

Contents lists available at <http://jmcr.in/index.php/jmcr>

Journal of Medical Care Research and Review

Volume 2| Issue 10| 2019

PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE VUES AU CHU JOSEPH RAVOAHANGY ANDRIANAVALONA ANTANANARIVO MADAGASCAR

“TREATMENT OF ADULTS ACUTE LEUKEMIA VIEWS AT THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER JOSEPH RAVOAHANGY ANDRIANAVALONA (CHUJRA) ANTANANARIVO”

¹ Randriamampianina T, ² Rahantamalala MI, ³ Ralaimihoatra VH, ⁴ Vololontiana HMD, ⁵ RakotoAlson AO¹ Ancien interne en hématologie clinique. Service Oncologie Hématologie CHU RavoahangyAndrianaivalona Antananarivo Madagascar.² Ancien interne en médecine interne. Service Médecine Polyvalente CHU AnosialaAmbohidratrimo Antananarivo Madagascar.³ Interne en hématologie clinique. Service Hématologie CHU RavoahangyAndrianaivalona Antananarivo Madagascar.⁴ Professeur titulaire en médecine interne. Service Médecine Interne en médecine interne CHU Joseph RasetaBefelatanana Antananarivo Madagascar.⁵ Professeur titulaire en hématologie biologique. Service Hématologie CHU RavoahangyAndrianaivalona Antananarivo Madagascar.

Résumé

Introduction: La leucémie aigüe est une maladie rare mais grave, touchant aussi bien l'enfant que l'adulte. Elle représente 15% des hémopathies malignes à Madagascar. Son évolution est rapidement mortelle en l'absence de prise en charge rapide et spécifique. L'objectif de notre étude est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique des leucémies aigües de l'adulte à Madagascar afin d'en améliorer le pronostic.

Méthode: il s'est agi d'une étude rétrospective, descriptive effectuée dans le service d'Oncologie du CHUJRA durant 5ans (Janvier 2013 à Décembre 2017). Ont été inclus les patients plus de 15ans atteints de leucémie aigüe.

Résultats: Parmi les 47 cas colligés, 37 ont été retenus dont 8 cas de LAL et 29 cas de LAM, avec une prédominance masculine (*sex ratio* 2,26), un âge moyen de 30,5ans touchant surtout la tranche d'âge compris entre 30 et 39ans. Les principaux signes cliniques étaient les signes d'anémie (92%), suivi du syndrome infectieux (59%), du syndrome hémorragique (49%), des localisations extra-hématologiques (49%) puis du syndrome tumoral (30%). L'hémogramme avait confirmé les signes d'insuffisance médullaire avec une anémie dans 89%, une hyperleucocytose dans 59%, une leucopénie dans 19%, une neutropénie dans 41% et une thrombopénie dans 92%. Sur le plan cytologique, ont prédominé les LAM (78% avec 34% de sous-type M1) par rapport aux LAL (22% avec 87% de sous-type L2). Le traitement était exclusivement symptomatique dans 70% des cas, et 30% des patients ont bénéficié de chimiothérapie, palliative pour la plupart. Le délai de survie variait de 20 à 154 jours pour les patients traités par chimiothérapie contre 5 à 90 jours pour le reste. Cependant une proportion non négligeable de sortie contre avis médical (49%), de perdus de vue (8%) limitait l'évaluation de l'évolution de la maladie.

Conclusion: Devant une réelle difficulté face à la prise en charge des leucémies aigües à Madagascar, l'amélioration du pronostic passe par une amélioration du plateau technique.

Mots clés: Chimiothérapie, leucémie aigüe, lymphoblastique, myéloblastique, pronostic

Summary

Introduction: Acute leukemia is a rare but serious disease affecting both children and adults. It represents 15% of malignant hemopathies in Madagascar. Its evolution is quickly fatal in the absence of fast and specific care. The objective of our study is to describe the diagnostic and therapeutic management of adult acute leukemias in Madagascar in order to improve the prognosis.

Method: It was a retrospective, descriptive study performed in the Oncology Department of CHUJRA for 5 years (January 2013 to December 2017). Patients over 15 years old with acute leukemia were included.

Results: Of the 47 cases collected, 37 were selected including 8 cases of ALL and 29 cases of AML, with a male predominance (*sex ratio* 2.26), an average age of 30.5 years mainly affecting the age group included between 30 and 39 years old. The main clinical signs were the signs of anemia (92%), followed by the infectious syndrome (59%), the haemorrhagic syndrome (49%), the extra-haematological locations (49%) and the tumor syndrome (30%). The hemogram confirmed signs of bone marrow failure with anemia in 89%, leukocytosis in 59%, leukopenia in 19%, neutropenia in 41% and thrombocytopenia in 92%. At the cytological level, MAHs predominated (78% with 34% M1 subtype) compared to ALL (22% with 87% L2 subtype). The treatment was exclusively symptomatic in 70% of the cases, and 30% of the patients benefited from chemotherapy, palliative for the majority. Survival time ranged from 20 to 154 days for chemotherapy patients versus 5 to 90 days for the rest. However, a significant proportion of discharges against medical advice (49%), lost to follow-up (8%) limited the evaluation of the evolution of the disease.

Conclusion: Faced with a real difficulty in the management of acute leukemias in Madagascar, improving the prognosis requires an improvement of the technical plateau.

Key words: Chemotherapy, acute leukemia, lymphoblastic, myeloblastic, prognosis

INTRODUCTION

La leucémie aigüe (LA) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales bloquées

au stade de blaste qui s'accumulent dans la moelle, dans le sang ou dans d'autres organes.[1] Cette accumulation va entraîner un déficit de production de cellules matures à l'origine d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie. [2] Selon la lignée concernée, les LA sont subdivisées en LA

myéloïde (LAM) et LA lymphoblastique (LAL). [3] Les LA constituent un problème majeur de santé publique à Madagascar, tant par leurs dimensions épidémiologiques (15% des hémopathies) que par les difficultés inhérentes à leur prise en charge (financier pour le patient et technique pour le médecin). [4,5] L'objectif de cette étude est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique des leucémies aigües de l'adulte afin d'en améliorer le pronostic.

PATIENTS ET METHODE

L'étude a été réalisée au service d'Oncologie du CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona d'Antananarivo (CHUJRA). C'était une étude rétrospective, descriptive sur une période de 05 ans allant de Janvier 2013 à Décembre 2017. Ont été inclus les patients admis dans le service, plus de 15ans et atteints de LA. N'ont pas été retenus les patients

admis pour autres cancers et exclus les dossiers médicaux incomplets. Les variables analysées étaient le profil démographique, les variables cliniques (les antécédents, les signes cliniques) paracliniques, le traitement et le profil évolutif. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, saisies sur Excel 2016 puis analysées par IBM SPSS Statistics 20.0.

RESULTATS

Durant la période d'étude, sur 2065 hospitalisations, 320 cas (16%) étaient des hémopathies malignes dont 47 (15%) de leucémie aigüe, parmi lesquels nous avons retenus 37 cas.

Nous avons noté une prédominance masculine à 70% (n=26) avec un *sex ratio* de 2,26. L'âge moyen général était de 30,5ans ave des extrêmes allant de 16 à 45ans : 23,9ans pour la LAL et 32,3ans pour la LAM. (Figure 1)

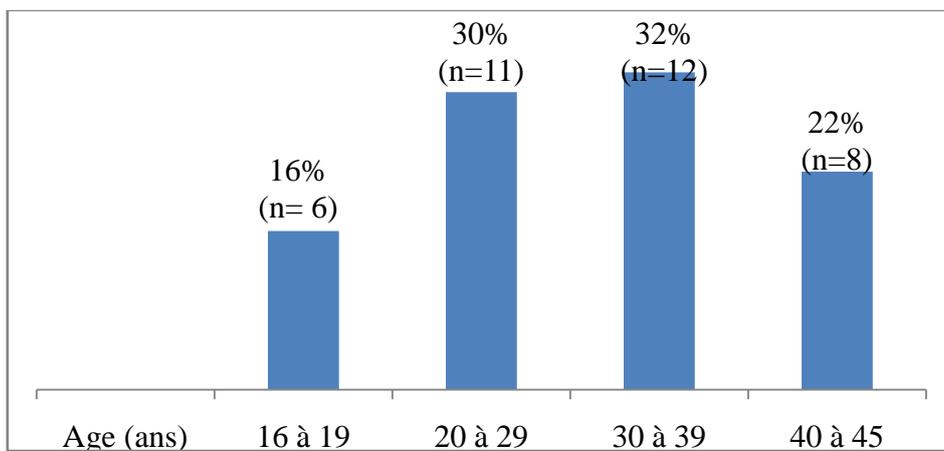


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

La profession la plus représentée était les agriculteurs (35% n=13), suivaient les étudiants (13,5% n=5) et les vendeurs (8% n=3).

Concernant le mode de diagnostic, 73% (n=27) avaient été transférés d'un centre hospitalier pour suspicion de LA, 22% (n=8) référés par un médecin et 5% (n=2) venus directement dans le service devant des signes de cytopénie.

Un antécédent d'exposition à des produits chimiques a été retrouvé dans 3% des cas (n=1), et la prise de toxique chez 59% (n=22) dont 41% de tabagisme, 24% de prise d'alcool et 30% de prise de décoction. 3% (n=1) avaient eu un antécédent familial de cancer.

Les signes cliniques présentés par le patient étaient variables mais avec une prédominance du syndrome anémique (Figure 2)

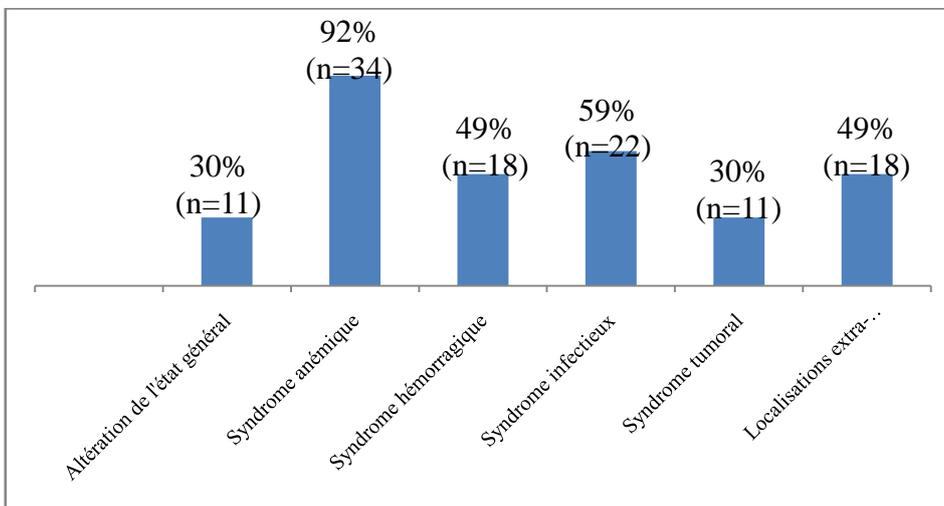


Figure 2 : Répartition selon les signes cliniques

Sur le plan paraclinique, les valeurs de l'hémogramme étaient variables (Tableau I)

Tableau I : Valeurs à l'hémogramme

	Hémoglobine (g/L)	Leucocytes (G/L)	Plaquettes (G/L)	Blastes (%)
Valeur moyenne [extrêmes]	71 [27-146]	62,3 [1-414,7]	48,5 [2-316]	65 [2-98]
Diminution	89% (n=33) Normocytaire 73% Macrocytaire 10,8% Microcytaire 13,5%	19% (n=7) Neutropénie 41% (n=9)	92% (n=34) <50G/L 78% <20G/L 35%	65% (n=24)
Normal		22% (n=8)		
Augmentation		59% (n=22) Hyperleucocytaire 22% (n=8)		

Au myélogramme, 78% (n=29) étaient des LAM contre 22% (n=8) de LAL.

Tableau II : Répartition des LAM selon la classification FAB

LAM							
LAM 0	LAM 1	LAM 2	LAM 3	LAM 4	LAM 5	LAM 6	LAM 7
1%	34%	31%	3%	10%	7%	3%	7%

Tableau III : Répartition des LAL selon la classification FAB

LAL		
LAL 1	LAL 2	LAL 3
13%	87%	0

Concernant le traitement, 70% (n= 26) des patients ont reçu un traitement symptomatique exclusif. Pour le traitement spécifique, 1 cas de LAL et 10 cas de LAM ont bénéficié d'une chimiothérapie. Le traitement symptomatique était prédominé par les transfusions sanguines dans 86%. Le cas de LAL a été traité par selon le protocole CVDD modifiée et Méthotrexate-Aracytine tous les 21 jours. Pour les 10 cas de LAM : 6 ont utilisé Adriblastine et Aracytine, 3 l'Aracytine seule, 1 l'hydroxyurée.

L'évolution clinique a été marquée par les complications liées à l'insuffisance médullaire (anémie dans 76% (n=28), infection dans 54% (n=20) et hémorragie dans 28% (n=11) avec ou sans chimiothérapie, ainsi que les douleurs ostéo-articulaires (14%) et troubles digestifs (14%).

A l'issue du traitement, 27% et 11% respectivement étaient décédés parmi les patients n'ayant reçu qu'un traitement symptomatique et ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie. La sortie contre avis médical prédominait aussi dans 49% des cas. Le délai de survie sans chimiothérapie était de 25j en moyenne (5-90j) et sous chimiothérapie, il était de 96j (20-154j). Le décès était essentiellement sur choc septique ou sur syndrome hémorragique.

DISCUSSION

La LA est connue pour être peu fréquente (4-5 cas/ 100 000 ha/an en France) [4]. Dans notre étude, les LA représentaient 12% des hémopathies malignes, ceci concorde avec les données de la littérature qui sont de 10-15%. [6]

Concernant le type histologique en rapport avec l'âge, dans la littérature les LAL sont rares chez l'adulte et on observe plutôt des LAM dont 90% après 20ans. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature avec 22% de LAL contre 78% de LAM dont 93% après 20ans. [7,8] L'âge moyen des

patients était de 23,9ans pour les LAL et de 32,3ans pour les LAM. Notre étude concorde bien avec une étude réalisée au CHU Ibn Rochd à Casablanca (21ans pour les LAL et 38ans pour les LAM) [3] mais cet âge est inférieur à celui retrouvé en Basse-Normandie en France (25ans pour les LAL et 63ans pour les LAM). [9] Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la population malagasy est une population jeune.

Une prédominance masculine a été retrouvée dans notre étude (70% avec un *sex ratio* de 2,26) concordant avec les données en Algérie (52,1% avec un *sex ratio* de 1,08). [10] Cette variation importante liée au sexe pourrait s'expliquer par une consommation tabagique plus importante chez l'homme (30% chez l'homme contre 11% chez la femme). En effet, le tabagisme est décrit par une étude américaine comme un cofacteur de la leucémogénèse RR 1,4-2. [11]

Il existerait un risque accru de LA pour les catégories sociales les plus défavorisées, indépendamment du risque lié au tabac. [12] Dans notre étude, le niveau socio-économique a été estimé seulement subjectivement par la profession. Le faible nombre de patient ayant pu bénéficier d'une chimiothérapie à coût élevé, les nombreux cas de sortie contre avis médical et de perdus de vue mettaient nos patient dans la classe sociale moyenne ou défavorisée. Les agriculteurs avaient été retrouvés au 1^{er} rang avec 35%, comme décrit dans la littérature avec une augmentation de l'incidence des LA chez ce type de profession même si le lien avec une exposition aux pesticides n'a pu être démontré. [12,13] Un seul patient sur les 13 agriculteurs avaient été exposé aux pesticides dans notre étude. Concernant les autres facteurs de risque, la prise de toxique a été notée dans 59% des cas (41% de tabagisme, 30% de prise de décoction et 24% de pris d'alcool). Cependant, les LA surviennent en général sans cause apparente, les facteurs de risque n'interviennent que dans 5% des cas. [12,13]

Les signes cliniques prédominants étaient les mêmes que ceux décrits par la littérature, à savoir des signes d'insuffisance médullaire (92% d'anémie, 59% de syndrome infectieux et 49% de syndrome hémorragique) et une infiltration tumorale (syndrome tumoral dans 30% et localisations extra-hématologiques dans 49%) sauf concernant l'altération de l'état général (seulement 30%). [14] Nos résultats concordent avec ceux de Benjelloun S au Maroc: 92% et 92% respectivement des syndrome anémique et même prédominance de la pâleur cutanéomuqueuse; 49% et 50% respectivement de syndrome hémorragique avec association fixe avec un autre signe d'insuffisance médullaire. Pour le syndrome infectieux, une différence a été observée, 59% de fièvre dans notre série contre 70% dans celle de Benjelloun S. [12] Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le malgache ne consulte que pour un symptôme alarmant et non une fièvre isolée. Les foyers infectieux les plus fréquents étaient pulmonaire, ORL, digestive et cutané. La littérature décrit ces mêmes sites (mucite, ORL, cutané, périnéal et pulmonaire. [21] Le syndrome tumoral est aussi plus fréquent au cours des LAL que dans les LAM (38% vs 30%) et il était majoritairement sous forme d'adénopathie (22%), comme décrit dans la littérature. [14] La splénomégalie et l'hépatomégalie ont été moins fréquents dans notre étude (11% et 3% respectivement) ceci du fait du faible nombre de notre population. L'envahissement du LCR est asymptomatique dans la majorité des cas [15] Un seul de nos patients, atteints de LAM, avait présenté un trouble du comportement. L'atteinte ostéo-articulaire au cours de notre étude était, comme décrit par la littérature, plus fréquente au cours des LAL que des LAM (38% versus 31%) [16].

A l'hémogramme, une comparaison de nos résultats avec une étude à l'hôpital Fahat-Hached de Sousse en Tunisie [17] a montré des similarités: 89% d'anémie pour les deux études, avec prédominance de l'anémie normochromenormocytaire. L'hypleucocytose était légèrement supérieure à notre étude (64% contre 59% pour notre étude) et la thrombopénie sévère <50G/L était plus marquée dans notre étude (49% contre 78% pour notre étude). Ceci pourrait s'expliquer par le retard de la prise en charge par rapport aux premiers symptômes dans les pays sous-développés comme Madagascar, les patients ne venant consulter qu'après hémorragie témoignant de la sévérité de la thrombopénie. La blastose sanguine était moins fréquente dans notre série (92% contre 65% pour notre étude).

Le myélogramme permet la classification cytologique FAB des LA; dans les pays avancés il est complété par la cytogénétique et la biologie moléculaire. A partir de cette classification, nous avons recensé 22% de LAL et 78% de LAM, concordant avec différentes études comme celle de Casablanca (30% versus 64%) [3] de Tunisie (40% versus 51%) [18] de Valence (15% versus 82,7%). [19]. Pour les LAL, ce sont les LAL2 qui avaient prédominé dans 87%. Nafil H à Casablanca avait aussi retrouvé cette prédominance des LAL2 (75%), [3] ainsi qu'une étude en Inde (60,5% des LAL2). [20] Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la LAL1 est plus fréquente chez l'enfant, or notre étude a été effectuée chez des adultes. Mais le type 3 est peu fréquent de part le monde, tant chez l'adulte que chez l'enfant. [21] Pour les LAM, notre étude les sous types M1,

M2 et M4 prédominaient. Les résultats retrouvés au CHU de Casablanca et de Valence rejoignent cette fréquence des sous types M1 et M2; les autres étant variables. [3,19]

Du point de vue thérapeutique, le coût et la disponibilité de la chimiothérapie posent un grand problème. Seulement 30% des patients ont pu bénéficier d'une chimiothérapie. Tous les patients ont eu un traitement symptomatique: 86% ont été transfusé pour pallier à une anémie ou prévenir une hémorragie ou une CIVD, ce par sang total frais, culot globulaire, plasma frais congelé ou plasma riche en plaquettes. La prévention et traitement du syndrome de lyse tumorale a été faite par une réhydratation (entérale alcaline et parentérale), hypouricémiant et supplémentation calcique. Concernant les infections, l'antibiothérapie a été utilisée dans 65% des cas, malgré les limites financières des patients. Comme recommandé dans la littérature, nous avons utilisé en première intention les céphalosporines de 3^e génération et les aminosides, puis ils ont été secondairement adaptés à l'antibiogramme ou au foyer infectieux. [22] L'incidence des infections fongiques augmente avec la durée de la neutropénie [23]; 16% de nos patients ont reçu un antifongique. Cependant, certaines mesures préventives préconisées par la littérature n'ont pu être appliquées comme l'isolement en chambre stérile, avec nourriture stérile et décontamination intestinale totale absorbable, ceci faute de moyen.

Le cas de LAL a reçu une chimiothérapie de 2cures de 15j, traitement proche de celui de la phase d'induction de la littérature: Corticoïdes, Cyplophosphamide, Methotrexate et Anthracycline. [24] En effet les blastes lymphoïdes sont sensibles aux Anthracyclines et à la Vincristine et aux corticoïdes, ajoutés avec unecyclophosphamide et la L asparginase, ainsi que la prophylaxie parMethotrexate intrathécale. [23] Pour la LAM, 3 patients ont reçu une association Adriblastine- Aracytine, 3 Aracytine seule et 1 Hydroxyurée. Un seul patient avait reçu un traitement conforme à celui de la littérature pour la phase d'induction au cours des LAM. Un taux faible de recours à la chimiothérapie a été constaté (30%), ceci à cause de la non disponibilité des médicaments et de leur prix exorbitants. Cette situation est rencontrée dans d'autres pays comme le Mali. [25] Le suivi du protocole n'a pu être possible non plus faute de moyen financier. Pas de poursuite du traitement d'entretien pendant 2ans comme préconisé dans la littérature pour les LAL et pour les LAM, les 3 cycles (1 d'induction et 2 de consolidation) ne sont pas non plus achevés. Quant à la greffe de moelle osseuse, outre le plateau technique nécessaire, l'existence de donneur compatible et les effets secondaires représentent aussi une énorme difficulté.

En l'absence de traitement spécifique curatif, l'évolution spontanée se fait vers le décès à court ou à moyen terme. L'évolution est assez péjorative dans notre série. 38% de décès ont été enregistrés, non comptant les sorties contre avis médical, les perdus de vue dont le suivi n'a pu être fait. La moyenne de survie était de 25j (5-90j) sans chimiothérapie, ce qui confirme les données de la littérature sur l'évolution spontanée des LA sans traitement spécifique. [23] Pour ceux ayant reçu une chimiothérapie, la survie était plus longue, 96j (20-154j) mais néanmoins encore bien loin

de celle de la littérature qui est de 3ans dans 20-30% des LAM, 40% de guérison pour les LAL et 70% de survie à 5ans. [17] Les causes de décès sont souvent liées à l'insuffisance médullaire, par infiltration médullaire ou post-chimiothérapie. Ce sont les chocs septiques, choc hémorragique et hémorragie cérébro-méningée. [23] La surveillance de l'efficacité thérapeutique se fait cliniquement, à l'hémogramme et au myélogramme (blastes < 5%) Cependant, nos patients n'ont pu effectuer un myélogramme de contrôle. Et pour l'hémogramme, la réponse était variable : les patients n'ayant reçu qu'un traitement symptomatique ont eu une amélioration passagère du taux d'Hb et de plaquettes. Ceux ayant reçu une chimiothérapie, l'amélioration croissante pour l'Hb et les plaquettes a été observée dans la majorité des cas.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'analyser la situation et les aspects de la prise en charge des leucémies aiguës de l'adulte à Madagascar. Un écart non négligeable persiste encore sur ce point entre les pays à ressources limitées et les pays développés où les techniques diagnostiques de haut niveau donnent des résultats plus prometteurs. Contrairement, Madagascar rencontre encore des obstacles majeurs, financiers et techniques.

REFERENCES

- [1]. Ching-Hong Pui. Childhood leukemia. Cambridge University Press; 1999.
- [2]. Valensi F. Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation Mondiale de la Santé. Encyclopédiemédico-chirurgicale 13-018-G-05. 7p.
- [3]. Nafil H, Tazi I, Faez S et al. Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca. J Afr Cancer 2012; 4 : 79-83.
- [4]. Diomandé MI, Beugré NJ, Hondé M et al. Lymphomes malins non hodgkiniens non Burkitt en Côte d'Ivoire. Etude clinico-pathologique de 140 cas colligés en 15ans (1973-1987). Med Afr Noire. 1991 ; 11 : 760-3.
- [5]. Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. cancer incidence in Japan. Gan to Kagaku Ryoho. 2004; 6: 840-6.
- [6]. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG et al. Rares cancers are not so rare : the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer 2011; 47: 2493-511.
- [7]. Lewis B, Silverman MD. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. Pediatr Blood Cancer. 2007; 49: 1070-3.
- [8]. Conter V, Rizzari C, Sala A et al. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet encyclopedia. Dec 2004.
- [9]. Troussard X, Duchenet V, Cornet E et al. Hematological malignancies : incidence in Basse-Normandie, France for 1997-2004. Rev Epidemiol Santé Publique. 2009 ; 57 (3).
- [10]. Boudjerra N. Leucémies aiguës lymphoblastiques. Revue algérienned'hématologie. 2009.
- [11]. Lichtman MA. Cigarette smoking, cytogenetic abnormalities and acute myelogenous leukemia. Leukemia. 2007; 21 (6): 1137-40.
- [12]. Benjelloun S. Le diagnostic clinique et biologique des leucémies aiguës. [Thèse : med]. Fes : Université Sidi Mohammed Ben Abdallah. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Fes 2011, 213p.
- [13]. Andrianoelina MZH. Problèmes posés par la prise en charge des leucémies aiguës de l'adulte. [Thèse : med]. Antananarivo : Université d'Antananarivo Madagascar. Faculté de Médecine d'Antananarivo. 2004.
- [14]. Jordan Ct, Guzman ML. Mechanism controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. Oncogene. 2004; 23(43): 7178-87.
- [15]. Fenaux P. Les leucémies aiguës. Service d'hématologie Clinique, hôpital Avicenne, Université Paris 13.
- [16]. Riccardo S, CosiCosimo G, Gianluca BB et al. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. J PediatrOrthop. 2008; 28: 20-8.
- [17]. Braham-Jmili N, Sendi-Senana H, Khelif A, Saad A. Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie: caractéristiques épidémiologiques et cliniques et classification OMS. Journal africain du cancer. 2010, 2(1) : 25-3.
- [18]. Jmili NB, Aziz ABA, Nagara M, Mahjoub T, Ghannem H, Monder K. Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës : à propos de 193 cas colligés au centre tunisien. Rev Française des Lab. Jan 2005 ; (369) : 23-8.
- [19]. Raidelet I. Epidémiologie des leucémies aiguës de patients dromois et ardechois diagnostiqués au centre hospitalier de Valence de2005 à 2010. Université Joseph Fourier. 2011.
- [20]. Friedmann AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. The Oncologist 2000; 5: 321-32.
- [21]. Bories D. Mécanisme de la leucémogénèse. Univ Paris IV. 2007.
- [22]. Bourdessoie D. traitement des leucémies aiguës. Journal de Médecine. 2001 (23) : 37-65.
- [23]. Zwicky A, Tobler R, Zenhäusern. Traitement des leucémies aiguës. Rev Med suisse. 2002 ; volume 2 : 22-99.
- [24]. Etienne V, Nathalie D. Leucémie aiguë lymphoblastique. La Revue de Praticien. 2002 ; 52 : 213-7.
- [25]. Ngamaï B et al. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des leucémies aiguës chez l'enfant dans les trois centres hospitaliers universitaires du Burkina Faso. [Thèse : med] Burkina Faso: FMPOS ; 2010.