui, il s'agit du premier établissement hospitalier du pays dont la capacité d'accueil avoisine les 1000 lits.

Tenant lieu à la fois de centre hospitalier et d'hôpital universitaire, il a pour vocation :

- d'offrir des soins de référence ;
- d'assurer la formation pratique pour les agents de santé (médecins spécialistes, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers, assistants sociaux, techniciens de laboratoire, kinésithérapeutes, pharmaciens) ;
- d'assurer l'enseignement et la recherche fondamentale et opérationnelle.

Situé au Sud de la ville Cotonou, il est limité :

- au Nord et à l'Est par le Camp Guézo ;

- au sud par la présidence de la République dont il est séparé par la route inter état Bénin Togo ;
- à l'Ouest par l'Institut National Médico-Sanitaire (INMES).

Le CNHU-HKM de Cotonou comprend cinq départements à savoir :

- le département des Urgences médico-chirurgicales ;
- le département de médecine et spécialités médicales ;
- le département de chirurgie et spécialités chirurgicales ;
- le département de la santé mère-enfant ;
- le département des services biotechniques.

2.1.2 Présentation de la CUMAS

La CUMAS constitue l'un des centres nationaux de référence des pathologies hématologiques dont les leucémies aiguës lymphoblastiques. Elle est logée dans le deuxième bâtiment à droite lorsqu'on entre dans le CNHU par le portail ouvrant sur l'Avenue Jean-Paul II. Elle est actuellement dirigée par le Docteur Alban ZOHOUN.

Activités du service

On y mène diverses activités telles que :

- la consultation médicale
- la dispensation des soins aux malades
- l'hospitalisation des malades
- la prise en charge des malades avec des pathologies hématologiques
- le suivi des personnes vivant avec le virus de l'Immunodéficience Humaine
- la formation des étudiants en Médecine et en Pharmacie générale, des médecins en diplôme d'études spécialisées en cardiologie, biologie clinique, pédiatrie et chirurgie pédiatrique.

Ressources humaines

Le service de la CUMAS est fonctionnel grâce à une équipe dynamique composée de :

- un chef de Service ;
- deux médecins spécialisés en hématologie clinique ;
- un médecin généraliste ;
- six infirmiers ;
- huit aides-soignants ;
- une secrétaire.

Infrastructures

Le service dispose de :

- six salles d'hospitalisation comportant 15 lits ;
- un hôpital du jour comportant 05 lits ;
- une salle d'aphérèse ;
- une salle de soins ;
- une salle des archives ;
- un secrétariat ;
- trois bureaux de consultation.

2.1.3 Présentation du CHUD-OP

Il est situé au quartier Ouen-Linda dans la ville de Porto-Novo en République du Bénin. C'est un hôpital qui assure outre les soins, la recherche et la formation des étudiants en Médecine. Il comporte :

- d'un service de médecine composé d'une unité d'endocrinologie-diabétologie, une unité de médecine interne, d'une unité de cardiologie, de neurologie, d'une unité de soins intensifs, de dermatologie et de rhumatologie ;
- un service de chirurgie générale ;
- un service de gynécologie-obstétricale ;
- une unité d'oncologie pédiatrique ;

- un service d'ophtalmologie ;
- un service d'oto-rhino-laryngologie ;
- un service d'odontostomatologie ;
- un service d'anesthésie-réanimation ;
- un laboratoire d'analyses biomédicales ;
- un service d'imagerie médicale ;
- un service de rééducation fonctionnelle ;
- un service social ;
- une administration ;
- une pharmacie ;
- et la morgue.

2.1.4 Unité d'oncologie pédiatrique

Cette unité a été construite et inaugurée en mai 2022 par la Fondation Claudine TALON, qui finance les activités de l'unité. Elle est intégrée au service de pédiatrie du CHUD/OP. Mis en place depuis 2017**,** le comité d'oncologie est dirigé par le chef-service de la pédiatrie. L'unité d'oncologie pédiatrique est située au premier étage du service de Pédiatrie.

Ressources humaines

Cette unité dispose :

- d'un personnel médical
  - ♦ permanent :
    - un oncopédiatre ;
    - trois (03) médecins pédiatres.

- ♦ intervenants externes :
  - une oncopédiatre ;
  - un oncohématologue ;
  - un ophtalmologue ;
  - un chirurgien pédiatre ;
  - un onco-radiologue ;
  - un psychologue.
  - une pharmacienne
- ➢ d'un personnel paramédical
  - ♦ dix (10) infirmiers ;
  - ♦ sept (07) aides-soignants.
- ➢ autre personnel :
  - ♦ douze (12) gardes malades ;
  - ♦ une assistante sociale ;
  - ♦ une nutritionniste ;
  - ♦ une secrétaire.

Infrastructures

L'unité dispose de :

- ➢ deux salles de consultations ;
- ➢ une salle de geste ;
- ➢ huit salles d'hospitalisation dont une pour l'hôpital du jour ;
- ➢ une salle de jeux ;
- ➢ une pharmacie ;
- ➢ une salle de soins ;
- ➢ une salle de chimiothérapie ;
- ➢ une salle de garde ;
- ➢ le bureau de l'assistante sociale ;

- le bureau de la surveillante du service ;
- le secrétariat ;
- le bureau du chef service ;
- une salle de conférence (au deuxième étage).

Matériels

Cette unité dispose :

- des concentrateurs d'oxygène ;
- des appareils réducteurs de pression avec défibrillateurs ;
- des dynamaps ;
- des appareils de purification et de filtrage d'air ;
- un (01) échographe ;
- trente-trois (33) lits d'hospitalisation.

2.2 Méthode d'étude

2.2.1 Type d'étude

Il s'est agi d'une étude de cohorte à collecte rétrospective et prospective, à visée descriptive et analytique.

2.2.2 Période de l'étude

L'étude s'est déroulée sur cinq années allant du 1er Janvier 2019 au 31 Décembre 2023.

2.2.3 Population d'étude

La population d'étude a été représentée par l'ensemble des enfants atteints de LAL suivies au CNHU-HKM et au CHUD-OP au cours de la période d'étude.

2.2.4 Critères d'éligibilité

- **Critères d'inclusion**

Ont été inclus :

- les enfants âgés de 0 à 18 ans révolus ;
- les enfants au CNHU-HKM ou au CHUD-OP suivis pour LAL confirmé au myélogramme ± immunophénotypage.

- **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus :

- ♦ les enfants dont les dossiers sont incomplets.

2.2.5 Echantillonnage

- **Technique d'échantillonnage** : Elle était non probabiliste avec le recensement exhaustif de tous les dossiers selon les critères d'éligibilité.
- **Taille de l'échantillon** : Elle a été fonction du nombre de dossiers enregistrés au cours de la période d'étude.

2.2.6 Variables de l'étude

- **Variables dépendantes**

La variable dépendante était la présence ou non de la rémission en fin d'induction. Elle est définie selon les critères suivants :

- ♦ sur l'hémogramme :
  - absence de blastes ;
  - polynucléaires neutrophiles > 1G/L ;
  - plaquettes > 100 G/L.
- ♦ sur le myélogramme :
  - moins de 5% de blastes

- **Variables indépendantes**

- ♦ **Variables relatives aux caractéristiques socio-démographiques**

- Enfant : âge, sexe, ethnie, milieu de provenance
- Parents : profession, situation matrimoniale, niveau d'instruction

- ♦ **Variables relatives aux antécédents :**

- Personnels : état vaccinal ; exposition à des radiations ionisantes ou substances chimiques ; maladie génétique, malformation.

- Familiaux : antécédent de cancer ; antécédent de leucémie ; toxicomanie ; malformation ; maladie génétique.

♦ **Variables relatives aux données cliniques**

- Délai de consultation ;
- Motif de consultation ;
- Rapports anthropométriques (Poids/Taille, Poids/Âge, Taille/Âge, IMC/Âge) ;
- Signes physiques.

♦ **Variables relatives aux données paracliniques**

- Biologie : hémogramme ; myélogramme ; immunophénotypage ; cytogénétique ; biologie moléculaire ; bilan de lyse tumoral ; bilan d'hémostase ; sérologie ; bilan hépatique ;
- Imagerie : scanner cérébral ; échographie cardiaque

♦ **Variables relatives aux groupes pronostiques**

- Groupe à risque standard : il s'agissait des enfants qui réunissaient les quatre critères suivants :
  - âge > 1 an et < 10 ans
  - nombre de globules blanc < 50000/mm^3
  - LAL de phénotype B
  - pas d'atteinte du SNC
- Groupe à risque élevé : Il s'agissait des enfants présentant au moins l'un des critères suivants :
  - âge < 1 an et ≥ 10 ans
  - nombre de globules blanc ≥ 50000/mm^3
  - LAL de phénotype T
  - atteinte du SNC

- corticorésistance et/ou chimiorésistance
- absence de rémission en fin d'induction

♦ **Variables thérapeutiques**

- Chimiothérapie
- Greffe de moelle osseuse
- Thérapie ciblée

♦ **Variables relatives au statut évolutif**

- Vivant
- Décédé
- Perdu de vue
- Rémission
- Echec thérapeutique
- Abandon thérapeutique

2.2.7 Collecte des données

➢ **Outil et technique de collecte des données**

La collecte de données s'est effectuée par l'exploitation des dossiers médicaux des enfants. Une fiche de dépouillement digitalisée à l'aide de l'application KoboCollect a été conçue pour faciliter la collecte des données sur smartphone.

➢ **Pré-test**

Nous avons effectué un pré-test avec la fiche sur dix dossiers. Cette étape a permis de la réajuster et de définir la démarche à suivre pour la collecte proprement dite des données.

➢ **Déroulement de la collecte**

Nous avons préalablement recensé de façon exhaustive dans les registres d'admission et d'hospitalisation les cas de LAL chez l'enfant puis nous avons recherché les dossiers aux archives de la CUMAS du CNHU-HKM et de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUD-OP. Nous avons ensuite sélectionné les

dossiers exploitables que nous avons dépouillés et les données ont été transcrites sur les fiches d'enquêtes.

2.2.8 Traitement et analyse des données

- **Aspects descriptifs**

Les données collectées ont été importées dans Excel Microsoft 365. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel Python. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne avec l'écart-type lorsque la distribution était normale et par la médiane et son intervalle interquartile IIQ (Q1 ; Q3) lorsque la distribution était asymétrique. Les variables qualitatives ont été exprimée en effectif et en pourcentage.

- **Aspects analytiques**

La comparaison de fréquence a été faite à l'aide du test exact de Fisher. Une *p*-value inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

2.2.9 Considérations éthiques et administratives

Notre étude s'est déroulée dans le strict respect des normes déontologiques et des règles hiérarchiques. Ainsi, nous avons obtenu avant le début de l'enquête, les autorisations des directeurs généraux du CNHU-HKM et du CHUD-OP ainsi que des chefs de service de la CUMAS et de l'unité d'oncologie pédiatrique. L'anonymat et la confidentialité des données recueillies ont été rigoureusement respectés. Les données recueillies n'ont été utilisées que dans le cadre de la présente étude.

3. Résultats

3.1 Profil épidémiologique

3.1.1 Diagramme de flux de l'échantillonnage

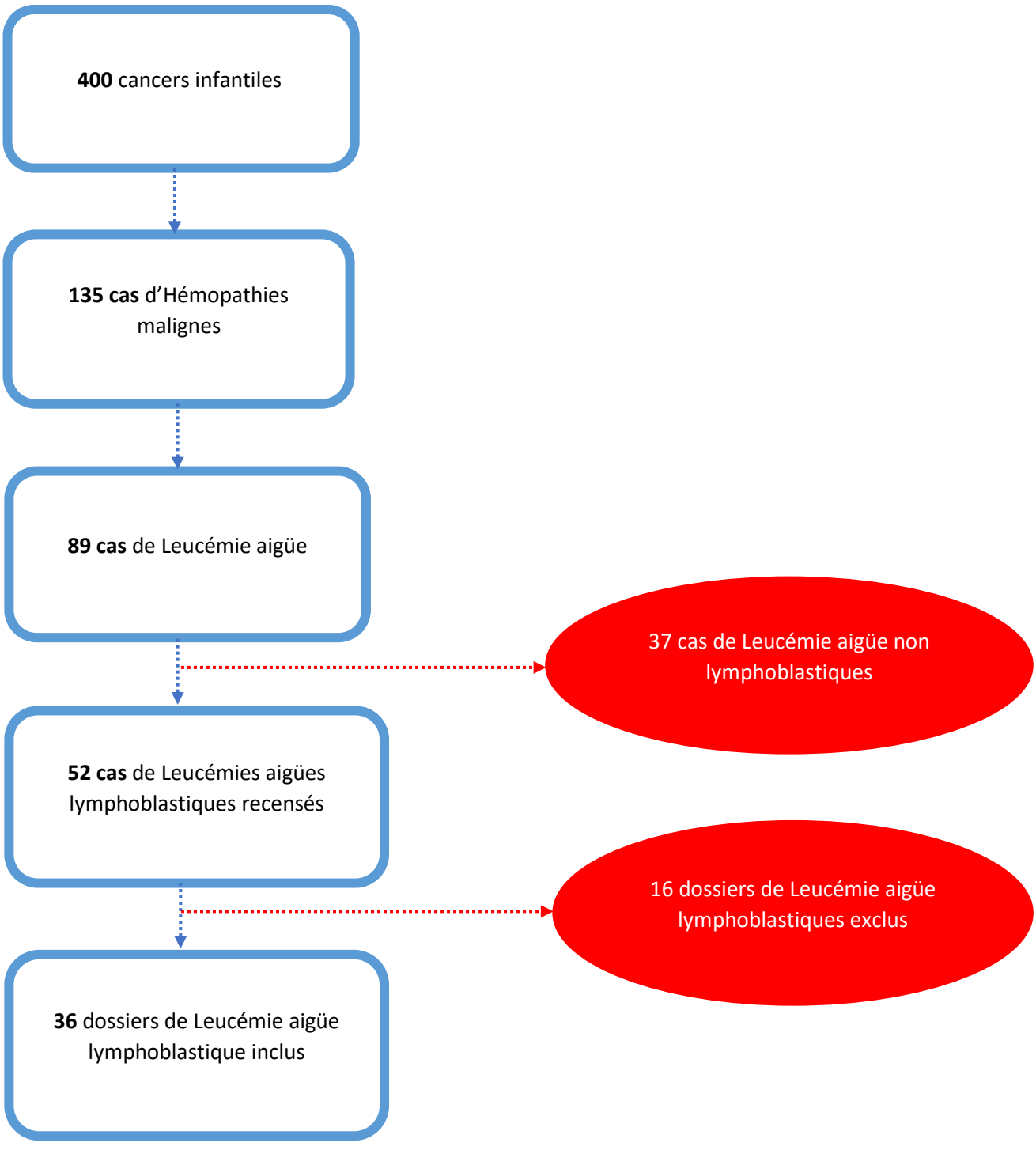


Figure 3 : Diagramme de flux

3.1.2 Fréquence

Sur un total de 400 cas de cancers infantiles enrégistrés au cours de la période d'étude, nous avons recensé 135 cas d'hémopathies malignes dont 89 cas de leucémies aigües parmi lesquels 52 étaient des leucémies aiguës lymphoblastiques soit une fréquence de la LAL de 13% des cancers infantiles.

3.1.3 Caractéristiques socio-démographiques

3.1.3.1 Répartition selon le sexe

La prédominance masculine a été retrouvée avec une proportion de 63,9% (n=23). Le sex ratio H/F était de 1,8.

3.1.3.2 Répartition selon l'âge

La moyenne de l'âge parmi les 36 enfants enquêtes était de 9,8ans ± 4,43 ; les extrêmes étaient 1 et 18 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 5 à 12 ans avec 18 cas soit 50%. La figure 4 montre la répartition des enfants selon les tranches d'âge.

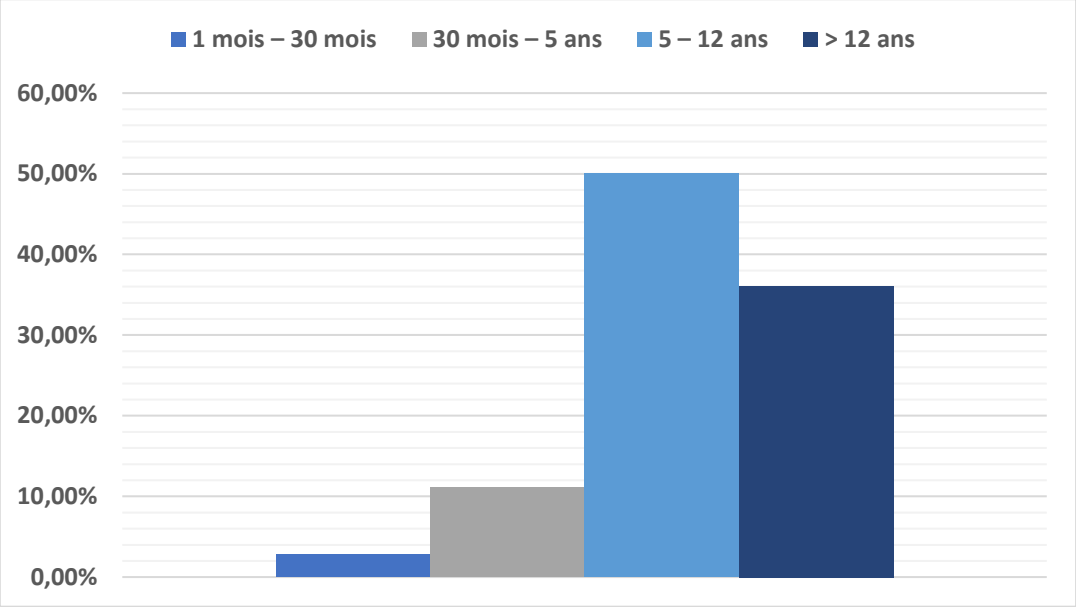


Figure 4 : Répartition des enfants selon les tranches d'âge

3.1.3.4 Répartition selon le lieu de résidence

La quasi-totalité des patients étaient béninois (97,2%). Seul un patient était d'origine nigériane soit 2,8%.

Plus de la moitié des enfants de notre population d'étude vivaient en zone urbaine notamment dans trois grandes villes du Bénin que sont Abomey-Calavi (25%) suivi de Cotonou (22,2%) et Porto-Novo (13,9%). La répartition des patients selon la commune de résidence est résumée dans le tableau IV.

Tableau IV : Répartition des enfants selon le lieu de résidence

Commune	Effectif (n = 36)	Pourcentage (%)
Abomey Calavi	9	25,0
Cotonou	8	22,2
Porto-Novo	5	13,9
Sèmè Kpodji	1	2,8
Pahou	1	2,8
Kpomassè	1	2,8
Gogounou	1	2,8
Grand Popo	1	2,8
Pobè	1	2,8
Nigeria	1	2,8
Parakou	1	2,8
Natitingou	1	2,8
Djougou	1	2,8
Toffo	1	2,8
Non renseigné	3	8,3

3.1.3.5 Répartition selon les groupes socio-linguistiques

L'ethnie Fon et apparentées était la plus représentée avec 69,4% (25 patients), suivie du yoruba et apparentés (19,4%). Le tableau V montre la répartition des enfants en fonction de leur groupe socio-linguistique.

Tableau V : Répartition des enfants selon les groupes socio-linguistiques

Ethnie	Effectif (n = 36)	Pourcentage (%)
Fon et apparentées	25	69,4
Yoruba et apparentées	7	19,4
Dendi et apparentées	2	5,6
Adja et apparentées	1	2,8
Bariba et apparentées	1	2,8

3.1.3.6 Répartition selon la profession des parents

La majorité des parents de notre série soit 75% des pères et 86,1% des mères était des commerçants comme résumé dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition des enfants selon la profession des parents

	Effectif	Pourcentage (%)
Profession du père (n = 36)		
Commerçant/Revendeur	27	75
Fonctionnaire	5	13,9
Ouvrier/Conducteur de Taxi	2	5,6
Maintenancier	1	2,8
Cultivateur/Eleveur	1	2,8
Profession de la mère (n = 36)		
Commerçante/Revendeuse	31	86,1
Chômeur/Femme au foyer	4	11,1
Fonctionnaire	1	2,8

3.1.3.7 Répartition selon le niveau d'instruction des parents

La majorité des parents avait un bas niveau d'instruction. Douze (12) pères soit 33.3% avait un niveau primaire suivis de 30.6% avec un niveau secondaire. Une proportion de 47,2% des mères des enfants de notre série avait un niveau primaire et treize (13) d'entre elles soit 36,1% étaient non scolarisées. Le tableau VII résume la répartition selon le niveau d'instruction des parents.

Tableau VII : Répartition des enfants selon le niveau d'instruction des parents

	Effectif	Pourcentage (%)
Niveau d'instruction du père (n = 36)		
Primaire	12	33,3
Secondaire	11	30,6
Supérieur	9	25
Non scolarisé	4	11,1
Niveau d'instruction de la mère (n = 36)		
Primaire	17	47,2
Non scolarisé	13	36,1
Supérieur	3	8,3
Secondaire	3	8,3

3.2 Profil clinique

3.2.1 Délai de consultation

Le délai médian de consultation était de 4 mois avec un IIQ = [2 – 8] mois. La majorité des enfants ont consulté dans un délai de moins de 3 mois (88,8%) depuis le début des symptômes. Le tableau VIII indique la répartition des enfants en fonction du délai de consultation.

Tableau VIII : Répartition des enfants selon le délai de consultation

Délai de consultation	Effectif (n = 36)	Pourcentage (%)
Moins de 3 mois	32	88,8
3 à 6 mois	2	5,6
Plus de 6 mois	2	5,6

3.2.2 Motif de consultation

La fièvre a été le motif le plus fréquent de consultation de notre série (100%) suivie de l'asthénie physique (88,9%). Le tableau IX résume la répartition des enfants en fonction du motif de consultation.

Tableau IX : Répartition des enfants selon le motif de consultation

	Effectif	Pourcentage (%)
Fièvre	36	100
Asthénie physique	32	88,9
Saignements	11	30,6
Epistaxis	5	13,9
Rectorragie	2	5,6
Gingivorragie	2	5,6
Hématémèse	1	2,8
Méléna	1	2,8
Douleur osseuse	11	30,6
Dyspnée	9	25,0
Amaigrissement	8	22,2

3.2.3 Antécédents et facteurs de risque

Dans notre série :

- Un seul enfant n'avait pas un état vaccinal à jour (2,8%).

- On ne retrouvait d'exposition à des radiations ionisantes ni à des substances chimiques (benzène), de maladies génétiques ni retard de croissance chez aucun des enfants.

Nous n'avons pas retrouvé d'antécédent de cancer familial et particulièrement pas de leucémie.

3.2.4 Rapports anthropométriques

Dans notre étude, les rapports anthropométriques ont été déterminés selon les normes OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de croissance de l'enfant établies en 2007. Ainsi dix (10) enfants étaient dénutris soit 27,8% ; un enfant présentait un gigantisme et cinq (05) étaient en insuffisance pondérale. La répartition selon l'interprétation des rapports anthropométriques est résumée dans le tableau X.

Tableau X : Répartition des enfants selon les rapports anthropométriques

	Effectif	Pourcentage (%)
Statut pondéral (n = 17)		
Normal	12	70,6
Insuffisance pondérale modérée	4	23,5
Insuffisance pondérale sévère	1	5,9
Croissance staturale (n = 36)		
Normal	31	86,1
Risque de Retard de croissance	4	11,1
Gigantisme	1	2,8
Etat nutritionnel (n = 36)		
Normal	17	47,2
Risque de dénutrition aigue	9	25,0
Dénutrition aigue modérée	6	16,7
Dénutrition aigue sévère	4	11,1

3.2.5 Signes physiques

La pâleur des muqueuses a été retrouvée chez la totalité des enfants. L'examen physique a retrouvé des adénopathies chez près de la moitié (52,8%) des enfants. La splénomégalie a été retrouvé chez 13 enfants (36,1%) parmi lesquels trois (03) étaient au stade I (23,1%), six (06) au stade II (46,2%), un au stade III (7,6%) et trois (03) au stade IV (23,1%) de HACKETT.

Le tableau XI résume la répartition des enfants selon les signes retrouvés à l'examen physique.

Tableau XI : Répartition des enfants selon les signes physiques

	Effectif	Pourcentage (%)
Pâleur	36	100
Adénopathie	19	52.8
Splénomégalie	13	36.1
Hépatomégalie	7	19.4
Hémorragie cutanéo-muqueux	4	11.4
Ecchymoses	2	5.7
Pétéchies	2	5.7
Amygdale tuméfié	3	8.6
Hypertrophie testiculaire	1	2.8
Flou visuel	1	2.8

3.3 Profil paraclinique

3.3.1 Hémogramme

Tous les enfants ont réalisé un hémogramme. La moyenne du taux d'hémoglobine était de 6,6g/dl ± 2,14 avec des extrêmes de 1,9 et 10,7g/dl. L'anémie a été retrouvée chez la totalité des enfants. Il s'agissait d'une anémie normocytaire chez la majorité (69,4%). La normochromie était présente chez trente-deux (32) enfants.

La médiane du nombre de leucocyte était de 23,65G/L avec un intervalle interquartile IIQ = [9,3 – 66,7]. Les extrêmes étaient 1,3G/L et 376G/L. Une hyperleucocytose a été révélée chez 72,3% (n = 26) et une leucopénie chez 13,9% (n = 5). La neutropénie a été retrouvée chez 44,5% des enfants (n = 16) dont dix (10) enfants présentaient une agranulocytose. L'hémogramme a également montré une hyperlymphocytose chez 55,6% (n = 20) et une lymphopénie chez 19,4% (n = 7). La médiane de la numération lymphocytaire était de 4,96G/L avec un IIQ = [1,8 – 10] avec des extrêmes de 0G/L et 59,75G/L. Trente-cinq (35) enfants soit 97,2% avaient une thrombopénie. On retrouvait une blastose périphérique chez 26 enfants, soit 72,2%. Une pancytopénie était présente chez 15 enfants, soit 41,7%. Le tableau XII regroupe les données de l'hémogramme dans notre série.

Tableau XII : Répartition des enfants selon les données de l'hémogramme

	Effectif	Pourcentage (%)
Hémoglobine		
Anémie	36	100,0
VGM		
Normocytose	25	69,4
Microcytose	6	16,7
Macrocytose	5	13,9
CCMH		
Normochromie	32	88,9
Hypochromie	4	11,1
Nombre de réticulocytes		
Arégénérative	36	100,0

Tableau XII : Répartition des enfants selon les données de l'hémogramme (Suite)

	Effectif	Pourcentage (%)
Nombre de globules blancs		
Hyperleucocytose entre 10 à 50G/l	15	41,7
Hyperleucocytose ≥ 50G/l	11	30,6
Leucopénie	5	13,9
Normal	5	13,9
Polynucléaires neutrophiles		
Normal	18	50,0
Agranulocytose	10	27,8
Neutropénie sans agranulocytose	6	16,7
Hyperneutrophilie	2	5,6
Lymphocytes		
Hyperlymphocytose	20	55,6
Normal	9	25,0
Lymphopénie	7	19,4
Nombre de plaquettes		
Thrombopénie légère	16	44,4
Thrombopénie sévère	10	27,8
Thrombopénie modérée	9	25,0
Normal	1	2,8
Blastose périphérique		
Plus de 20%	24	66,7
Pas de blastose périphérique	10	27,8
Moins de 20%	2	5,6

3.3.2 Immunophénotypage

L'immunophénotypage a été réalisé chez dix (10) enfants soit 27,8%. La LAL B a été retrouvée chez 9 enfants (25% de l'ensemble des malades inclus dans l'étude et 90% de ceux ayant réalisé l'immunophénotypage) et un enfant avait une LAL T (2,8% de l'ensemble des malades inclus dans l'étude et 10% de ceux ayant réalisé l'immunophénotypage).

3.3.3 Examen cytogénétique

Dans notre série, quatre enfants ont réalisé un examen cytogénétique en l'occurrence le caryotype médullaire. Les anomalies chromosomiques retrouvées sont l'hyperdiploïdie (plus de 50 chromosome) , la translocation (9,22) traduisant la présence de chromosome Philadelphie, la translocation (4,8) et la translocation ((8,9) et (7,17) ; toutes réparties en proportion égale (2,8% de l'ensemble des malades inclus dans l'étude et 25% de ceux ayant réalisé l'immunophénotypage). Ces résultats sont regroupés dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Répartition des enfants selon les résultats du caryotype médullaire

	Effectif	Pourcentage (%)
Non fait	32	88,9
t (9,22)	1	2,8
t (4,8)	1	2,8
t (8,9) et t (7,17)	1	2,8
Hyperdiploïdie	1	2,8

3.3.4 Biologie moléculaire

Elle n'a été réalisée chez aucun des enfants.

3.3.5 Bilan des complications

3.3.5.1 Bilan de lyse tumorale

Dans notre population d'étude, l'uricémie était normale chez 47,2% des enfants (17 enfants) et une hyperuricémie a été retrouvée chez cinq enfants soit 13,9%.

L'ionogramme sanguin a été réalisé chez 24 enfants (66,7%) et on retrouvait une hypokaliémie chez un enfant ; le reste était normal.

La calcémie et la phosphorémie ont été réalisés chez 21 enfants et deux enfants soit 5,6% avait une calcémie basse et une phosphorémie élevée.

La lactate déshydrogénase (LDH) a été réalisée chez trois (03) enfants (8,3%) et était élevée chez les trois.

Vingt-cinq (25) enfants soit 69,4% ont réalisé un bilan rénal qui n'était perturbé que chez un enfant (2,8%).

Au total, un syndrome de lyse tumorale a été retrouvé chez 9 enfants soit 25%.

3.3.5.2 Bilan d'hémostase

Six enfants (16,7%) avaient réalisé un bilan d'hémostase fait du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activé (TCA) et il était normal chez tous.

3.3.6 Autres bilans

3.3.6.1 Protidémie

Une proportion de 36,1% des enfants soit 13 enfants ont réalisés une protidémie. Aucune anomalie n'a été retrouvée.

3.3.6.2 Scanner cérébral

Deux enfants (5,6%) ont réalisé un scanner cérébral. Les anomalies retrouvées sont : une atrophie corticale et une sinusite.

3.3.7 Bilan pré thérapeutique

3.3.7.1 Echographie cardiaque

Elle a été réalisée chez 13 enfants (36,1%) et aucun d'entre eux n'avait de contre-indication à l'institution de la chimiothérapie.

3.3.7.2 Transaminases

L'ASAT a été réalisée chez 25% des malades. Elle était normale dans 11,1% des cas et perturbé dans 13,9% des cas. L'ALAT a été réalisée chez 27,8% des enfants. Elle était normale dans 19,4% des cas et perturbé dans 8,4% des cas. Le tableau XIV regroupe les résultats des transaminases.

Tableau XIV : Répartition des enfants selon les résultats des transaminases

	Effectif	Pourcentage (%)
ASAT		
Non fait	27	75,0
Normal	4	11,1
1,5N	0	0
2N	1	2,8
> 2N	4	11,1
ALAT		
Non fait	26	72,2
Normal	7	19,4
1,5N	1	2,8
2N	0	0
> 2N	2	5,6

3.3.7.3 Sérologies

Les sérologies hépatiques (antigène Hbs et les anticorps anti-VHC) ont été réalisées chez sept (07) enfants et sont toutes négatives (19,4%) comme le montre le tableau XV.

Tableau XV : Répartition des enfants selon les tests sérologiques

	Effectif	Pourcentage (%)
Antigène Hbs		
Non fait	29	80,6
Négatif	7	19,4
Anticorps anti-VHC		
Non fait	29	80,6
Négatif	7	19,4

3.4 Groupes pronostiques

Le groupe à risque élevé était celui majoritaire avec une proportion de 69,4% (n=25).

3.5 Aspect thérapeutique

3.5.1 Données relatives à la chimiothérapie

Sur les 36 enfants inclus dans notre étude, dix-neuf (19) ont bénéficié d'une chimiothérapie soit les 52,8%.

3.5.2 Données relatives aux phases de la chimiothérapie

Parmi les enfants mis sous chimiothérapie, douze (12) ont reçu la consolidation et seulement deux (02) avaient reçu l'intensification 2 et l'interphase. Ces données sont résumées dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Répartition des enfants ayant reçu la chimiothérapie suivant les phases de la chimiothérapie

	Effectif	Pourcentage (%)
Induction	19	100
Consolidation	12	63,1
Intensification 1	7	36,8
Interphase	7	36,8
Intensification 2	2	10,5
Entretien	2	10,5

3.5.3 Données relatives à la greffe de moelle osseuse

Aucun enfant de notre série n'a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse.

3.5.5 Données relatives à la thérapie ciblée

Un enfant a bénéficié de la thérapie ciblée (2,8%).

3.5.6 Données relatives à la réponse au traitement

Sur les 19 enfants ayant bénéficié d'une chimiothérapie, treize (13) ont pu être évalués par rapport à la réponse au traitement. Les enfants ayant pu réaliser un myélogramme de statut en fin d'induction ont été considérés. Parmi eux, 10 (76,9%) avaient eu une rémission et trois (03) enfants soit 23,1% ont été en échec thérapeutique.

Sur les 10 enfants en rémission, deux ont eu une rechute soit un taux de rechute de 20%.

3.6 Aspect évolutif

3.6.1 Données relatives à l'évolution

Sur les 13 enfants régulièrement suivis ; 38,5% étaient en vie, 23% sont décédés et 38,5% étaient perdus de vue.

3.6.2 Causes du décès

La leucostase était la cause de décès la plus représentée dans notre série avec une proportion de 44,4% suivie du choc septique (33,3%). Le tableau XVII résume les causes du décès dans notre population d'étude.

Tableau XVII : Répartition des enfants selon les causes du décès

	Effectif	Pourcentage (%)
Leucostase	4	44,4
Choc septique	3	33,3
CIVD	1	11,1
Choc septique + CIVD	1	11,1

3.7 Etude de la survie

L'étude de la survie a été réalisée à partir de 13 dossiers d'enfants retenus sur le critère de l'existence d'une date d'inclusion (date d'entrée) et une date de point (date de décès ou de dernière nouvelle). Le calcul de la survie s'est fait selon la méthode de Kaplan-Meier.

3.7.1 Survie globale

Nous avons travaillé sur des dossiers d'enfants d'une période étalée sur 5 ans. De ce fait, la survie globale de certains patients ne peut pas excéder 2 ans. Ainsi la probabilité de survie globale à 2 ans de la LAL dans notre étude est d'environ 75%. La figure 7 montre la courbe de survie globale.

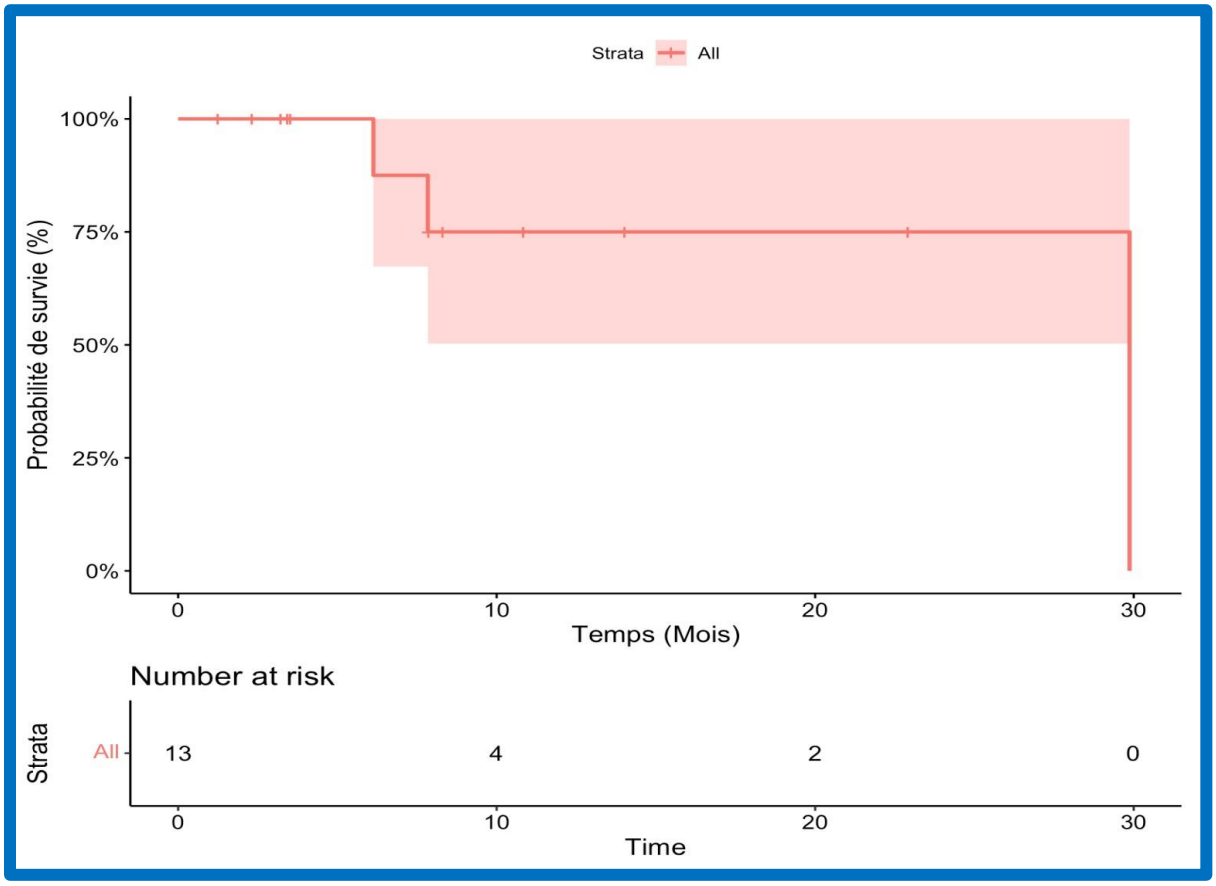


Figure 5 : Courbe de survie globale

3.7.2. Survie sans événements

Dans notre population d'étude, la survie sans évènements à 1 an est d'environ 60% comme le montre la figure 6.

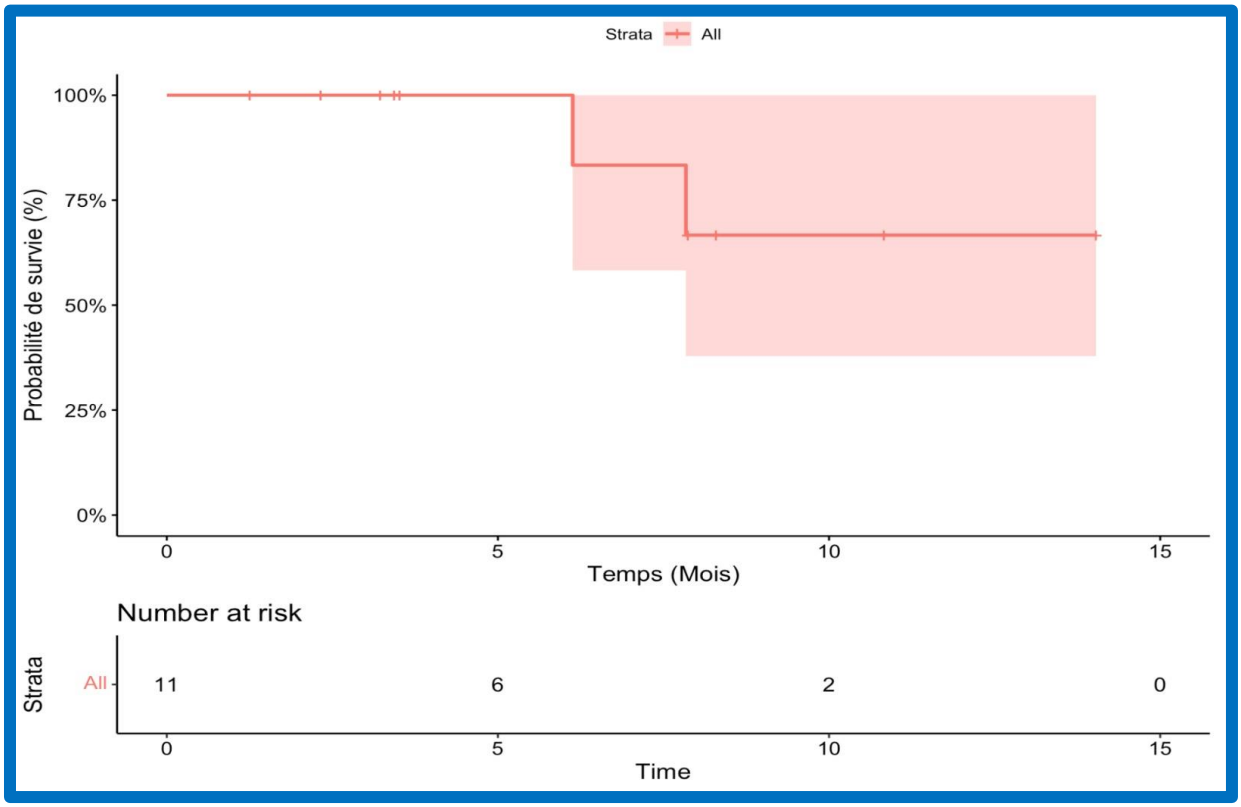


Figure 6 : Courbe de survie sans évènements

3.7.3 Facteurs associés à la survie

3.7.3.1 Age et rémission

Il n'y avait pas d'association entre l'âge et la rémission.

Tableau XVIII : Association entre l'âge et la rémission

Age	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
30 M-5 ans	2 (100%)	0	0,40	-	-
5 – 12 ans	6 (85,7%)	1(14,3%)	0,49	6,00	0,33- 107
> 12 ans	2 (50%)	2 (50%)	-	1	

3.7.3.2 Sexe et rémission

Il n'y avait pas d'association entre le sexe et la rémission comme le montre le tableau XXI.

Tableau XIX : Association entre le sexe et la rémission

Sexe	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
Masculin	8 (80%)	2 (20%)	1	2,00	0,11-34,82
Féminin	2 (66,7%)	1 (33,3%)		1	

3.7.3.3 Etat nutritionnel et rémission

Il n'y avait pas d'association entre l'état nutritionnel et la rémission.

Tableau XX : Association entre l'état nutritionnel et la rémission

Etat nutritionnel	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
Normal	7(87,5%)	1(12,5%)	0,51	4,66	0,29-73,38
Dénutrition	3 (60%)	2 (40%)		1	

3.7.3.4 Splénomégalie et rémission

Il n'y avait pas d'association entre la splénomégalie et la rémission.

Tableau XXI : Association entre la splénomégalie et la rémission

Splénomégalie	Rémission		*p*value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
Oui	7(87,5%)	1(12,5%)	0,51	4,66	0,29-73,38
Non	3 (60%)	2 (40%)		1	

3.7.3.5 Adénopathie et rémission

Il n'y avait pas d'association entre l'adénopathie et la rémission.

Tableau XXII : Association entre adénopathie et rémission

Adénopathie	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
Oui	5(71,4%)	2(28,6%)	1	0,50	0,03-7,45
Non	5 (80%)	1 (20%)		1	

3.7.3.6 Nombre de globules blancs et rémission

Il n'y avait pas d'association entre le nombre de globules blancs et la rémission.

Tableau XXIII : Association entre le nombre de blancs et la rémission

Nombre de GB	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
≥ 50 G/L	1(33,3%)	2(66,7%)	0,22	**0,10**	**0,004-2,50**
10 – 50 G/L	5(83,3%)	1(16,7%)	-	1	
Normal	2 (100%)	0	1	0	-
Leucopénie	2 (100%)	0	1	0	-

3.7.3.7 Pancytopénie et rémission

Il n'y avait pas d'association entre la pancytopénie et la rémission (tableau XXVI).

Tableau XXIV : Association entre pancytopénie et rémission

Pancytopénie	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
Oui	5(83,3%)	1(16,7%)	1	2	0,13-29,80
Non	5(71,4%)	2(28,6%)		1	

3.7.3.8 Lyse tumorale et rémission

Il n'y avait pas d'association entre la lyse tumorale et la rémission.

Tableau XXV : Association entre la lyse tumorale et la rémission

Lyse tumoral	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
Oui	5(83,3%)	1(16,7%)	1	2	0,13-29,80
Non	5(71,4%)	2(28,6%)		1	

3.7.3.9 Immunophénotypage et rémission

Il y avait une association entre l'immunophénotypage et la survenue de la rémission. En effet tous les enfants qui avaient une LAL B avaient eu une rémission (*p*-value = 0,045) comme le montre le tableau XXVI.

Tableau XXVI : Association entre l'immunophénotypage et la rémission

Immunophénotypage	Rémission		*p*-value	OR	IC95%
	Oui (n=10)	Non (n=3)			
LAL B	7(100%)	0	**0,045**	-	-
LAL T	1(100%)	0	1	-	-
Non fait	2(66,7%)	3(33,3%)	1	0	-

4. Discussion

La discussion de notre étude s'articulera autour de trois points que sont :

- Atteinte des objectifs
- Qualité et validité de l'étude
- Commentaire et comparaison de nos résultats

4.1 Atteinte des objectifs

Il s'est agi d'une étude de cohorte à visée descriptive et analytique sur cinq années. Elle avait pour objectif d'étudier la survie des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) et suivis à la CUMAS du CNHU-HKM de Cotonou et à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUDOP de porto Novo. Au terme de ce travail, nous pouvons affirmer que les objectifs fixés au début de l'étude ont été atteints car il nous a permis de décrire le profil épidémiologique de la population atteinte, de déterminer la survie des enfants suivis pour LAL et d'identifier les facteurs associés à la survie chez ces enfants.

4.2 Qualité et validité des résultats

Notre étude s'est basée sur l'analyse des dossiers médicaux. Ainsi, nous avons connu des biais car certains éléments n'ont pas été renseignés ou insuffisamment renseignés rendant inexploitables les dossiers et diminuant la taille de notre échantillon. Néanmoins, les critères d'éligibilité ont été respectés lors de la sélection des dossiers. Notre échantillonnage était non probabiliste et tous les patients répondant aux critères d'inclusion ont été retenus. La collecte a été faite par nous-même à l'aide d'un questionnaire digitalisé bien structuré.

4.3 Limites de l'étude

Les limites de cette étude se résument en plusieurs points :

- Toutes les variables permettant d'exploiter les dossiers auxquels nous avons eu accès n'ont pas été renseignées dans leur intégralité, ceci dû aux conditions d'archivage des dossiers. Cependant les dossiers retenus ont rempli les critères d'éligibilité.

- L'incapacité d'appréhension de l'évolution de la LAL chez tous les enfants traités dû au grand nombre de perdus de vue et d'abandon thérapeutique
- L'absence de données sur la perception socio-culturelle des parents vis-à-vis de la LAL et ainsi que leur situation économique limitant dans l'identification des raisons de l'abandon thérapeutique
- Non disponibilité de certains bilans paracliniques (immunophénotypage, caryotype médullaire...) dans les deux centres universitaires (CNHU-HKM, CHUD-OP)

Malgré ces limites, les objectifs de cette étude ont été atteints.

4.4 Commentaire et comparaison

4.4.1 Profil épidémiologique

4.4.1.1 Fréquence

Dans notre étude, la leucémie aigüe lymphoblastique représentait 13% des cancers infantiles et 58,4% des leucémies aigües. Au Burkina Faso en 2011, il a été retrouvé une fréquence de 23% de LAL parmi les cancers infantiles **[47]**. Une étude marocaine faite en 2014 au CHU IBN Sina a signalé une fréquence de 74% de LAL parmi les cas de leucémies aigües chez l'enfant **[48]**. Ce faible résultat dans notre étude pourrait s'expliquer par la faible utilisation des services de santé par la population au Bénin dû au faible pouvoir d'achat et à l'inaccessibilité géographique, la méconnaissance des signes d'appel par les médecins ainsi que le manque d'oncohématologue dans le secteur privé.

4.4.1.2 Sexe

Dans notre série, la prédominance masculine a été retrouvée à 63,9% (n=23) avec un sex ratio de 1,8. Ce résultat est en concordance avec celui d'une étude faite au Mali en 2009 qui a signalé une nette prédominance masculine avec un sex ratio 2 **[16]**. Une étude sur la LAL infantile à Ouagadougou (Burkina Faso) en 2011 et

une autre sur les hémopathies malignes à Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2004 ont rapporté respectivement un sex ratio de 1,25 et 1,03 **[47,49]**.

4.4.1.3 Age

La moyenne d'âge parmi les 36 enfants inclus était de 9,8ans ± 4,43 avec des extrêmes étaient de 1 et 18ans ; superposable à celle rapporté au Burkina Faso en 2011 qui retrouvait une moyenne d'âge de 10,77 ans ± 2,82 ans **[47]**. Au CHU IBN Sina au Maroc en 2014 il a été signalé une moyenne plus basse qui était de 5 ans **[48]**.

Dans notre série, la tranche d'âge la plus représentée était celle de 5 à 12 ans. Ce résultat est différent de celui trouvé au Liban en 2017 qui retrouvait une tranche d'âge de 3 à 6 ans conformément aux données de la littérature **[1,12]**. Cette différence pourrait s'expliquer par une période d'étude plus longue au Liban (2005-2017) et une taille d'échantillon plus grande qui est de 75 enfants.

4.4.1.4 Lieu de résidence

Nous avons constaté dans notre étude une forte concentration des patients dans les zones urbaines notamment dans les plus grandes villes du Sud-Bénin (Abomey-Calavi, Cotonou et Porto-Novo). Cet état de chose pourrait s'expliquer par la situation géographique de la CUMAS du CNHU et de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUD au Sud du pays et l'absence de centres spécialisés de prise en charge de la LAL dans les autres régions du pays.

4.4.1.5 Ethnie

L'ethnie la plus représentée dans notre population d'étude est le Fon et apparentés faisant 69,4% (n=25). Cette constatation s'expliquerait par le fait que ce groupe ethnique représente le groupe majoritaire au Bénin, soit 39,2% de la population nationale **[50]**.

4.4.1.6 Profession des parents et niveau socio-économique

Dans notre série, nous nous sommes basés sur la profession des parents pour évaluer le niveau socio-économique. La majorité était des commerçants. Ainsi ont-ils un revenu mensuel irrégulier. Cette situation expliquerait la difficulté pour la plupart d'honorer les examens nécessaires pour l'établissement et l'affinement du diagnostic ainsi que le traitement qui sont assez couteux.

4.4.1.7 Niveau d'instruction des parents

Un bas niveau d'instruction était prédominant. Douze (12) pères soit 33.3% avait un niveau primaire suivis de 30.6% avec un niveau secondaire. Une proportion de 47,2% des mères des enfants de notre série avait un niveau primaire et treize (13) d'entre elles soit 36,1% étaient non scolarisées. Cette situation conforte l'idée selon laquelle le bas niveau d'instruction des parents a pour conséquence la non fréquentation de centre de santé favorisant ainsi le diagnostic tardif, le manque de traitement et le décès des patients.

4.4.2 Profil clinique

4.4.2.1 Délai de consultation

Le délai médian de consultation était de 4 mois avec un IIQ = [2 – 8] mois dans la présente étude. Une étude faite au Congo Brazzaville en 2011 retrouvait un délai moyen de 4,2 ± 3,5 mois **[55]**. Ce délai pourrait s'expliquer par la consultation de guérisseurs traditionnels, les difficultés d'accès aux services de santé de la population le plus souvent démunies et par la méconnaissance des signes d'appel par certains personnels de santé.

4.4.2.2 Motif de consultation

Le motif de consultation dans notre population d'étude est dominé par la fièvre suivie de l'asthénie physique, les douleurs osseuses et les saignements étant moins fréquents ; comme décrite dans la littérature **[53,54]**. Le même résultat a été obtenu au Congo Brazzaville en 2011 **[55]**. Une étude en Lybie en 2016 a

révélé la fièvre comme motif prédominant mais l'asthénie et les douleurs osseuses moins fréquemment **[7]**. Au Burkina Faso en 2011 la fièvre et les douleurs osseuses représentaient les principaux motifs de consultation **[47]**.

4.4.2.3 Antécédents et facteurs de risque

Aucun des enfant inclus dans notre étude n'avait d'antécédent personnel pathologique ni d'antécédent familial de leucémie aigüe comme signalé à Ouagadougou en 2011 **[47]**.

4.4.2.4 Signes physiques

D'après les données de la littérature, les adénopathies constituent les signes physiques le plus fréquents suivies de l'hépatomégalie et/ou de la splénomégalie **[56,57]**. Dans notre étude, la pâleur des muqueuses était le signe physique le plus fréquent retrouvé chez la totalité des enfants (100%) suivies des adénopathies (52,8%), de la splénomégalie (36,1%) et de l'hépatomégalie (19,4%). Ce résultat est contraire au constat fait dans d'autres études qui retrouvent plutôt les adénopathies comme signes physiques le plus fréquent suivies de l'hépatosplénomégalie puis de la pâleur **[1,48,58]** .

4.4.3 Profil paraclinique

4.4.3.1 Hémogramme

Dans notre étude, tous les enfants avaient une anémie et une thrombopénie chez 97,2%. Une hyperleucocytose a été révélée chez 72,3% et une leucopénie chez 13,9%. Les formes hyperleucocytaires (GB $\geq$ 50G/l) ont représenté 30,6% des cas et 27,8% avaient une agranulocytose (PNN $\leq$ 0,5G/l). La pancytopénie a été notée chez 41,7% des enfants. Les blastes circulants ont été présents chez 26 enfants soit 72,2%. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans d'autres études marocaines **[48,59]**.

4.4.3.2 Immunophénotypage

La surface cellulaire et l'expression cytoplasmique des marqueurs de la lignée lymphoïde classent la LAL en deux sous-groupes de précurseurs B et T dont la fréquence dans la LAL infantile est respectivement de 85 % et 15 % **[12,57]**.

Dans notre étude, dix enfants soit 27,8% ont réalisé l'immunophénotypage faute de moyens financiers. Parmi eux, 9 enfants avaient le phénotype B soit 90% et un enfant avait le phénotype T soit 10%. Ces résultats se rapprochent de ceux trouvés au CHU Hassan II de Fès en 2016 au Maroc (84,3% de LAL B et 15,7% de LAL T) et des fréquences au Liban en 2017 [1] (85% de LAL B et 15% de LAL T) contrairement à une étude égyptienne en 2018 qui retrouve 70% de LAL B et 30% de LAL T **[58,59]**.

4.4.4 Groupes pronostiques

Très peu d'enfants ayant réalisé la cytogénétique nous n'avons tenu compte que de l'âge, du nombre de leucocytes au diagnostic, du type de leucémie aigüe lymphoblastique et de l'atteinte ou non du système nerveux central dans la répartition suivant les groupes pronostiques.

Le groupe à risque élevé était celui majoritaire avec une proportion de 69,4%. Certains auteurs retrouvent des résultats similaires mais à des proportions différentes. C'est le cas d'une étude égyptienne en 2018 qui a signalé une proportion de 58,2% d'enfants appartenant au groupe à risque élevé de même que Öztürk et al en 2014 avec une proportion de 63,7% **[58] [60]**. Par contre au Yémen en 2017 retrouvait une prédominance des enfants à risque standard (52,6%) **[61]**.

4.4.5 Aspect thérapeutique

4.4.5.1 Données relatives à la chimiothérapie

La chimiothérapie a été instituée chez 19 enfants 52,8%. Il s'agit d'une polychimiothérapie. Des taux supérieurs de polychimiothérapie ont été constatés dans d'autres séries telles que celle du Burkina Faso en 2011 avec 88,8% de taux

chimiothérapie **[47]**. Au Mali en 2009 ainsi qu'au Maroc en 2016, la chimiothérapie a été institué chez tous les enfants soit 100% **[16,59**]. Ce faible taux de chimiothérapie dans notre pays est dû au faible pouvoir d'achat des parents et à la non disponibilité de certaines molécules non mises à la disposition par les partenaires.

4.4.5.2 Données relatives à la réponse au traitement

Dans notre série, treize (13) enfants ont pu être évalués par rapport à la réponse au traitement. Ont été considérés les enfants ayant pu réaliser un myélogramme de statut en fin d'induction. Ainsi nous avons obtenu un taux de rémission de 76,9%, le reste étant en échec thérapeutique. Ce taux est proche de celui retrouvé en 2018 au Maroc qui de 81,9% **[59]**. D'autres études ont obtenu des taux de rémission plus élevés. Il s'agit d'une étude libanaise en 2017 et d'une étude yéménite en 2017 qui retrouvaient respectivement 95% et 94,2% de rémission dans leur série d'enfants **[1,61]**.

Le taux de rechute dans notre série est de 20% inférieur au taux retrouvé par deux études hospitalières au Maroc : 27 ,3% au CHU IBN Sina en 2014 et 23,5% au CHU Hassan II de Fès en 2016 **[48,59]**.

4.4.6 Aspect évolutif

4.4.6.1 Données relatives à l'évolution

Sur les 13 enfants régulièrement suivis ; 38,5% étaient en vie, 23% sont décédés et 38,5% étaient perdus de vue. Ce pourcentage élevé de perdus de vue pourrait s'expliquer par les croyances traditionnelles et les pratiques spirituelles des parents. En effet, certains parents attribuent la maladie à des forces surnaturelles ou à des esprits maléfiques les poussant ainsi à chercher des remèdes traditionnels ou guérisseurs spirituels plutôt que de suivre un traitement médical. Un long séjour à l'hôpital pourrait également expliquer cet état de chose, surtout si l'enfant semble aller mieux aux yeux des parents.

4.4.6.2 Causes du décès

La leucostase était la cause de décès la plus représentée dans notre population d'étude suivie du choc septique. La série de Ouagadougou au Burkina en 2011 signalait la septicémie comme cause de décès la plus fréquente de même qu'au Yémen en 2017 **[47,61]**.

4.4.7 Etude de la survie

Dans notre étude, la probabilité de survie globale à 2 ans est d'environ 75%. Au Mali, la survie globale à 5 ans est de 66,7% **[16]** ; en Egypte elle est de 64,1% à 4 ans sur une période de 2010 – 2018 **[58]**. Une étude norvégienne a retrouvé une probabilité de survie globale à 4 ans de 84% sur une période de 1992 – 2005 **[62]**.

La probabilité de survie sans évènements à un an est d'environ 60% dans notre série. Elle est estimée à 57,1% à 4 ans en Egypte et de 68% à 5 ans en Chine **[14,58]**.

Nos résultats obtenus restent loin d'être comparé à ceux trouvés dans ces différents pays.

4.4.8 Facteurs associés à la survie

La leucémie aigüe lymphoblastique type B est le seul facteur associé à la survie retrouvé dans notre étude (*p-value = 0,045*). D'après les données de la littérature, la leucémie aigüe lymphoblastique type B est un facteur de bon pronostic **[17,43]**.

Conclusion et suggestions

CONCLUSION

La leucémie aigüe lymphoblastique est une pathologie pourvoyeuse d'une grande mortalité chez l'enfant. Notre étude a permis de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques, évolutifs des leucémies aigües lymphoblastes chez l'enfant et de déterminer la survie des enfants suivis pour LAL au CNHU-HKM et au CHUD-OP. Il ressort à travers cette étude que la LAL chez l'enfant représente 13% des cancers infantiles diagnostiqués dans les deux centres universitaires et touche préférentiellement les enfants de sexe masculin (63,9%). Les motifs de consultation les plus fréquentes sont la fièvre (100%) et l'asthénie (88,9%). Le faible niveau socio-économique rend difficile la prise en charge adéquate à cause du coût élevé de certains médicaments mais près de la moitié des enfants ont bénéficié de la chimiothérapie. La survie globale à 2 ans des enfants suivis pour LAL dans les deux hôpitaux universitaires de prise en charge des hémopathies malignes est d'environ 75%. La LAL à phénotype B est le seul facteur associé à cette survie.

SUGGESTIONS

Au terme de notre étude, nous pouvons faire les suggestions suivantes :

- A l'endroit des autorités sanitaires et politico-administratives

  → Elaborer et mettre en œuvre un programme de prévention et de prise en charge des cancers ;

  → Organiser des campagnes de sensibilisation sur les cancers en général, et sur les LAL de l'enfant en particulier ;

  → Améliorer le niveau socio-économique et d'alphabétisation de la population ;

  → Favoriser l'accès aux soins de qualité à tous les citoyens béninois par le renforcement du système d'assurance maladie afin de réduire les coûts liés aux traitements ;

  → Disposer d'un registre des cancers dûment rempli afin de mieux évaluer l'épidémiologie des LAL chez l'enfants ;

  → Accorder à la Clinique Universitaire des Maladies du Sang une division informatique en vue de l'élaboration d'une base de données numérique des dossiers pour un meilleur archivage et un suivi adéquat des patients ;

  → Renforcer l'effectif des oncohématologues par l'octroi des bourses en vue de leur déploiement sur tout le territoire national.

- Au personnel de santé

  → Evoquer une LA devant tout enfant présentant l'un des signes suivants : anémie récidivante, infections à répétition, hémorragie inexpliquée, un syndrome tumoral, et prescrire les examens nécessaires au diagnostic ;

  → Référer rapidement les cas suspects de LAL vers les centres spécialisés ;

→ Participer régulièrement aux congrès et enseignements post-universitaires en vue d'une mise à jour sur le diagnostic des LAL.

- A la population

→ Amener les enfants rapidement en consultation devant l'un des signes suivants : pâleur, fièvre à répétition, hémorragie inexpliquée, syndrome tumoral.

- Aux étudiants stagiaires en Oncopédiatrie

→ Bien tenir les dossiers des enfants ;

→ S'impliquer davantage dans la prise en charge des LAL de l'enfant.

References

1. Khalife H, Al Khazen A, Khalife H, Hemade A, Chamoune C, Fayyad-kazan H, et al. Acute lymphoid leukemia in Lebanese children : A retrospective study. Clin. Epidemiol. Glob. Health 2022 ;13:100932.

2. Mushtaq N, Fadoo Z, Naqvi A. Childhood acute lymphoblastic leukaemia : Experience from a single tertiary care facility of Pakistan. J. Pak. Med. Assoc. 2013 ; 63 :1399-404.

3. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents : United States SEER Program, 1975-1995. National Cancer Institute ; 1999.

4. Maynadié M, Troussard X. Épidémiologie des leucémies aiguës. Rev. Francoph. Lab. 2015 ;2015:29-33.

5. OCDE. Leucémie chez les enfants : survie et mortalité [Internet]. Paris: OCDE; 2017 [cité 2023 sept 21]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2017/leucemie-chez-les-enfants-survie-et-mortalite_health_glance-2017-42-fr

6. Hadley LGP, Rouma BS, Saad-Eldin Y. Challenge of pediatric oncology in Africa. Semin. Pediatr. Surg. 2012;21:136-41.

7. Abushwereb H, Zaroug S, Othman S. A Retrospective Study of Leukemia in Libyan Children.

8. Nafil H, Tazi I, Faez S, Benchemsi N. Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca. J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer 2012;2:79-83.

9. Mbika Cardorelle A, Okoko A, Nika E, Nsondé Malanda J, Ngolet L. Cancers du grand enfant à Brazzaville. Arch. Pédiatrie 2011;18:1228-9.

10. Zohoun A, Baglo-Agbodande T, Zohoun-Guidigbi L, Hountondji M, Kpade A, Anani L. Difficultés diagnostiques de la leucémie aigüe en Afrique subsaharienne : expérience du Bénin. 2020;5:855-64.

11. Greaves M. Aetiology of acute leukaemia. The Lancet 1997;349:344-9.

12. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N. Engl. J. Med. 2015;373:1541-52.

13. Item 312 - LEUCEMIE AIGUE _V3.pdf [Internet]. [cité 2023 sept 22];Available from: https://www.s-ecn.com/sites/default/files/Item%20312%20-%20LEUCEMIE%20AIGUE%20_V3.pdf

14. Chen SL, Zhang H, Gale RP, Tang JY, Pui CH, Chen SJ, et al. Toward the Cure of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children in China. JCO Glob. Oncol. 2021;1176-86.

15. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. N. Engl. J. Med. 2009;360:2730-41.

16. TOGO B, TRAORE F, LEVERGER G, DIAKITE AA, DIALLO S, TRAORE B, et al. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant : 12 observations au Mali. 2011;71:629-31.

17. Garçon L, Delmer A, Maynadié M. Hématologie. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021.

18. Varet B. Hématologie. 3e éd. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2012.

19. Bensenouci A, Mazouni SM. Eléments de pédiatrie. Alger: Office des publications universitaires; 2008.

20. De Moulliac JV, Gallet JP, Chevallier B. Guide pratique de la consultation en pédiatrie. 10ème éd. Issy-les-Moulineaux [France]: Elsevier Masson; 2012.

21. Stevens A, Lowe JS. Human histology. 2ème édition. London: Mosby; 1997.

22. Kierszenbaum AL. Histologie et biologie cellulaire: une introduction à l'anatomie pathologique. 1ère édition. Bruxelles: De Boeck; 2006.

23. Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, et al. Diagnostic X-Rays and Ultrasound Exposure and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia by Immunophenotype. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2002;11:177-85.

24. Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schüz J, Michaelis J. Associations between Childhood Cancer and Ionizing Radiation: Results of a Population-based Case-Control Study in Germany. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1999;8:793-9.

25. Trott KR, Kamprad F. Estimation of Cancer Risks from Radiotherapy of Benign Diseases. Strahlenther. Onkol. 2006;182:431-6.

26. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. Br. J. Cancer 2000;83:692-8.

27. Brain JD, Kavet R, McCormick DL, Poole C, Silverman LB, Smith TJ, et al. Childhood leukemia: electric and magnetic fields as possible risk factors. Environ. Health Perspect. 2003;111:962-70.

28. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. Environ. Health Perspect. 2002;110:319-24.

29. Daniels JL, Olshan F, Savitz DA. Pesticides and childhood cancers. Environ. Health Perspect. 1997;105:1068-77.

30. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. Environ. Health Perspect. 2007;115:138-45.

31. Dördelmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Graf N, Schott G, et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Leukemia 1998;12:645-51.

32. Robison LL, Neglia JP. Epidemiology of Down syndrome and childhood acute leukemia. Prog. Clin. Biol. Res. 1987;246:19-32.

33. Willis AE, Lindahl T. DNA ligase I deficiency in Bloom's syndrome. Nature 1987;325:355-7.

34. Swift M. Fanconi's Anaemia in the Genetics of Neoplasia. Nature 1971;230:370-3.

35. Shearer P, Parham D, Kovnar E, Kun L, Rao B, Lobe T, et al. Neurofibromatosis type I and malignancy: Review of 32 pediatric cases treated at a single institution. Med. Pediatr. Oncol. 1994;22:78-83.

36. Passegué E, Jamieson CHM, Ailles LE, Weissman IL. Normal and leukemic hematopoiesis: Are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? Proc. Natl. Acad. Sci. 2003;100:11842-9.

37. Bernard O. Mécanismes de la leucémogenèse. Bull. Cancer (Paris) 2010;97:1381-8.

38. Wong S, Witte ON. The BCR-ABL Story: Bench to Bedside and Back. Annu. Rev. Immunol. 2004;22:247-306.

39. Harper DP, Aplan PD. Chromosomal Rearrangements Leading to MLL Gene Fusions: Clinical and Biological Aspects. Cancer Res. 2008;68:10024-7.

40. Slany RK. The molecular biology of mixed lineage leukemia. Haematologica 2009;94:984-93.

41. Schindler JW, Van Buren D, Foudi A, Krejci O, Qin J, Orkin SH, et al. TEL-AML1 Corrupts Hematopoietic Stem Cells to Persist in the Bone Marrow and Initiate Leukemia. Cell Stem Cell 2009;5:43-53.

42. Ferrando AA. The role of NOTCH1 signaling in T-ALL. Hematology 2009;2009:353-61.

43. Bachy E, Lemoine J, Houot R. Hématologie: hématologie adulte et pédiatrique, onco-hématologie. 9e éd. Paris: Ellipses; 2021.

44. Leucémies Aiguës Lymphoblastiques | HEMATOCELL [Internet]. [cité 2024 févr 1];Available from: https://hematocell.fr/pathologie-lymphoide/leucemies-aigues-lymphoblastiques

45. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022;36:1720-48.

46. EL YACHKOURI H. Évaluation du protocole national de la prise en charge des leucémies aigues lymphoblastiques : expérience du service d'hématologie oncologie pédiatrique. 2014;

47. Douamba S, Diallo F, Nagalo K, Tamini L, Dao L, Kouéta F, et al. Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à Ouagadougou (Burkina Faso): résultats de la prise en charge selon le protocole du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique 2005. Pan Afr. Med. J. 2018;29:44.

48. Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, Rachid R, Benkirane S, Masrar A. Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants: expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina. Pan Afr. Med. J. 2016;23:258.

49. Sawadogo D, Yapo V, Sangaré M, Diebkilé A, Yayo-Ayé M. Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'hémopathies malignes à Abidjan au cours de la décennie 1995–2004. J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer 2009;1:4-10.

50. Direction des Etudes démographiques, Cotonou. Caractéristiques socioculturelles et Economiques au Bénin. 2003;

51. Ka AS, Imbert P, Moreira C, Niang A, Baujat G, Seye MN, et al. [Epidemiology and prognosis of childhood cancers in Dakar, Senegal]. Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon. 2003;63:521-6.

52. Ngamai B oli C. Aspects épidémiologiques, diagnostics et thérapeutiques des leucémies aigües chez l'enfant dans les trois Centres Universitaires (CHU) du Burkina Faso [Internet]. 2010 [cité 2024 févr 13];Available from: https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/9185

53. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in Pediatric Leukemia – Acute Lymphoblastic Leukemia. Medscape Gen. Med. 2005;7:23.

54. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute Leukemia. Emerg. Med. Clin. North Am. 2014;32:579-96.

55. Ekouya Bowassa G, Okouango Ova JD, Ngolet L, Okoko AR, Elira-Dokekias A. Leucémies aiguës de l'enfant à Brazzaville. Arch. Pédiatrie 2012;19:1123-4.

56. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute Leukemia. Emerg. Med. Clin. North Am. 2014;32:579-96.

57. Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia a comprehensive review with emphasis on biology and therapy. Cancer 1995;76:2393-417.

58. Ali AM, El-Hefedy AM, Sayed D, Osman AM. Clinicolaboratory Characteristics and Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Limited Setting: A Study from South Egypt. Res. Oncol. 2022;18:61-8.

59. Tlamcani I, Benaaddach SO, Abddaoui M, Benmiloud S, Hida M, Hassani MA. Profil immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant. 2018;21:149-1598.

60. Öztürk AP, Koç B, Zülfikar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21:e39-47.

61. Al-Shehab MA, Alhadi AM, Elnemr MAM, Al-Qadasi FA, Alabsi NA, Aqlan MA. Epidemiological, Clinical and Paraclinical Characteristics of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia in Sana'a, Yemen. | Journal of

Clinical & Diagnostic Research | EBSCOhost [Internet]. 2020 [cité 2024 févr 12];14:7. Available from: https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.7860%2FJCDR%2F2020%2F43517.13651?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.7860%2FJCDR%2F2020%2F43517.13651

62. Kolmannskog S, Flaegstad T, Helgestad J, Hellebostad M, Zeller B, Glomstein A. [Childhood acute lymphoblastic leukemia in Norway 1992-2000]. Tidsskr. Den Nor. Laegeforening Tidsskr. Prakt. Med. Ny Raekke 2007;127:1493-5.

Annexes

Annexe 1 : Outil de collecte de données

FICHE DE DEPOUILLEMENT ENFANT

Date de l'enquête		/_____/2023
Numéro du dossier		
CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES		
Informations sur l'enfant		
Nom et prénoms		
Âge (années)	Quantitative continue	1 = 0 – 1 mois 2 = 1 – 30 mois 3 = 30 mois – 5 ans 4 = 5 – 12 ans 5 = 12 – 18 ans
Sexe	Qualitative dichotomique	1=Masculin 2=Féminin
Informations sur les parents		
Téléphone du père/mère		/_____/_____/_____/
Age du père (ans)	Quantitative continue	/_____/ ans
Age de la mère (ans)		/_____/ ans
Situation matrimoniale	Qualitative nominale	1= Célibataire 2 = Marié 3=divorcé 4= Veuf/Veuve
Profession du père	Qualitative nominale	1=Aucun 2=Cultivateur/éleveur 3=Commerçant/revendeur 4=Fonctionnaire 5=Retraité 6= Ecolier/Etudiant 7= Artisan 8= Chômeur 9= Ouvrier/Conducteur de taxi 10= Autre…

Profession de la mère		1=Aucun 2=Cultivatrice/éleveur 3=Commerçante/revendeuse 4=Fonctionnaire 5=Retraitée 6= Ecolière/Etudiante 7= Artisan 8 = Chômeur/femme au foyer 9= Ouvrière 10= Autre…
Ethnie	Qualitative nominale	1= Fon et apparentées 2= Yorouba/Nago et apparentées 3= Adja et apparentées 4= Dendi et apparentées 5= Ditamari et apparentées 6= Bariba et apparentées 7= Peuhl 8=Autres
Religion prédominante du foyer	Qualitative nominale	1= Christianisme 2= Islam 3= Endogènes 4= Athée 5= Autres……
Adresse complète/Provenance		
Niveau d'instruction du père	Qualitative ordinale	1= Aucun 2= Primaire 3= Secondaire 4= Supérieur
Niveau d'instruction de la mère	Qualitative ordinale	1= Aucun 2= Primaire 3= Secondaire 4= Supérieur
DEROULEMENT DE LA GROSSESSE *(grossesse de l'enfant enquêté)*		
Grossesse à terme	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Grossesse Suivie	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Sérologies anténatales faites	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non

Si oui, préciser		1= Rubéole 2= Syphilis 3= Toxoplasmose 4= VIH 5= Autres ……
Sérologies positives		1= Rubéole 2= Syphilis 3= Toxoplasmose 4= VIH 5= Aucun
Anamnèse infectieuse	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Evolution de la grossesse	Qualitative dichotomique	1= Normale 2= A risque
Si grossesse à risque, préciser le type de risque		1= Toxémie 2= métrorragies 3= anémie 4= Diabète 5= cardiopathie 6= Accouchement prématuré 7= Grossesse gémellaire 8= Autres …
INFORMATIONS SANITAIRES SUR LA MERE		
ATCDs médicaux personnels		
Diabète	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
HTA	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Toxicomanie	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Cancer	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Médicament maternel à risque	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Si Oui Préciser		……
Tabagisme	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Radiation ionisante	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Ethylisme	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Autres		……
ATCDs familiaux		
Consanguinité	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non

Les autres enfants de la fratrie utérine ont –ils des problèmes de malformation ?	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Y a-t-il des enfants malformés dans la famille élargie ?	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Maladie génétique	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
ATCD familial de LA	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Autres		……
ATCDs gynéco-obstétricaux		
Gestité	Quantitative discrète	/_____/
Parité	Quantitative discrète	/_____/
Nombre d'enfants vivants	Quantitative discrète	/_____/
Avortement/fausses couches	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Nombre d'enfants décédés	Quantitative discrète	/_____/
INFORMATIONS SANITAIRES SUR LE PERE		
ATCDs médicaux personnels		
Diabète	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
HTA	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Toxicomanie	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Cancer	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Tabagisme	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Radiation ionisante	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Ethylisme	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
ATCDs familiaux		
Consanguinité	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Les autres enfants de la fratrie utérine ont –ils des problèmes de malformation ?	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Y a-t-il des enfants malformés dans la famille élargie ?	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Maladie génétique	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
ATCD familial de LA	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non

INFORMATIONS SANITAIRES SUR L'ENFANT		
Données cliniques		
Signes fonctionnels		
A quelle date l'enfant a-t-il consulté ?		
Asthénie physique	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Amaigrissement	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Fièvre	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Saignements	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Dyspnée	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Convulsions	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Douleur osseuse	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Autres	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Si oui, préciser		
Antécédents		
Exposition à des radiations ionisantes	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Exposition aux substances chimiques	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Si oui, préciser		1= Benzène 2= Pesticides 3= Hydrocarbure 4 = Autres ……
Maladie génétique	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Si oui, préciser		1= syndrome de down 2= maladie de Fanconi 3= syndrome de bloom 4= Autres ……
Retard de croissance	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Etat vaccinal à jour	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Autres antécédents	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Si oui, préciser		
Constantes		
Poids (Kg)	Quantitative continue	/_____ / Kg
Taille (m)	Quantitative discrète	/_____/m
IMC (Kg/m^2)	Quantitative continue	/_____/Kg/m^2

TAS (mmHg)	Quantitative discrète	/_____/ mmHg
TAD (mmHg)	Quantitative discrète	/_____/ mmHg
T°C	Quantitative discrète	/_____/ °C
FR (cpm)	Quantitative discrète	/_____/ cpm
SpO2 (%)	Quantitative discrète	/_____/ %
FC (bpm)	Quantitative discrète	/_____/ bpm
Rapports anthropométriques		
Poids/Taille	Quantitative continue	
Poids/Age		
Taille/Age		
IMC/Age		
Données de l'examen des appareils		
Pâleur des muqueuses	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Convulsion	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Coma	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Hépatomégalie	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Splénomégalie	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Si oui préciser le stade selon Hackett		
Adénopathies	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Ecchymoses	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Pétéchies	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Amygdale tuméfié	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Autres		1= Oui 2= Non
Si oui, préciser		
Malformations associées	Qualitative nominale	1= Syndrome de down 2=Polydactylie avec syndactylie 3= Fente labiale au palais 4= Cataracte 5= Autres…… 6= Aucune
Données paracliniques		
Hémogramme		
Taux d'hémoglobine g/dl	Quantitative discrète	
Hématocrite en %	Quantitative discrète	
Volume globulaire moyen VGM en fl	Quantitative discrète	
CCMH en %	Quantitative discrète	

TCMH en pg	Quantitative discrète	
Nombre de réticulocytes G/l	Quantitative discrète	
Nombre de globules blancs (G/l)	Quantitative discrète	
PN neutrophile G/l	Quantitative discrète	
PN éosinophile G/l	Quantitative discrète	
PN basophile G/l	Quantitative discrète	
Monocytes G/l	Quantitative discrète	
Lymphocytes G/l	Quantitative discrète	
Nombre de plaquettes en G/l	Quantitative discrète	
Pourcentage de blastose périphérique	Quantitative discrète	
Autres examens biologiques		
Myélogramme		
Immunophénotypage		
Cytogénétique		
Autres		1= Oui 2= Non
Si oui, préciser		
PRONOSTIC		
A quel groupe pronostique l'enfant appartient-il ?		1= Groupe à risque standard 2= Groupe à risque élevé
TRAITEMENT		
L'enfant a-t-il bénéficié d'une **chimiothérapie** ?	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Si oui, préciser les phases de la chimiothérapie reçue		
Durée du traitement	Quantitative discrète	/_____ / semaines
L'enfant a-t-il bénéficié d'une **greffe de moelle** ?	Qualitative dichotomique	1= Oui 2= Non
Autres traitement		1= Oui 2= Non
Si oui, préciser		

EVOLUTION-PRONOSTIC		
L'enfant est-il **décédé** ?		1= oui 2= Non 3= perdu de vue
Si oui, quel était le **délai** entre la première consultation et le décès	Quantitative discrète	/_____ / ans /_____ / mois
Si oui, quelle était la cause du décès		
L'enfant est-il en **rémission** ?		1= oui ; 2= Non ; 3= non renseigné
L'enfant est-il en **échec thérapeutique** ?		1= oui ; 2= Non ; 3= non renseigné
L'enfant a-t-il présenté une **rechute** ?		1= oui ; 2= Non ; 3= non renseigné
Quelle est la date de dernières nouvelles de l'enfant ?		

Annexe 2 : Autorisation de collecte des données à la CUMAS

CONMISSION MEDICALE D'ETABLISSEMENT
SERVICE DE LA STATISTIQUE MEDICALE ET DE LA RECHERCHE

N°018/MS/CNHU-HKM/PCME/SSMR

Cotonou, le 12 FEV 2024

NOTE DE SERVICE

Objet : Autorisation de collecte de données

Référence : - Demande de monsieur OTCHO Faaïz Oloumidé A. en date du 12 janvier 2024
- Carte étudiant n°15415517

Dans le cadre de la rédaction de sa thèse de doctorat portant sur le thème, « **Survie des enfants atteints de leucémie aigue lymphoblastique et suivis dans deux hôpitaux universitaires au Bénin** », Monsieur **Faaïz Oloumidé Adéyèmi OTCHO**, doctorant en médecine générale à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou est autorisé à effectuer une collecte de données à la **Clinique universitaire des maladies du sang et d'hématologie** du CNHU-HKM.

À cet effet, le Chef-clinique, le Surveillant et le Chef-cellule des systèmes d'informations (Chef-unité des archives et de la documentation médicale) sont priés de tout mettre en œuvre pour faciliter à l'intéressé, l'accès aux sources de données. La collecte de données se fera sous l'encadrement du Chef-service de la statistique médicale et de la recherche.

À la fin de l'étude, l'intéressé devra transmettre à la Direction générale du CNHU-HKM, les versions électroniques du rapport d'étude et de la base de données recueillies, par mail, à l'adresse suivante : « ssmr@cnhu-hkm.bj ».

La présente note de service est valable pour compter de la date de sa signature.

NB : Les dossiers médicaux et les registres doivent être consultés sur place. La confidentialité des données collectées est requise.

Le Directeur Général,

CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE H K M Le Directeur Général

Prof. Dieu donné GNONLONFOUN

Ampliations : DAF, CISRH, PICME, CISSRM, CICUMSH, CICSI, Surveillant, Intéressé, Archives, Chrono

Annexe 3 : Autorisation de collecte des données à l'unité d'oncologie Pédiatrique du CHUD-OP



MINISTERE DE LA SANTE
REPUBLIQUE DU BENIN

Adresse postale : BP 01-882 BENIN
Tél. +229 21 33 2178/ 21 33 21 63
Adresse mail : info@sante.gouv.bj
Site web : www.sante.gouv.bj

DIRECTIONS DEPARTEMENTALES DE LA SANTE
DE L'OUEME ET DU PLATEAU
****
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DEPARTEMENTAL
DE L'OUEME ET DU PLATEAU

N° 00173 /MS/DDS-O/P/CHUD-OP/DIR/SAAE/AC/SA.- Porto-Novo, le 22 JAN 2024

AUTORISATION DE COLLECTE DES DONNEES

Dans le cadre de la rédaction de sa thèse de doctorat en médecine, Monsieur **OTCHO Faaïz Oloumidé Adéyèmi,** Doctorant en médecine Générale à la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey Calavi, est autorisé à effectuer une collecte de données dans le service de la Pédiatrie/Unité de l'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Départemental de l'Ouémé et du Plateau (CHUD-OP) sur le thème <<***Survie des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique et suivi dans deux hôpitaux universitaires au Bénin***>>. Ladite activité se déroulera sous la supervision du chef de service de la Pédiatrie.

L'intéressée doit se rapprocher du Service des Affaires Administratives et Economiques pour les formalités d'usage.

LE DG PL CHUD-OP,

Le Directeur Général par Intérim

Codjo A. Oscar AMOUSSOU

Ampliations :
- Chef-Service : 01
- Archives : 01

01 BP : 52 Téléphones : 20213590/91/92 20215077 Fax : 20213229 Web : www.sante.gouv.bj

Annexe 4 : Certificat d'analyse du taux de plagiat

Certificat d'analyse

Date d'émission: 27/02/2024
Compte évaluateur: OTCHO Faaïz

AUTEUR DU DOCUMENT : OTCHO Faaïz Oloumidé Adéyèmi
TITRE DU DOCUMENT : Survie des enfants suivis pour la LAL dans deux hôpitaux universitaires au Bénin

e-Plagiat est un évaluateur certifié de prévention et de détection de plagiat intelligent et autonome basé sur l'IA

Type de document	Nombre de mots	Nombre de pages (approximatif)	Taux de plagiat
Thèse	16500	66	12.1%

M. Pierre ROUAN

Ce document est signé électroniquement et certifié. Le fichier constitue un original électronique de valeur probatoire, il est enregistré sous la référence suivante :

0366b3bed595e609f52d18fa234ef5c7ac2ce

e-plagiat.online, 1er évaluateur de plagiat en Afrique basé sur l'Intelligence artificielle

Table des matières

Louanges i
Dédicaces iii
Remerciements vi
Hommages x
Liste des sigles et abréviations xiii
Liste des tableaux et figures xviii
Sommaire xxiii
Introduction 1
1. Généralités 5
1.1 Définition 6
1.2 Rappels anatomophysiologiques et histologiques 6
1.2.1 Organes hématopoïétiques 6
1.2.2 Hématopoïèse 12
1.2.3 Sang 16
1.3 Etiopathogénie 20
1.4 Leucomogenèse 21
1.4.1 Evènements oncogéniques 22
1.4.2 Conséquences physiopathologiques 26
1.5 Diagnostic 27
1.5.1 Diagnostic positif 27
1.5.2 Diagnostic différentiel 31
1.5.3 Diagnostic des complications 33
1.6 Classification 34

1.6.1 Classification franco-américano-britannique « FAB » 34
1.6.2 Classification de l'OMS 35
1.7 Pronostic 36
1.8 Traitement 37
1.8.1 Moyens 37
1.8.2 Stratégie de prise en charge 38
1.8.3 Résultats 40
2. Cadre et méthode d'étude 41
2.1 Cadre d'étude 42
2.1.1 Présentation du CNHU-HKM 42
2.1.2 Présentation de la CUMAS 43
2.1.3 Présentation du CHUD-OP 44
2.1.4 Unité d'oncologie pédiatrique 45
2.2 Méthode d'étude 47
2.2.1 Type d'étude 47
2.2.2 Période de l'étude 47
2.2.3 Population d'étude 47
2.2.4 Critères d'éligibilité 47
2.2.5 Echantillonnage 48
2.2.6 Variables de l'étude 48
2.2.7 Collecte des données 50
2.2.8 Traitement et analyse des données 51
2.2.9 Considérations éthiques et administratives 51
3. Résultats 52

3.1 Profil épidémiologique 53
3.1.1 Diagramme de flux de l'échantillonnage 53
3.1.2 Fréquence 54
3.1.3 Caractéristiques socio-démographiques 54
3.2 Profil clinique 57
3.2.1 Délai de consultation 57
3.2.2 Motif de consultation 58
3.2.3 Antécédents et facteurs de risque 58
3.2.4 Rapports anthropométriques 59
3.2.5 Signes physiques 60
3.3 Profil paraclinique 60
3.3.1 Hémogramme 60
3.3.2 Immunophénotypage 63
3.3.3 Examen cytogénétique 63
3.3.4 Biologie moléculaire 63
3.3.5 Bilan des complications 64
3.3.6 Autres bilans 64
3.3.7 Bilan pré thérapeutique 65
3.4 Groupes pronostiques 66
3.5 Aspect thérapeutique 66
3.5.1 Données relatives à la chimiothérapie 66
3.5.2 Données relatives aux phases de la chimiothérapie 66
3.5.3 Données relatives à la greffe de moelle osseuse 67
3.5.5 Données relatives à la thérapie ciblée 67

3.5.6 Données relatives à la réponse au traitement 67
3.6 Aspect évolutif 67
3.6.1 Données relatives à l'évolution 67
3.6.2 Causes du décès 68
3.7 Etude de la survie 68
3.7.1 Survie globale 69
3.7.2. Survie sans événements 70
3.7.3 Facteurs associés à la survie 70
4. Discussion 74
4.1 Atteinte des objectifs 75
4.2 Qualité et validité des résultats 75
4.3 Forces et limites de l'étude 75
4.4 Commentaire et comparaison 76
4.4.1 Profil épidémiologique 76
4.4.2 Profil clinique 78
4.4.3 Profil paraclinique 79
4.4.4 Groupes pronostiques 80
4.4.5 Aspect thérapeutique 80
4.4.6 Aspect évolutif 81
4.4.7 Etude de la survie 82
4.4.8 Facteurs associés à la survie 82
Conclusion et suggestions 83
Références 87
Annexes ..... A

LE SERMENT d'HIPPPOCRATE

Devant le peuple Béninois,

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine,

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance,

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères,

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Je le jure !

VU LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN DE LA FSS

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ABOMEY -CALAVI

RESUME

Introduction : La leucémie aiguë lymphoblastiques (LAL) est une prolifération maligne du tissu hématopoïétique caractérisée par une expansion clonale dans la moelle osseuse de cellules immatures de la lignée lymphoïde. Elle est l'hémopathie maligne la plus courante chez les enfants

Objectif : Evaluer la survie des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique et suivis dans deux hôpitaux universitaires au Bénin.

Méthode : L'étude s'est déroulée à la CUMAS du CNHU-HKM de Cotonou et à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUD-OP de Porto-Novo. Il s'est agi d'une étude de cohorte à visée descriptive et analytique sur une période de cinq ans allant du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2023.

Résultats : Au terme de l'étude, la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant représente 13% des cancers infantiles. La moyenne d'âge était de 9,8ans±4,43. Le sex ratio homme/femme était de 1,8%. Le tableau clinique était dominé par la fièvre (100%) et la pâleur (100%). La LAL B a été le phénotype le plus fréquent. La prise en charge était essentiellement faite de chimiothérapie. Elle a été instituée chez 52,8% des enfants. Vingt-cinq pour cent des enfants étaient décédés et 41,7% ont été perdus de vue. La survie globale à 2 ans de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant était d'environ 75% et la survie sans évènements à 1 an d'environ 60%.

Conclusion : La leucémie aigüe lymphoblastique est une pathologie assez fréquente chez l'enfant dont la prise en charge est coûteuse et peu accessible à nos populations. Un diagnostic précoce et une accessibilité au traitement permettrait d'améliorer la survie des enfants.

Mots clés : Leucémie aigüe, leucémie aigüe lymphoblastique, enfant, chimiothérapie, survie

ABSTRACT

Introduction : Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant proliferation of hematopoietic tissue characterized by clonal expansion in the bone marrow of immature cells of the lymphoid lineage. It is the most common hematological malignancy in children.

Objective : To evaluate the survival of children with acute lymphoblastic leukemia followed at two university hospitals in Benin.

Method : The study took place at the CUMAS of the CNHU-HKM in Cotonou and at the pediatric oncology unit of the CHUD-OP in Porto-Novo. This was a descriptive and analytical cohort study over a five-year period from January 1, 2019 to December 31, 2023.

Results : At the end of the study, acute lymphoblastic leukemia in children represented 13% of childhood cancers. The mean age was 9.8±4.43 years. The male/female sex ratio was 1.8%. The clinical picture was dominated by fever (100%) and pallor (100%). B-ALL was the most frequent phenotype. Management was essentially chemotherapy. Chemotherapy was instituted in 52.8% of children. Twenty-five percent of children died and 41.7% were lost to follow-up. The 2-year overall survival rate for childhood acute lymphoblastic leukemia was around 75%, and the 1-year event-free survival rate was around 60%.

Conclusion : Acute lymphoblastic leukemia is a fairly common disease in children, the management of which is costly and not easily accessible to our populations. Early diagnosis and access to treatment would improve children's survival.

Key words : Acute leukemia, acute lymphoblastic leukemia, children, chemotherapy, survival