



Journal Homepage: [-www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/18998
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/18998>



RESEARCH ARTICLE

PROFIL GENETIQUE DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES AU SERVICE D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE MARRAKECH : A PROPOS DE 49 CAS

H. Benfadila and J. Houdzi

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 30 April 2024

Final Accepted: 31 May 2024

Published: June 2024

Abstract

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe d'hémopathies malignes caractérisé par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « Blaste ». Actuellement, les anomalies cytogénétiques sont décrites dans la plupart des leucémies où il est important de les rechercher. Tous les chromosomes peuvent être remaniés, certaines anomalies chromosomiques sont récurrentes et sont dans certains cas associées à un type cytologique bien défini. L'objectif de cette étude est de déterminer la fréquence et les différents types d'anomalies chromosomiques chez les patients ayant une LAL admis au service d'hématologie et d'Oncologie pédiatrique (SHOP) du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive d'une série de cas de LAL portant sur 49 patients admis au SHOP de Marrakech, sur une période de 3 ans, du janvier 2021 à décembre 2023. Dans notre série l'âge est varié entre 11 mois et 16 ans avec une moyenne de 8,4 ans. La population analysée a montré une prédominance féminine. Les principaux symptômes qui ont incité les parents à consulter étaient dominés par la fièvre, le syndrome anémique et le syndrome hémorragique. Tous les patients présentaient des anomalies de l'hémogramme avec une anémie normochrome normocytaire. Le myélogramme est riche et montre une infiltration médullaire massive par une blastose >90% chez 48,9%. Les types les plus fréquents dans notre série étaient la LAL1 (22, 44%), la LAL2 (10, 2%) et la LAL3 (2%). Cependant, le reste avait des difficultés de classement. L'immunophénotypage a été réalisé chez 46 patients (93,87%) des patients. La LAL de type B représentait 77,55% des cas et LAL de type T représentait 16,32% des cas de notre série. Le caryotype a été réalisé chez 39 patients soit 79,59% et chez 10 patients soit 20,40% non fait. L'étude cytogénétique a été réussie chez 24 patients dont 15 (30,6 %) avaient des anomalies cytogénétiques décelables tandis que 11 patients (22,4 %) avaient un caryotype normal. Cependant, dans 24,48 % des cas la culture a échoué ou bien ayant un prélèvement coagulé et 2 % des cas n'ont pas été récupéré. Huit patients soit 16,3% avaient une hyperdiploïdie élevée classique et 2 patients, soit 4 %, présentaient une hypodiploïdie. Enfin, 3 patients soit 6%, sont pseudodiploïdes. Concernant les anomalies de structure, 5 enfants soit 10,2% de nos patients avaient une translocation à type de t(7 ;12), t(1 ;11), t(8 ;14), t(1 ;22), t(1 ;19). un cas avec une délétion du chromosome

5 et un cas avec une délétion du chromosome 3 . Les anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées dans la majorité des cas des LAL: 80 % chez l'enfant, ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement car il conditionne la thérapeutique. Dans notre contexte, la non disponibilité de façon routinière du caryotype hématologique et de la FISH, rend difficile la classification des LAL et de l'adapter à un traitement adéquat .

Copy Right, IJAR, 2024., All rights reserved.

Introduction:

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe d'hémopathies malignes caractérisé par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « Blaste » . Ils représentent entre 10 et 15% des hémopathies malignes avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale inférieur à 6/100 000 habitants/an. [1]

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le cancer le plus fréquent chez l'enfant, elle représente environ un quart de tous les cancers chez les sujets de moins de 15 ans [2] et elle est aussi environ 5 fois plus prédominante que la LAM. [3]

Actuellement, les anomalies cytogénétiques sont décrites dans la plupart des leucémies où il est important de les rechercher.

Elles ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement car il conditionne la thérapeutique. Bien que les techniques de caryotype soient particulièrement difficiles dans les LAL, le taux de réussite des caryotypes s'est considérablement amélioré au cours des dernières années. D'autres techniques comme la FISH et la RT-PCR sont des compléments indispensables du caryotype car celui-ci peut être d'interprétation difficile dans cette pathologie.

Tous les chromosomes peuvent être remaniés, certaines anomalies chromosomiques sont récurrentes et sont dans certains cas associées à un type cytologique bien défini. On distingue des anomalies de nombre et des anomalies de structure bien que ces deux types d'anomalies soient parfois associés.

Depuis 2001 la classification OMS des hémopathies intègre les données de la cytogénétique. De ce fait, l'étude cytogénétique est importante pour la compréhension de la physiopathologie, le diagnostic, la classification, le pronostic et le développement des thérapies ciblées.

Objectif:

L'objectif de cette étude est de déterminer la fréquence et les différents types d'anomalies chromosomiques chez les patients ayant une LAL admis au service d'hématologie et d'Oncologie pédiatrique (SHOP) du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Patients et Méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive d'une série de cas de LAL portant sur 49 patients admis au SHOP de Marrakech, sur une période de 3 ans, du janvier 2021 à décembre 2023.

Pour cette étude, nous avons retenu les dossiers des enfants âgés de 0 à 18 ans, chez lesquels une LAL de novo a été diagnostiquée et confirmée par une étude biologique et le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers médicaux archivés à l'aide d'une fiche d'exploitation qui cerne les informations utiles pour la réalisation de la présente étude depuis analysé sur un tableau Excel 2011.

Résultats:

Au cours de la période d'étude, 49 cas de LAL ont été colligés au sein du (SHOP) du CHU Mohamed VI de Marrakech. Le nombre d'enfants diagnostiqués annuellement pour LAL oscillait entre 13 et 22 cas. Dans cette série,

l'âge a varié entre 11 mois et 16 ans avec une moyenne de 8,4 ans. La population analysée a montré une prédominance féminine. Les patients ont été répartis en 27 patients soit 55,10% du sexe féminin, et 22 du sexe masculin soit 44,9%. Le délai entre l'apparition des manifestations cliniques et la première consultation a varié entre 5 jours et 7 mois. Les principaux symptômes qui ont incité les parents à consulter étaient dominés par la fièvre, le syndrome anémique et le syndrome hémorragique. Tous les patients présentaient des anomalies de l'héogramme avec une anémie normochrome normocytaire. Le taux d'hémoglobine variait entre 2,5g/dl et 11,8 g/dl avec une moyenne de 7,15g/dl. La majorité des patients (44,89 %) avait une hémoglobine entre 2,5g/dl et 7g/dl. Le taux des globules blancs varient entre 800 éléments/mm et 300 000 éléments/mm. Vingt pour cent des cas avaient une leucopénie tandis que 53 % des patients avaient une hyperleucocytose dont 26,5 % des cas avaient une hyperleucocytose majeure > 50000. La majorité des patients (85,71%) avait une thrombopénie dont 36,73 % des cas avaient une thrombopénie majeure < 30000. Le myélogramme est riche et montre une infiltration médullaire massive par une blastose > 90% chez 48,9% des patients. Les patients ont été répartis selon les types de la classification FAB basée sur l'aspect morphologique des blastes, de la cytochimie, du frottis médullaire, les résultats (pour différencier la LAL1, LAL2 et de la LAL 3). Les types les plus fréquents dans notre série étaient la LAL 1 (22,44%), la LAL 2 (10,2%) et la LAL 3 (2%). Cependant, le reste avait des difficultés de classement. L'immunophénotypage a été réalisé chez 46 patients (93,87%) des patients. La LAL de type B représentait 77,55% des cas et LAL de type T représentait 16,32% des cas de notre série. Le caryotype a été réalisé chez 39 patients soit 79,59% et chez 10 patients soit 20,40% non fait, puis nous avons identifié le résultat cytogénétique final combinant l'ensemble des conclusions du caryotype, de la FISH, de l'index d'ADN. L'étude cytogénétique a été réussie chez 24 patients dont 15 (30,6 %) avaient des anomalies cytogénétiques décelables tandis que 11 patients (22,4 %) avaient un caryotype normal. Cependant, dans 24,48 % des cas la culture a échoué ou bien ayant un prélèvement coagulé et 2 % des cas n'ont pas été récupéré.

Parmi nos 49 LAL, 8 patients soit 16,3% avaient une hyperdiploïdie élevée classique et 2 patients, soit 4 %, présentaient une hypodiploïdie. Enfin, 3 patients soit 6%, sont pseudodiploïdes, c'est à dire avec un nombre de chromosomes normal à 46 mais présentant uniquement des anomalies de structures.

En ce qui concerne les hyperdiploïdies, nous observons un nombre variable de chromosomes entre 47 et 62, les caryotypes à 47 et 56 étant les plus représentés avec chacun 4 et 3 patients. Chez ces derniers, nous retrouvons 3 trisomies 21. Pour rappel, la trisomie 21 fait partie des anomalies constitutionnelles les plus à risque de leucémie aiguë. On a noté également un cas de trisomie 8, un cas de trisomie du chromosome X et 3 cas de tétrasomie 21 et un cas de monosomie 8.

Parmi les hypodiploïdies, 1 patient avait avec un nombre modal de chromosome à 35 et 1 patient à 44 chromosomes. Il est à noter que 1 patient hypodiploïde est apparue sous une forme d'hypodiploïdie dupliquée dite masquée : « paratriploïde ». Il constitue des pièges importants mettant en difficulté la plupart des techniques de détermination de la ploïdie.

Concernant les anomalies de structure, 5 enfants soit 10,2% de nos patients avaient une translocation à type de t(7;12), t(1;11), t(8;14), t(1;22), t(1;19). un cas avec une délétion du chromosome 5 et un cas avec une délétion du chromosome 3.

Discussion:

La littérature médicale rapporte que la LAL représente 80 % des leucémies. Il s'agit non seulement de la plus fréquente des leucémies de l'enfant mais aussi du cancer le plus fréquent chez l'enfant. La fréquence de cette maladie varie selon les pays. L'incidence standardisée selon l'âge de la LAL est la plus élevée dans les États-Unis et en Océanie et la plus faible en Asie et en Europe de l'Est [4]

Dans cette étude, le nombre des cas diagnostiqués durant trois ans était 49 cas avec une moyenne de 16 cas/an. Alors qu'en France il enregistre 400 nouveaux cas/an et 3000 nouveaux cas/an aux États-Unis. [5] [6]

L'âge représente un facteur pronostique important. Il est associé à une mauvaise évolution quand il est inférieur à un an ou supérieur à 10 ans. [7] Dans cette série, l'âge moyen des patients atteints de LAL était de 8,4 ans. En comparaison avec la littérature, l'âge moyen est proche à celui trouvé au Belgique, au Liban : 6,1 ans et au Pakistan : 6,5 ans.

Le sexe est également un facteur pronostique connu où le sexe masculin est associé à une mauvaise évolution [7]. Dans cette série, la population analysée a montré une prédominance féminine contrairement à ce qui a été retrouvé dans la littérature. [8]

Le début de la maladie recherché à l'interrogatoire a été souvent bien antérieur à la date de consultation allant de 5 jours jusqu'à 7 mois, avec un délai moyen de 24 jours. Du même, Marie-Anne et al. [9] ont rapporté dans leur travail que le délai moyen du diagnostic était de 3 semaines.

Le syndrome d'insuffisance médullaire constituent ces trois signes : Pâleur, Fièvre et Hémorragie sont le plus souvent le mode de révélation de la LAL et par conséquent le motif de consultation initial. Ces trois signes peuvent être présents soit de façon isolée ou associée. L'association des trois syndromes à la fois a été constatée dans 33% des cas de cette étude. Dans la littérature, 23% des cas de LAL présentent la triade du syndrome d'insuffisance médullaire au diagnostic. [10]

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

Les anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées dans la majorité des cas de LAL (80% chez l'enfant). Elles ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement car il conditionne la thérapeutique.

La cytogénétique inclut le caryotype conventionnel qui examine l'ensemble des chromosomes obtenus à partir de cellules leucémiques en métaphase. Le caryotype par hybridation avec des sondes fluorescentes (FISH) permet une recherche plus ciblée et ne dépend pas de la division cellulaire c'est-à-dire des compléments indispensables du caryotype car celui-ci peut être d'interprétation difficile dans cette pathologie et de plus, il existe des anomalies chromosomiques cryptiques qui échappent au caryotype conventionnel [11]

Dans notre étude le caryotype a été réalisé chez 39 patients soit 79,59%. L'étude cytogénétique a été réussie chez 24 patients dont 15 patients (30,6%) avaient des anomalies cytogénétiques détectables tandis que 11 patients (22,4%) avaient un caryotype normal. Cependant, dans 24,48% des cas la culture a échoué ou bien ayant un prélèvement coagulé et 2% des cas n'ont pas été récupérés. Cela peut être expliqué par le retard d'acheminement des prélèvements.

Dans la littérature des anomalies du nombre isolées ou associées à des anomalies de structure sont présentes dans environ 50% des LAL. [11]

En ce qui concerne les anomalies du nombre on cite l'hypodiploïdie (<46 chromosomes) qui est rare, chez l'enfant (2-8%) [12-14].

Dans notre étude on a eu 4% des cas. Les patients se répartissent dans trois sous-groupes. On cite l'hypodiploïdie 41-45 chromosomes, ce groupe rassemble la majorité des caryotypes hypodiploïdies dont plus de 80% ont un nombre modal à 45 chromosomes. L'hypodiploïdie à 45 chromosomes est habituellement la conséquence de la formation dicentrique dont résultera une monosomie partielle pour chacun des chromosomes à l'origine d'une dicentrique : les chromosomes fréquemment impliqués sont les chromosomes 7, 9, 12, 17 et 20. Les hypodiploïdies à 41-44 chromosomes confèrent à la LAL un pronostic défavorable chez l'enfant. On cite également la Near-haploïdie (25-29 chromosomes), chez ces patients, le caryotype est exprimé à partir de la forme haploïde (23, X ou Y). La majorité des chromosomes est sous forme monosomique, mais la disomie est conservée pour les chromosomes 8, 10, 14, 18, 21 et les chromosomes sexuels. Un second clone hyperploïde est généralement présent, dérivant du clone primaire proche de l'haploïdie. Les caryotypes « Near-haploïdie » sont très rares chez l'enfant (<1%). Les patients sont souvent de sexe masculin, ont un immunophénotype de la lignée B (CD10+, CD19+). Le pronostic est très défavorable faisant inclure ces patients dans le groupe à « haut risque ». [15].

Et enfin on note les hypodiploïdies sévères qui intéressent les chromosomes 3, 7, 13, 15 et 17 sont habituellement monosomiques et les chromosomes 1, 6, 8, 11, 18, 19, 21, 22 et les chromosomes sexuels disomiques. [13,16]

Les anomalies de structure sont plus fréquentes que dans le groupe de Near -haploïdie, mais un Ph ou une t (4 ; 11) (q21 ; q23) ne sont jamais associés aux « hypodiploïdies -sévères » ; il existe souvent un second clone hyperploïde, témoin d'une évolution clonale à partir du clone hypodiploïde. Comme les Near -haploïdies, les hypodiploïdies-sévères sont très rares chez l'enfant (<1%) ; les enfants sont plus âgés que ceux des autres groupes de ploïdie. Ces LAL appartiennent à la lignée B (CD10+, CD19+) et ils ont un pronostic très défavorable.

Concernant les Hyperdiploïdies (>47 chromosomes), dans notre étude 8 patients soit 16,3% présentent une hyperdiploïdie élevée classique, les caryotypes à 47 et 56 étant les plus représentés avec chacun 4 et 3 patients qui rentrent dans le groupe des Hyperdiploïdie à 47-50 chromosomes et représentent environ 15% des caryotypes des enfants, associés dans 50% des cas à des anomalies de structure. [17].

Les trisomies 8, 18, 19 et 21 sont les plus fréquentes, de répartition équivalente dans les LAL B ou T et de pronostic intermédiaire ce qui est comparable à notre étude. La trisomie 8 est considérée comme une anomalie récurrente rare dans les LAL T. [16]

Pour les Hyperdiploïdies à 51-65 chromosomes représentent environ 25% des LAL de l'enfant. Les chromosomes trouvés à l'état trisomique les plus fréquemment impliqués sont les chromosomes 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 et X ; on trouve fréquemment quatre copies du chromosome 21. Lorsque l'on analyse la répartition du nombre modal dans le groupe des hyperdiploïdies à plus de 50 chromosomes, on constate un pic à 55 chromosomes. Des anomalies de structure aléatoires ou non aléatoires comme un Ph, une t (1,19) par exemple, sont associées aux anomalies de nombre dans environ 60% des cas. [18]

Cependant l'Hyperdiploïdie >50 est plus fréquente chez l'enfant de 2 à 7 ans. Les patients présentent un taux bas de leucocytes et un phénotype de la lignée B (CD19+, CD10+). Environ 85% des enfants sont guéris par les traitements intensifs utilisés par les protocoles pédiatriques. Et encore la Near -triploïdie (64-78 chromosomes) très rare chez l'enfant (<1%), est caractérisée par un profil non aléatoire et correspond à une duplication d'une forme « Hypodiploïdie sévère ». Les chromosomes 3, 7, 15 et 17 sont fréquemment à l'état disomique et les chromosomes 1, 6, 8, 11, 18, 19, 21 et 22 à l'état tri ou tétrasomique. Le profil clinico-biologique de ces patients est le même que celui des « hypodiploïdies sévères » : phénotype de la lignée B (CD19+, CD10+) et pronostic très défavorable. Et enfin, la Near-tétraploïdie (82-94 chromosomes) considéré comme groupe rare (1-2%), résulterait de l'endo-reduplication d'un clone pseudodiploïde ou hyperploïde. Plus fréquemment dans les LAL de la lignée T que B, sa valeur pronostique est défavorable chez l'enfant. [16,19,20].

Les Pseudodiploïdies (46 chromosomes) est le groupe le plus hétérogène et le plus important numériquement, avec 42% chez l'enfant. Il comporte un fort pourcentage de translocations récurrentes, des translocations aléatoires, des délétions ou trisomies partielles conséquences de translocations déséquilibrées. La pseudodiploïdie est habituellement associée à une hyperleucocytose et un pronostic défavorable, que l'on peut expliquer par la fréquence des translocations récurrentes de mauvais pronostic « Phi ou t (4 ; 11) (q21 ; q23) » [21,22,23]

Dans notre étude 3 patients soit 6%, sont pseudodiploïdes, ce faible pourcentage peut être expliqué par le faible nombre de caryotype fait et réussi.

En ce qui concerne les anomalies de structure dans les LAL de phénotype B, à l'opposé des LAL T, dont les anomalies de structure impliquent fréquemment les gènes du récepteur T (TCR), dans les LAL B les gènes codants pour les immunoglobines (Ig) sont rarement impliqués, en dehors des LAL du type Burkitt. On cite la Translocation (9 ; 22) (q34 ; q11) ou chromosome Philadelphie (Phi) représente 3 à 5% de LAL chez l'enfant. Les techniques de détection moléculaire (RT-PCR et FISH) sont très complémentaires du caryotype et permettent de « rattraper » les échecs et les caryotypes considérés comme normaux en raison d'une prolifération préférentielle de cellules normales ou de réarrangements submicroscopiques comme les insertions (9 ; 22) ou (22 ; 9). [11]

De même il est nécessaire de savoir rechercher le chromosome Philadelphie « masqué » dans un caryotype anormal car le Phi est associé à d'autres anomalies dans plus de 50% des cas : monosomie 7, trisomie 8 mais surtout l'hyperdiploïdie >50 chromosomes avec les mêmes chromosomes surnuméraires que dans l'hyperdiploïdie classique ; ces cas gardent le mauvais pronostic associé au Phi. [11]

L'identification du chromosome Philadelphie est primordiale puisque ce sous-groupe de leucémies bénéficie des traitements par ITK (les inhibiteurs de la tyrosine kinase) en association à la chimiothérapie, permettent l'obtention d'une remission complète de 90% des cas. [24]

On trouve également la Translocation (4 ; 11) (q21 ; q23), c'est l'anomalie la plus fréquente dans les LAL du nourrisson, elle est retrouvée dans 85% des LAL survenant avant l'âge d'un an. Elle est associée à un phénotype pro-B (CD10-), l'expression fréquente des marqueurs myéloïdes, une hyperleucocytose, une organomégalie, un envahissement du SNC et un pronostic très péjoratif. Sa fréquence diminue avec l'âge, elle représente 2% des LAL de l'enfant. [11].

Pour la Translocation t (12 ; 21) (p13 ; q22), elle représente environ 25% des LAL - B de l'enfant. Il s'agit typiquement des LAL -B communes avec un marqueur myéloïde CD 13 ou CD33 fréquemment associé. La t (12 ; 21) est indécélable par cytogénétique conventionnelle mais accessible aux techniques de FISH ou de biologie moléculaire. Les LAL -B avec t (12 ; 21) sont globalement associées à un pronostic favorable avec des taux de rémission complète supérieurs à 90% et des probabilités de survie sans maladie à 5 ans supérieurs à 85%, bien que des rechutes tardives soient parfois observées. [24]

Concernant la Translocation (1 ; 19) (q23 ; p13), elle représente environ 5% des LAL -B de l'enfant. Il s'agit très souvent de LAL Pré -B dont elles représentent 25% des cas. Le pronostic des LAL associées à cette translocation était initialement mauvais mais depuis l'intensification thérapeutique, le caractère péjoratif de cette anomalie semble avoir disparu. [24]

Et enfin la Translocation (8 ; 14) (q24 ; q32) et ses rares formes « variantes », t (2 ; 8) (p13 ; q24) et t (8 ; 22) (q24 ; q11) sont retrouvées dans le lymphome de Burkitt et les LAL de type Burkitt : LAL3 de la classification FAB qui sont des LAL « matures » exprimant les immunoglobines de surface. [11]

Elle représente 5% des LAL de l'enfant. Initialement considérées comme de très mauvais pronostic, les LAL3 ont bénéficié de l'introduction de traitements intensifs adaptés qui leur confèrent maintenant un pronostic favorable, d'où la nécessité d'un diagnostic rapide. [11]

Dans les LAL de phénotype T : La majorité des anomalies chromosomiques impliquent les gènes du récepteur T (TCR) : gènes codant pour la chaîne alpha (TCRA) et la chaîne delta (TCRD) situées tous les deux en 14q11 et gène codant pour la chaîne bêta (TCRB) situé en 7q35. Ces translocations sont retrouvées dans 30% des cas de LAL-T. On distingue dans ce groupe les translocations impliquant la bande 10q24 qui est retrouvée dans 4 à 7% des LAL de l'enfant. Elle est associée à un pronostic favorable. La translocation (11 ; 14) (p13 ; q11) représentent 7% des caryotypes anormaux de LAL -T de l'enfant. Le Réarrangement impliquant la bande 1p32 est retrouvée dans 3% des LAL-T.

Des translocations (ou des inversions) récurrentes mais rares impliquant les gènes du TCR ont été décrites. Des gènes apparentés à TAL1-LYL1 et TAL2 sont juxtaposés aux séquences promotrices /enhancer du gène TCRB dans les translocations (7 ; 19) (q35 ; p13) et (7 ; 9) (q35 ; q32) respectivement. Étant donné le petit nombre de cas décrits pour chacune de ces anomalies, il est impossible d'établir le pronostic. [11]

Il existe également des translocations n'impliquant pas les gènes du TCR. On note la Translocation (10 ; 11) (p12 ; q13) retrouvée dans 4% des cas de LAL-T de l'enfant mais l'analyse RTPCR ou FISH double cette fréquence. [11] Et la Translocation (5 ; 14) (q35 ; q32) présente dans environ 22% des LAL-T de l'enfant son pronostic est en cours d'évaluation. [11]

Conclusion:

Les anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées dans la majorité des cas des LAL : 80 % chez l'enfant, ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement car il conditionne la thérapeutique.

Ces anomalies sont mises en évidence par le caryotype hématologique non toujours suffisant, nécessitent le recours à d'autres techniques comme la FISH et la RT-PCR. Les premières classifications cytogénétiques [21,25], avaient

déjà montré le rôle favorable des hyperdiploïdies > 50 chromosomes pour l'évolution de la maladie et celui défavorable, des pseudodiploïdies

Cependant, les trisomies 8, 18, 19 et 21 sont les plus fréquentes, de répartition équivalente dans les LAL B ou T et de pronostic intermédiaire

Concernant les anomalies de structure : la Translocation (4 ; 11) et la Translocation (9 ; 22) ou chromosome Philadelphie (Phi) ont un pronostic défavorable contrairement à la Translocation t (12 ; 21) et la Translocation (1 ; 19) qui sont associées à un pronostic favorable .

Dans notre contexte, la non disponibilité de façon routinière du caryotype hématologique et de la FISH, rend difficile la classification des LAL et de l'adapter à un traitement adéquat.

Les Références:-

- Gemma Gatta, Jan Maarten van der Zwan, Paolo G. Casali, Sabine Siesling, Riccardo Capocaccia. The RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2493-511. PubMed | Google Scholar
- Janet M Torpy, CassioLynn, MA, Richard M. Acute LymphoblasticLeukemia. *JAMA*. 2009 ;301(4) :452. PubMed | Google Scholar
- Michèle Imbert, Oriane Wagner-Ballon. Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aigües . De l'hémogramme à la classification OMS. *Rev Fr Lab*. 2015 ; 471 :29-33. PubMed | Google Scholar
- Snodgrass, R., Nguyen, L.T., Guo, M. et al. Incidence of acute lymphocytic leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes* 11, 104 (2018). 3225-9
- Marcus, K.J. and J.T. Sandlund, Chapter 73 - Pediatric Leukemias and Lymphomas, in *Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition)*, L.L. Gunderson and J.E. Tepper, Editors. 2016, Elsevier : Philadelphia. p. 1455-1463.e3.
- Bouhoun, A. Leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant . Approche thérapeutique : Etude rétrospective menée dans le centre d 'hématologie pédiatrique de Rabat à propos de 146 cas. Thèse de Pharmacie de Rabat N° 21. 2012.
- MICHELI J. Leucémies aigües lymphoblastiques de l'enfant et accidents thrombotiques . Thèse de doctorat. 2006.
- Lydvine Raidelet. Épidémiologie des leucémies aigües de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010. *Sciences pharmaceutiques*. 2011. ffdumas-00593286.
- Marie-Anne Weidner. Comment raccourcir le délai diagnostic du cancer chez l'enfant et l'adolescent . Proposition de moyen de sensibilisation. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2015. fhal- 01734390f
- SNOUSSI, I. and S. Benmiloud, Les leucémies a igües lymphoblastiques de l'enfant : Expérience du protocole MARALL 2006. Thèse de médecine de FES N° : 29. 2020.
- Lafage-Pochitaloff, M. and C. Charrin, Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aigües lymphoblastiques . *Pathologie Biologie*, 2003. 51(6) : p. 329-336
- Pui CH, Williams DL, Raimondi SC, Rivera GK, Look AT, Dodge RK, et al. Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1987;70:247-53.
- Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, Land VJL, Crist WM, Shuster JJ, et al. Clinical Presentation, Karyotypic Characterization and Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with a Near-Haploid or Hypodiploid <45 line. *Blood* 1990;75: 1170-7.
- Heerema NA, Nachman JB, Sather HN, SENSEL MG, Lee MK, Hutchin- son R, et al. Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's Cancer Group. *Blood* 1999;94:4036-46.
- Pui CH, Crist WM, Look AT. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990;76:1449-63.
- The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetic Abnormalities in Adult Lymphoblastic Leukemia: correlations with Hematologic features and outcome, A collaborative study of The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 1996;87: 3135-42.
- Raimondi SC, Roberson PK, Pui CH, Behm FG, Rivera GK. Hyper- diploid (47-50) Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Blood* 1992;79:3245-52.
- Rieder H, Ludwig WD, Gassmann W, Maurer J, Janssen J, Gök- buget N, et al. Prognostic significance of

- additional chromosome abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* 1996;95:678–91.
19. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Collaborative Study of karyotypes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemias. *Leukemia* 1993;7:10–9.
20. Pui CH, Carroll AJ, Head D, Raimondi SC, Shuster JJ, Crist WM, et al. Near-Triploid and Near-Tetraploid Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood. *Blood* 1990;76:590–6.
21. Third International Workshop on chromosomes in leukemia: chromosomal abnormalities and their clinical significance in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1983;43:868–73.
22. Williams DL, Harber J, Murphy J, Look S, Kalwinski D, Rivera G, et al. Chromosomal translocations play a unique role in influencing prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;68:205–12.
23. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, Richards S, Hall E, Harrison G. Cytogenetic independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. *Br J Haematol* 1997;96:601–10.
24. Duployez, N. and C. Preudhomme. Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës . *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015. 2015(471) : p. 51-64
25. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis. *Br Med J* 1978;2:1529–30.