

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 27 mai 2024

Par Antoine Hartert

Né le 19 Juin 1994 à Toulouse

Intégration Clinique et Psychosociale dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique de Type T : Diagnostic Avancé, Perspectives Thérapeutiques et Accompagnement du Patient

Thèse dirigée par Dr Jasmine Chauzeix (MCU-PH, Hématologie) et Dr Roland Lawson (MCF, Pharmacologie)

Examineurs :

M. Jean-Luc Duroux, PU, Biophysique et mathématiques.....Président de thèse

Mme. Jasmine Chauzeix, MCU-PH, Hématologie.....Directeur de thèse

M. Roland Lawson, MCF, Pharmacologie.....Co-Directeur de thèse

M. Omar Laaraj, Pharmacien titulaire (Pharmacie Marin).....Juge





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 27 mai 2024

Par Antoine Hartert

Né le 19 Juin 1994 à Toulouse

Intégration Clinique et Psychosociale dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique de Type T : Diagnostic Avancé, Perspectives Thérapeutiques et Accompagnement du Patient

Thèse dirigée par Dr Jasmine Chauzeix (MCU-PH, Hématologie) et Dr Roland Lawson (MCF, Pharmacologie)

Examineurs :

M. Jean-Luc Duroux, PU, Biophysique et mathématiques.....Président de thèse
Mme. Jasmine Chauzeix, MCU-PH, Hématologie.....Directeur de thèse
M. Roland Lawson, MCF, Pharmacologie.....Co-Directeur de thèse
M. Omar Laaraj, Pharmacien titulaire (Pharmacie Marin).....Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} septembre 2022

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Pharmacognosie, botanique et mycologie
Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

- ABFM : Augmented Berlin-Frankfurt-Munster
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BCR : Récepteur des Cellules B
- CCAS : Les centres communaux d'action sociale
- CDP : Common Dendritic Progenitor
- CH : Clonal Hematopoiesis
- CLP : Common Lymphoid Progenitor
- CMP : Common Myeloid Progenitor
- CPAM : La caisse primaire d'assurance maladie
- CSF : Facteurs de Croissance des Colonies
- CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
- DMI : Dispositifs médicaux implantables
- ECM : Matrice Extracellulaire
- EFS : Event-Free Survival
- EGIL : European Group for the Immunological Classification of Leukaemias
- FAB : Classification French-American-British
- FiSH : Fluorescent In-Situ Hybridization
- GMP : Granulocyte–Macrophage Progenitor
- HSCT : Hematopoietic Stem Cell Transplantation
- HSC : Hematopoietic Stem Cell
- HTLV-1 : Human T-lymphotropic Virus 1
- ICN1 : IntraCellular Notch1
- IGF : Insulin-like Growth Factors
- IT- : Intermediate-Term Repopulating
- ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
- LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
- LALtCLP : LAL à Cellules Lymphoïdes Communes
- LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde
- LB : Lymphocyte B
- LBL : Lymphome Lymphoblastique
- LMPP : Lymphoid-Myeloid Primed Progenitor
- LT : Lymphocyte T
- LT- : Long-Term Repopulating
- L-CH : Hématopoïèse clonale lymphoïde
- MBSR : Mindfulness-based stress reduction
- M-CH : Hématopoïèse clonale myéloïde
- MEP : Megakaryocyte–Erythrocyte Progenitor
- MDP : Monocyte–Dendritic Cell Progenitor
- MDPH : Les maisons départementales des personnes handicapées
- moAbs : Monoclonal Antibodies
- MPO : Myeloperoxidase
- MRD : Minimal Residual Disease
- MRM : Maladie Résiduelle Minimale
- MPP : Multipotent Progenitor

- NFS : La Numération-Formule sanguine
- NHL : Non-Hodgkin Lymphoma
- NK : Natural Killer Cell
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OS : Overall Survival
- RBCs : Red Blood Cells
- RCH : Rémission Complète Hématologique
- SNC : Système Nerveux Central
- ST- : Short-Term Repopulating
- TCC : La thérapie cognitivo-comportementale
- TCR : Récepteur des Cellules T
- TdT : Terminal Deoxynucleotidyl Transferase
- TSLPR : Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor

Table des matières

INTRODUCTION	14
I. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE TYPE T	16
I.1 DEFINITION DE LA PATHOLOGIE ET GENERALITES	16
I.2 ÉPIDEMIOLOGIE :	16
I.3 RAPPELS SUR L'HEMATOPOÏESE PHYSIOLOGIQUE :	18
I.3.1 Généralités :	18
I.3.2 Microenvironnement et facteurs de régulation :	21
I.3.3 La lymphopoïèse T :	21
I.4 NOTION D'HEMATOPOÏESE CLONALE :	22
I.5 PHYSIOPATHOLOGIE :	24
I.5.1 Altérations génétiques.....	24
I.5.2 Activation anormale des voies de signalisation.....	25
I.5.3 Blocage de la différenciation cellulaire.....	25
I.5.4 Conséquences cliniques	25
I.6 FACTEURS DE RISQUE :	26
I.6.1 Les rayonnements ionisants :	26
I.6.2 L'exposition chimique	26
I.6.3 Les facteurs génétiques :	26
I.6.4 La chimiothérapie	27
I.6.5 Les infections	27
I.6.6 L'intoxication alcool-tabagique	27
II. DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE T	28
II.1 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	28
II.1.1 Présentation clinique et biologique.....	28
II.1.2 La Numération-Formule sanguine.....	35
II.1.3 Le myélogramme.....	36
II.1.4 L'immunophénotypage	37
II.1.5 La cytogénétique.....	42
II.1.6 La biologie moléculaire	42
II.2 FACTEURS PRONOSTIQUES	43
II.2.1 Les facteurs clinico-biologiques.....	43
II.2.2 Impact des mutations génétiques sur les facteurs pronostiques dans la LAL-T	45
II.3 LE TRAITEMENT, SUIVI ET LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DES LAL-T : FOCUS SUR LE PROTOCOLE GRAALL-2014.....	48
II.3.1 Principes et fondamentaux du protocole GRAALL-2014, sous études GRAAL-2014/T et ATRIAL	48
II.3.2 Le traitement des LAL-T selon le protocole GRAALL-2014/T	48
II.3.2.1 Généralités	48
II.3.2.2 Bases du suivi thérapeutique des LAL-T et critères de réponse.....	49
II.3.2.3 Les différentes phases de traitement	50
II.3.3 Perspectives thérapeutiques : nouvelles orientations dans la LAL-T	54
III. ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ATTEINT DE LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE DE TYPE T : PERSPECTIVES SOCIO-ECONOMIQUES, NUTRITIONELLES ET PSYCHOLOGIQUES	58
III.1 IMPACT ECONOMIQUE DE LA LEUCEMIE : ANALYSE DES COUTS LIES A LA MALADIE	58
III.1.1 Typologie des coûts.....	58

III.1.2	<i>Les coûts médicaux directs concernant les LAL</i>	59
III.1.3	<i>Les coûts non médicaux directs concernant les LAL</i>	61
III.1.4	<i>Les coûts médicaux indirects concernant les LAL</i>	63
III.1.5	<i>Les coûts non médicaux indirects concernant la LAL</i>	64
III.1.6	<i>Les différentes aides financières</i>	65
III.2	IMPACT ALIMENTAIRE DANS LES LAL-T	66
III.2.1	<i>Objectifs nutritionnels pour optimiser la récupération.</i>	68
III.2.2	<i>Défis nutritionnels spécifiques rencontrés par les patients atteints de LAL.</i>	69
III.2.3	<i>Stratégies alimentaires recommandées et gestion des effets indésirables</i>	70
III.3	IMPACT PSYCHOLOGIQUE DE LA LEUCEMIE	74
III.3.1	<i>Compréhension du stress psychologique associé à la LAL</i>	75
III.3.1.1	Le choc du diagnostic	75
III.3.1.2	Mécanismes d'adaptation face à la maladie	75
III.3.1.3	Qualité de Vie.....	76
III.3.1.4	Interconnexion avec le soutien social :	77
III.3.2	<i>Stratégies de gestion du stress psychologique et accompagnement dans la leucémie</i>	78
III.3.2.1	Stratégies de gestion du stress.....	78
III.3.2.2	Le rôle des professionnels de santé et paramédical	80
III.3.2.3	Les associations.....	83
CONCLUSION		85
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		87
ANNEXES		96
SERMENT DE GALIEN		103

Table des illustrations

Figure 1 : Prévalence des cancers du sang d'une population étudiée en 2016. ⁶⁸	17
Figure 2 : Sièges de l'hématopoïèse selon l'âge ¹³	18
Figure 3 : Hiérarchie de la différenciation hématopoïétique chez l'adulte ¹²	20
Figure 4 : Conséquences de l'hématopoïèse clonale selon le siège de la mutation ²¹ ..	23
Figure 5 : Lymphopoïèse clonale centrale et périphérique ²¹	24
Figure 6 : Nodules érythémateux infiltrés au niveau du front ²⁹	31
Figure 7 : Nodules hémorragiques au niveau du tronc ²⁹	31
Figure 8 : Érythème violacé avec alopecie de la région temporale. ²⁹	32
Figure 9 : Rash maculo papuleux de l'hémithorax ²⁹	32
Figure 10 : Variantes morphologiques typiques de la LAL ³¹	36
Figure 11 : Immunophénotypes durant la différenciation des LT. ³³	39
Figure 12 : Cytométrie en flux dans le diagnostic de la LAL. ³²	40
Figure 13 : Immunophénotypage d'un thymocyte normal mature. ³²	41
Figure 14: Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) et de la survie sans événement (EFS) chez les enfants et les adolescents atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. ⁸	44
Figure 15 :Résumé du protocole GRAAL-2014/T dans la LAL-T. ⁶¹	53
Figure 16 : Immunothérapie des LAL. ⁵³	56
Figure 17: Thérapies ciblées pour lutter contre les LAL-T. ⁶⁵	57
Figure 18 : Décomposition des coûts par type de traitement (Données moyennes de 2012) ⁷⁰	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau résumant les manifestations cliniques et biologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques T.....	35
Tableau 2: Tableau précisant les différences entre l'immunohistochimie et la cytométrie de flux.³¹	38
Tableau 3: Critères immunophénotypiques de classification des LAL T selon l'EGIL.⁵⁷	38
Tableau 4 : Fréquences des mutations dans la LAL-T adulte par rapport à la LAL-T enfant.⁵	47
Tableau 5 : Typologie des coûts.⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁶⁹	59
Tableau 6 : Total des coûts directs et indirects liés aux patient atteint d'une LAL.⁶⁹ ...	62
Tableau 7 : Situation professionnelle des parents d'un enfant malade.⁶⁹	64
Tableau 8 : Objectifs nutritionnels post greffe recommandés.^{75, 77, 78,79}	68
Tableau 9 : Aliments qui présentent un risque élevé en post greffe.⁸⁵	73

Introduction

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) selon la classification de l'OMS de 2022 est une forme de cancer du sang caractérisée par la prolifération rapide de lymphoblastes immatures dans la moelle osseuse, le sang périphérique et d'autres tissus tels que ceux du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques ou encore du système nerveux central (SNC). Les blastes peuvent dériver soit des cellules souches hématopoïétiques (CSH) elles-mêmes, soit des progéniteurs hématopoïétiques. Cette maladie est classée en différentes sous-catégories en fonction de critères tels que l'immunophénotypage, les caractéristiques génétiques et la réponse au traitement.¹

Ce blocage de la différenciation cellulaire est principalement dû à des mutations génétiques des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs ainsi que de micro-ARN de la CSH permettant ainsi aux blastes d'échapper aux processus de régulation de la prolifération cellulaire et leur conférant une grande capacité de multiplication et une bonne résistance à l'apoptose.²

Les leucémies aiguës représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant de moins de 15 ans (plus de 25% des cancers à cet âge) avec une prévalence d'environ 4,3 cas par 100,000 habitants. Elles restent malgré tout rares (moins de 3% de tous les cancers) mais extrêmement graves et mortelles en l'absence de prise en charge adéquate. Il s'agirait de la principale cause de mortalité par cancer chez les sujets de moins de 39 ans.³

Les signes cliniques de la maladie sont généralement non spécifiques et comprennent de la fièvre, une asthénie, des douleurs osseuses, associées parfois à un syndrome hémorragique. Les étiologies et les facteurs de risque sont encore mal connus, cependant plusieurs études ont établi des liens concrets entre certains facteurs génétiques, ou l'exposition aux rayonnements ionisants et l'augmentation de la probabilité de développer la maladie.⁴

Le diagnostic positif et la classification des leucémies aiguës nécessite une approche multidisciplinaire combinant l'immunophénotypage, la cytogénétique, et la biologie moléculaire.

La manifestation biologique centrale de la leucémie aiguë se caractérise par un envahissement de la moelle osseuse par des blastes, dont le lignage varie en fonction du type spécifique de leucémie aiguë observé. Il existe trois grands types de leucémies aiguës :

- Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) : elles sont caractérisées par prolifération blastique des cellules immatures de la lignée myéloïde. C'est le type prépondérant des leucémies aiguës de l'adulte (42,8% des patients sont âgés de plus de 65 ans).³
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) : elles se caractérisent par une expansion clonale de blastes issus de la lignée lymphoïde, et elles sont particulièrement fréquentes chez les enfants (environ 76% des cas de leucémies infantiles). Parmi les deux sous-types existants, B et T, cette thèse mettra l'accent sur les leucémies aiguës lymphoblastiques de type T. Ce sous-type spécifique sera approfondi au cours de cette thèse où je présenterai en détail les caractéristiques cliniques et les implications thérapeutiques qui lui sont propres.
- Les leucémies aiguës à phénotype mixte⁵

L'arsenal thérapeutique des leucémies aiguës lymphoblastiques est riche, et le choix de l'option thérapeutique dépend des caractéristiques génétiques de la maladie ainsi que celles

du patient (âge, état général, comorbidités par exemple). Parmi ces thérapeutiques, on peut citer la chimiothérapie, la radiothérapie, les thérapies ciblées et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Cette thèse vise à approfondir la compréhension des leucémies aiguës lymphoblastiques de type T (LAL-T), une maladie complexe et dévastatrice qui touche une population hétérogène avec un pronostic variable. Malgré les avancées significatives dans le diagnostic et le traitement de la LAL-T, des défis importants demeurent, notamment en termes de récurrences, de complications liées au traitement et de gestion des effets à long terme chez les survivants. À travers cette recherche, nous cherchons à :

1. **Rappeler la physiopathologie spécifique de la LAL-T**, en mettant l'accent sur les mécanismes moléculaires et génétiques sous-jacents qui contribuent à l'initiation et à la progression de la maladie. Comprendre ces processus est essentiel pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.
2. **Présenter les stratégies thérapeutiques actuelles**, y compris la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie ciblée, et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, en analysant leur efficacité, leurs limitations, et les perspectives d'amélioration. Cela inclut une attention particulière aux thérapies émergentes et aux approches de traitement personnalisées.
3. **Développer des approches intégrées pour l'accompagnement du patient**, en reconnaissant l'importance de l'intégration des soins psychosociaux dans le plan de traitement global. Cela implique de soutenir les patients et leurs familles tout au long du parcours de la maladie, en tenant compte des défis physiques, psychologiques, émotionnels, sociaux et nutritionnels auxquels ils sont confrontés.

En résumé, cette thèse vise à enrichir le corpus scientifique concernant les LAL-T tout en formulant des recommandations pratiques pour améliorer les résultats et la qualité de vie des patients. Cet objectif illustre un engagement à fournir une prise en charge complète des personnes atteintes de LAL-T, en tenant compte des dimensions biomédicales de la maladie ainsi que des besoins fondamentaux des patients.

I. Bases physiopathologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques de type T

I.1 Définition de la pathologie et généralités

Les leucémies aiguës lymphoblastiques représentent la forme de cancer pédiatrique la plus fréquente, affectant également des adultes de tous âges. Elles se caractérisent par la transformation maligne et la croissance incontrôlée des cellules progénitrices hématopoïétiques, entraînant une infiltration massive de la moelle osseuse par des cellules malignes, une potentielle présence de blastes circulants, et la possibilité d'une dissémination de la leucémie au système nerveux central et aux testicules notamment. Les symptômes incluent asthénie, pâleur, infections, douleurs osseuses, signes d'atteinte du système nerveux central (comme des céphalées), ecchymoses et hémorragies. Le diagnostic est généralement établi par l'examen de la moelle osseuse (myélogramme). Le traitement implique généralement une combinaison de chimiothérapie pour atteindre la rémission, une chimiothérapie systémique et intrathécale (à base de méthotrexate) pour la prophylaxie voire le traitement des atteintes du SNC. Parfois, une irradiation cérébrale est nécessaire en cas d'infiltration leucémique intracérébrale. Le traitement comprend également une chimiothérapie de consolidation avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi qu'une chimiothérapie d'entretien pouvant durer jusqu'à 3 ans pour prévenir les rechutes.⁶

I.2 Épidémiologie :

Les LAL représentent le cancer pédiatrique le plus fréquent (60% des cas de cancer). C'est une pathologie maligne à prédominance masculine (sex-ratio H/F = 1,3), avec un pic de fréquence entre 2 et 5 ans (plus de 90 cas par million d'habitants).^{7,8}

Aux États-Unis, on recense plus de 3000 cas par an chez les individus de moins de 20 ans, avec un total avoisinant les 6000 cas par an. Environ 38136 cas ont été enregistrés entre 2001 et 2014 avec une prévalence de 34 cas par million d'habitants.⁹

L'incidence reste plus importante au niveau des régions métropolitaines ayant un niveau socio-économique relativement élevé, chez les hispaniques (40,9 cas par million d'habitants) et dans la population caucasienne (35,6 cas par million d'habitants) contrairement aux sujets afro-américains (14,8 cas par million d'habitants).⁷

La LAL B reste le sous-type le plus fréquent (80-85% des LAL), tandis que la LAL-T ne représente que 10 à 15% des LAL.¹⁰

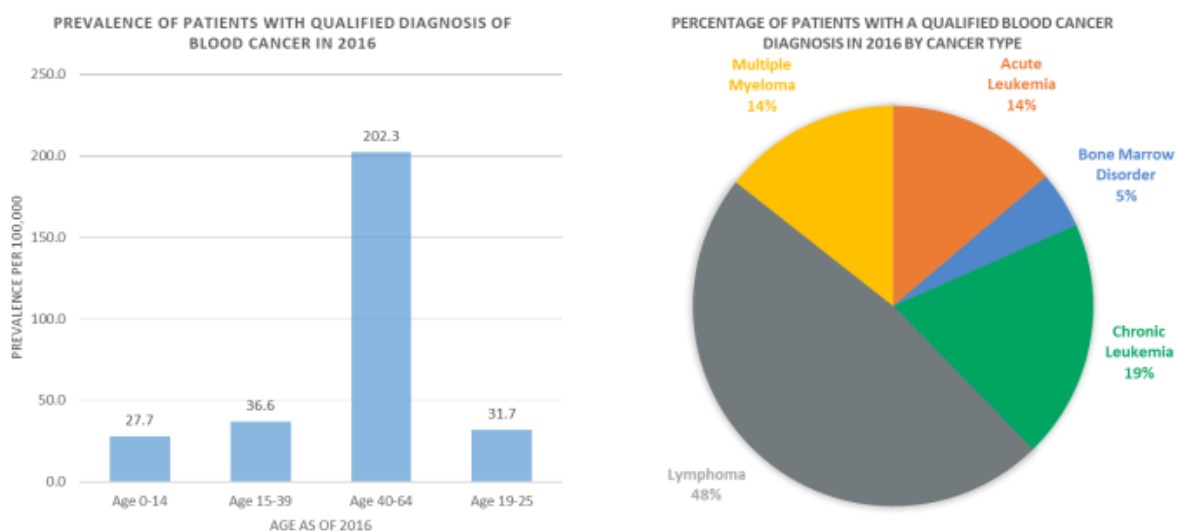


Figure 1 : Prévalence des cancers du sang d'une population étudiée en 2016.⁶⁸

« La prévalence est une mesure indiquant le pourcentage d'une population vivant avec une maladie. Dans cette analyse menée par « Health Marketscan commercial data (Marketscan) » en 2016, 25,658 patients ont été nouvellement diagnostiqués d'une leucémie aiguë, leucémie chronique, lymphome, myélome multiple ou encore d'un trouble de la moelle osseuse. La figure 1 résume les taux de prévalence calculés en 2016 pour les patients, répartis par classe d'âge (0-14 ;15-39 ;40-64 ;19-25) et par type de cancer. Près de la moitié de la population (48%) est atteinte d'un lymphome et la prévalence globale des cancers du sang chez les patients âgés est 6 fois plus importante que chez les patients plus jeunes. »⁶⁷

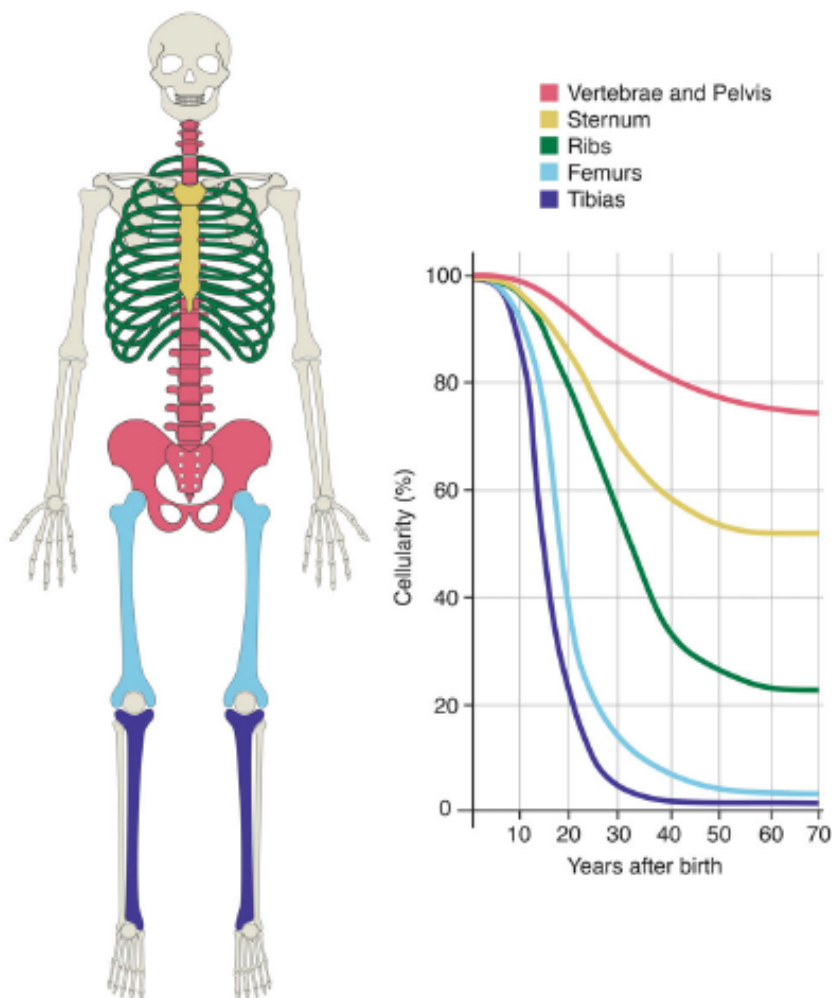
I.3 Rappels sur l'hématopoïèse physiologique :

I.3.1 Généralités :

L'hématopoïèse est la production constante et régulée des cellules sanguines, orchestrée par un processus rigoureux d'homéostasie permettant d'augmenter cette dernière en réponse à certaines situations de stress (par exemple une infection ou une hémorragie).¹¹

C'est un processus physiologique vital et continu participant au renouvellement du tissu sanguin, car environ 1 million de cellules sont détruites et remplacées chaque seconde, et 10^{13} cellules sont produites chaque jour.¹²

Chez l'adulte, l'hématopoïèse se déroule principalement dans la moelle osseuse, plus spécifiquement au niveau du squelette axial (côtes, sternum, vertèbres...) ainsi que les épiphyses proximales des os longs (fémur, tibia, humérus...).¹³



Toutes les cellules sanguines ont une origine commune : la cellule souche hématopoïétique (CSH).

La CSH est dotée de deux caractéristiques principales : la capacité d'auto-renouvellement et le potentiel de différenciation qui lui permet de donner naissance aux progéniteurs.¹⁴

Les CSH se différencient en deux principaux types de progéniteurs qui sont à l'origine des précurseurs des cellules matures différenciées :

- Le progéniteur lymphoïde commun (CLP) : donne naissance à la lignée lymphoïde qui comprend les lymphocytes B impliqués dans l'immunité humorale acquise, les lymphocytes T principaux effecteurs de la réponse immunitaire cellulaire, et les cellules Natural-Killer (NK).
- Le progéniteur myéloïde commun (CMP) : responsable de la formation de la lignée myéloïde comprenant les globules rouges (érythrocytes ou hématies), les plaquettes (mégacaryocytes) impliqués dans le processus de l'hémostase, les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles) et les monocytes jouant un rôle crucial dans l'immunité anti-infectieuse.¹⁵

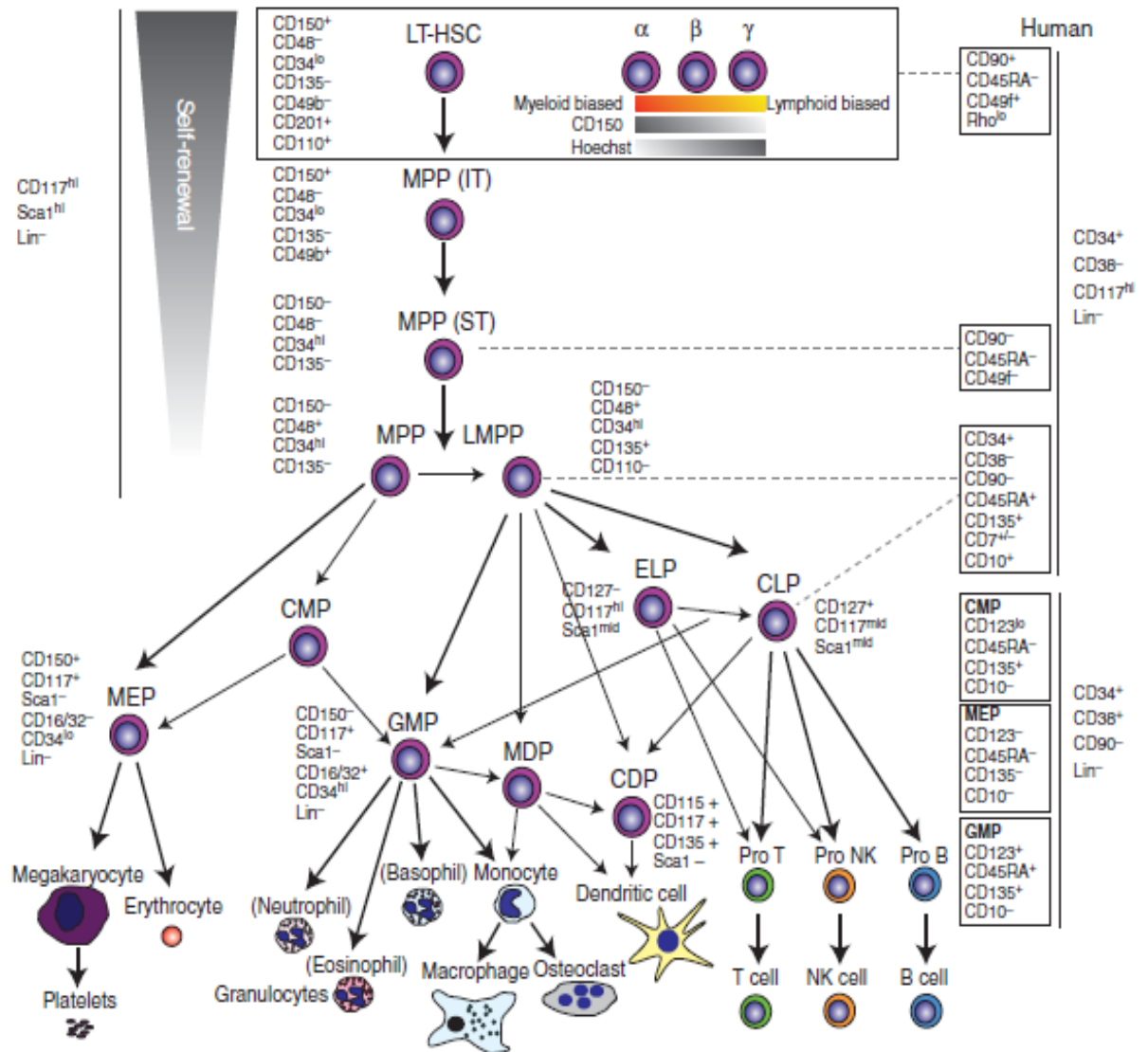


Figure 3 : Hiérarchie de la différenciation hématopoïétique chez l'adulte¹²

La figure 3 décrit la hiérarchie de la différenciation hématopoïétique chez l'adulte. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) à renouvellement à long terme sont au sommet d'une hiérarchie comportant de multiples stades de cellules progénitrices donnant naissance à toutes les lignées cellulaires sanguines. Les populations correspondantes de CSH humaines avec leurs marqueurs sont indiquées. Les CSH se différencient en toutes les lignées cellulaires sanguines via des voies de différenciation décrites de longue date (flèches grasses) et potentiellement aussi ou alternativement via des voies plus récemment décrites (flèches fines). Il est important de souligner que ce modèle n'est qu'une représentation simplifiée des connaissances actuelles et continuera d'évoluer. HSC, hematopoietic stem cell; MPP, multipotent progenitor; LT-, long-term repopulating; IT-, intermediate-term repopulating; ST-, short-term repopulating; LMPP, lymphoid-myeloid primed progenitor ; ELP, early lymphoid progenitor; CLP, common lymphoid progenitor; CMP, common myeloid progenitor; GMP, granulocyte-macrophage progenitor; MEP, megakaryocyte-erythrocyte progenitor; CDP, common dendritic progenitor; MDP, monocyte-dendritic cell progenitor; NK, natural killer cell.

I.3.2 Microenvironnement et facteurs de régulation :

Le microenvironnement ou stroma joue un rôle crucial dans le processus de l'hématopoïèse. Sa richesse en cellules endothéliales, fibroblastes, adipocytes et macrophages offre un mélange propice à la formation des cellules sanguines en formant un réservoir inestimable de facteurs de croissance (VEGF, FGF-2, IL1, IL6, TGF- β , G-CSF, GM-CSF).

La matrice extracellulaire contenant des glycoprotéines, des protéoglycanes, et des fibres de collagène, est aussi une source non négligeable de facteurs de croissance.

La niche vasculaire, formée par des artérioles et un réseau de capillaires sinusoides, permet avec l'endoste de réguler la prolifération et la différenciation de CSH.¹⁶

Les cytokines, protéines de signalisation cellulaire impliquées dans la régulation et la coordination des réponses immunitaires et inflammatoires, sont responsables de l'interaction entre les cellules stromales et la matrice extracellulaire. Elles peuvent avoir un effet positif (stimulant) ou négatif (inhibiteur) sur les diverses fonctions de la cellule (différenciation, prolifération, apoptose). Elles sont sécrétées de façon autocrine ou paracrine par les cellules non hématopoïétiques de l'endothélium et la moelle osseuse.¹⁴

Les chimiokines, protéines responsables de la régulation de l'inflammation, de l'angiogenèse et du chimiotactisme des leucocytes, participent à l'inhibition de la croissance et la migration des progéniteurs, ainsi qu'à la modulation de la maturation des lymphocytes T (LT) dans le thymus.

La connaissance de la physiologie normale de l'hématopoïèse (déroulement et régulation) facilite la compréhension de la physiopathologie des hémopathies malignes (leucémies, lymphomes, myélodysplasies, néoplasies myéloprolifératives)¹¹

I.3.3 La lymphopoïèse T :

Les progéniteurs communs lymphoïdes à l'origine des LT et formés dans la moelle osseuse migrent vers le thymus où ils vont subir leur processus de maturation.

Au niveau du thymus, le réarrangement des gènes du récepteur des cellules T (TCR) (récepteur de surface du LT impliqué dans la reconnaissance de l'antigène) aboutit à la formation d'un thymocyte doublement positif (CD4+ et CD8+). Cependant, après une double sélection (positive et négative), seuls 1% des lymphocytes survivent (les autres ayant été détruits par apoptose) et se divisent en deux types de lymphocytes effecteurs : LT CD4+ et LT CD8+.

La réponse immunitaire cellulaire est dotée d'une mémoire immunologique ainsi que d'une bonne capacité de reconnaissance et tolérance du soi, mais peut dans certaines situations, en cas d'exagération, être tout de même responsable de pathologies auto-immunes et inflammatoires.

Il existe trois principaux types de lymphocytes T :

- LT naïfs : réponse primaire à un nouvel antigène
- LT mémoire : réponse secondaire à un antigène préalable assurant une immunisation à long terme.
- LT régulateurs (Treg) : régulation de la réponse immunitaire.

Après la naissance, la majorité des LT formés sont de type LT naïfs et LT reg, puis au fur et à mesure que l'âge avance, le taux de LT mémoire augmente progressivement.

La réponse immunitaire est déclenchée par la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques aux LT. Il en résulte une production d'IL2 aboutissant à la prolifération et migration des LT effecteurs à durée de vie très courte.

La majorité des LT migrent vers les organes lymphoïdes (moelle osseuse, rate, amygdales, ganglions lymphatiques) et les muqueuses (arbre bronchique, intestin grêle, côlon, peau). Une petite partie des LT peut être retrouvée au niveau du tissu adipeux et du système nerveux central.¹⁷

I.4 Notion d'hématopoïèse clonale :

Le terme d'hématopoïèse clonale décrit l'identification d'une ou plusieurs mutations somatiques dans les cellules hématopoïétiques, chez des individus avec ou sans maladie hématologique.

Elle implique une panoplie de facteurs génétiques, notamment des mutations de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs¹⁸ sous l'effet de l'exposition à des facteurs de stress cellulaire ou des anomalies de réparation de l'ADN.¹⁹

Ces clones possédant une aberration génétique commune (mutation) possèdent un avantage sélectif résidant dans un potentiel oncogénique plus ou moins important (Figure 4).²⁰

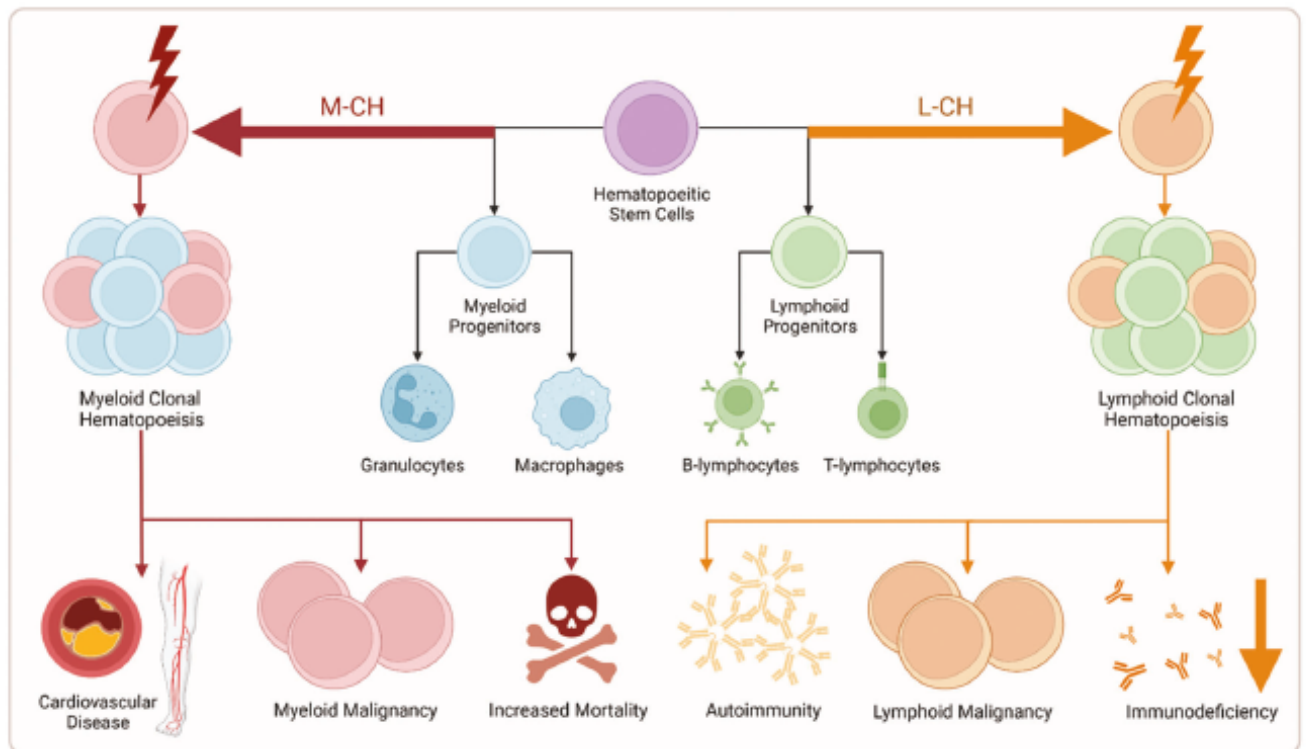


Figure 4 : Conséquences de l'hématopoïèse clonale selon le siège de la mutation²¹

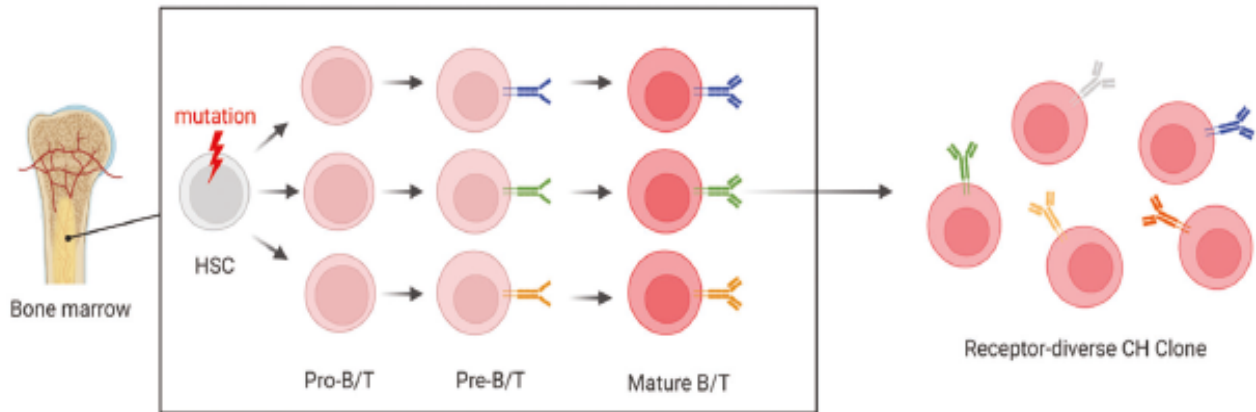
M-CH : Hématopoïèse clonale myéloïde ; L-CH : Hématopoïèse clonale lymphoïde

La prévalence de ce phénomène est probablement sous-estimée : elle est décelée chez moins de 1% des sujets ayant moins de 40 ans, mais chez 10 à 20% des individus de plus de 70 ans. Il expose à un risque accru d'hémopathies malignes myéloïdes ou lymphoïdes selon le type et le siège de la mutation.¹⁸

Si ce phénomène touche la lignée lymphoïde, on lui distinguera deux entités :

- La lymphopoïèse clonale périphérique : si la mutation touche les précurseurs lymphoïdes ou les lymphocytes matures, il en résulte la formation d'une population clonale homogène (même BCR ou TCR).
- La lymphopoïèse clonale centrale : touchant la CSH avant réarrangement des récepteurs de surface des lymphocytes (BCR pour LB et TCR pour LT), elle donne naissance à des populations hétérogènes avec des récepteurs uniques et distincts (Figure 5).²¹

Central Lymphoid Clonal Hematopoiesis



Peripheral Lymphoid Clonal Hematopoiesis

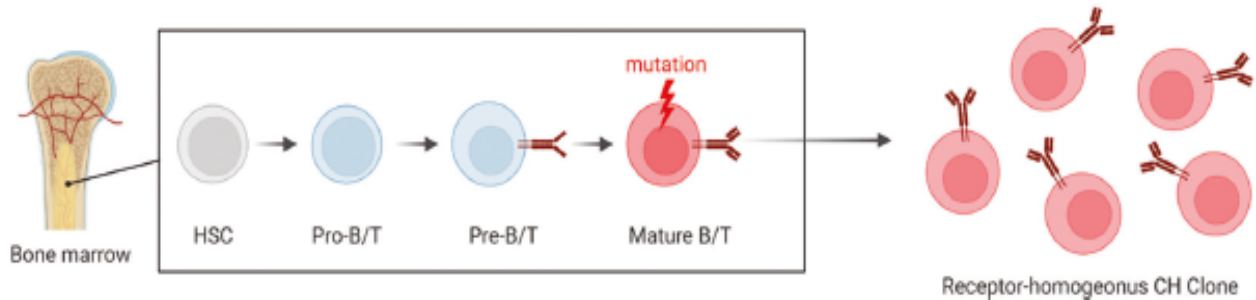


Figure 5 : Lymphopoïèse clonale centrale et périphérique²¹

I.5 Physiopathologie :

La LAL-T est une maladie hématologique caractérisée par la prolifération incontrôlée de précurseurs lymphoblastiques T immatures dans la moelle osseuse. Sa physiopathologie repose sur des altérations génétiques et des perturbations dans la différenciation cellulaire.

I.5.1 Altérations génétiques

Les LAL-T sont souvent associées à des mutations génétiques, telles que des mutations impliquant les gènes *NOTCH1*, *PTEN*, et des anomalies des gènes *JAK1*, *JAK3*. Ces altérations perturbent la régulation normale du cycle cellulaire, favorisant la survie et la prolifération des cellules leucémiques.²²

Parmi les mutations les plus retrouvées, on note celles de *NOTCH1*, récepteur transmembranaire responsable de la genèse et la prolifération des LT, qui est muté chez 67% des patients, possédant donc une forte corrélation avec l'immunophénotype T.²³

Les mutations des gènes *JAK1* et *JAK3* sont retrouvées dans 20 à 30% des cas, et celles de *FBXW7* (également impliqué dans la voie *Notch*), présentes dans 10 à 15%, accompagnent souvent une mutation de *NOTCH1*.⁵⁶

Parmi les anomalies génétiques, des translocations chromosomiques impliquant les gènes du TCR et des oncogènes sont décrites. Parmi les gènes partenaires, *TAL1* et *TAL2* codant pour des facteurs de transcription impliqués dans la différenciation hématopoïétique ou encore les gènes *LMO1/LMO2* ou *HOX1*. Ces translocations entraînent une dérégulation de ces différents gènes partenaires.⁵⁶

I.5.2 Activation anormale des voies de signalisation

La dysfonction des voies de modulation intracellulaire, l'activation des facteurs de transcription oncogénique, l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs et les troubles de transcription de l'ARN provoquent une altération des fonctions de prolifération de différenciation normale des progéniteurs lymphoïdes devant l'émission incontrôlée de signaux prolifératifs.²²

Des voies de signalisation cellulaire cruciales, comme celles régies par *NOTCH1*, peuvent être activées de manière aberrante, contribuant à la transformation maligne des cellules lymphoblastiques T. Cette activation anormale joue un rôle majeur dans la survie cellulaire et la résistance à la mort cellulaire programmée (apoptose).

I.5.3 Blocage de la différenciation cellulaire

Les cellules leucémiques des LAL-T présentent un blocage de la différenciation cellulaire, restant à un stade précoce de développement. Ce blocage entraîne l'accumulation de cellules immatures qui ne peuvent pas remplir leur fonction immunologique normale.

I.5.4 Conséquences cliniques

Les LAL-T se manifestent cliniquement par des symptômes liés à l'insuffisance médullaire, tels que l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie. L'infiltration de tissus sains peut également entraîner des complications systémiques. Les cellules leucémiques ont la capacité de s'infiltrer dans d'autres tissus en dehors de la moelle osseuse, provoquant des symptômes systémiques et contribuant à la pathogenèse de la maladie.

I.6 Facteurs de risque :

I.6.1 Les rayonnements ionisants :

Plusieurs études ont démontré l'existence d'une forte corrélation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et l'augmentation de la probabilité de survenue de LAL. C'est le principal facteur de risque de la maladie.²⁴

L'effet des irradiations dépend de la dose reçue et de l'âge de la survenue de l'exposition. Cependant, l'exposition parentale surtout maternelle durant la grossesse (irradiation *in utero* du fœtus), le post-partum (allaitement maternel) et même durant la pré-conception augmente aussi le risque de développer une leucémie aiguë chez l'enfant.²⁴

L'habitat à proximité d'une usine nucléaire reste malgré tout un facteur de risque puisqu'il augmente les risques d'exposition aux rayonnements nocifs.

I.6.2 L'exposition chimique

Deux principaux produits ont été incriminés : les hydrocarbures et les pesticides.²⁴

Les hydrocarbures sont des composés organiques formés à partir de carbone et d'hydrogène (gasoil, trichloréthylène). Ils sont largement répandus dans les produits domestiques à usage quotidien ainsi que dans certains produits industriels (solvants, diluants, vernis). Le plus utilisé est le benzène, un produit chimique ubiquitaire utilisé dans la fabrication de l'essence, la peinture et la colle.

Toutefois, le benzène est un agent carcinogène connu qui, selon plusieurs études, possède une relation étroite avec la survenue des leucémies aiguës. L'exposition paternelle survenant dans le cadre de certains métiers à risque (peintre, mécanicien, ouvrier) peut encore augmenter les risques de développer une LAL chez l'enfant à cause des altérations génétiques que peuvent provoquer ces hydrocarbures dans le sperme du père.

Les pesticides possèdent des effets carcinogènes moindres comparés aux hydrocarbures. Néanmoins, certains enfants, probablement par prédisposition génétique, pourraient être très sensibles à ces effets délétères.²⁵

I.6.3 Les facteurs génétiques :

Certains individus ont une susceptibilité génétique augmentant la probabilité de développer la maladie par la suite. Plusieurs études ont mis en évidence des translocations chromosomiques correspondant à celles des blastes leucémiques au cours de l'enfance.

Des maladies héréditaires comme l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom, l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Down et la neurofibromatose, sont des pathologies à très haut risque de LAL, car elles sont souvent associées à des défauts de réparation de l'ADN, des aneuploïdies, et des translocations chromosomiques.²⁶

Par ailleurs, les antécédents familiaux d'un parent atteint de LAL augmenteraient le risque de développer une LAL par la suite, tout comme un âge maternel supérieur à 35 ans (si la mère est âgée de plus de 40 ans, l'Odds-Ratio est égal à 1,95), et les antécédents de mort fœtale *in utero* ou de macrosomie.

I.6.4 La chimiothérapie

Le risque de leucémie aiguë augmente avec l'usage de certains produits cytotoxiques comme les agents alkylants, les inhibiteurs des topoisomérase II et les dérivés du platine.²⁶

Le risque dépend de la dose et du traitement reçu. À titre d'exemple, pour le cyclophosphamide, le risque devient important quand la dose totale reçue dépasse 20.000 milligrammes. La radiothérapie potentialiserait les effets cancérogènes de la chimiothérapie.

I.6.5 Les infections

Aucun agent infectieux n'est particulièrement incriminé ou n'a été isolé chez un groupe de patients, donc ce facteur de risque n'est basé que sur des hypothèses et des théories.

D'abord, les leucémies et les infections chez l'enfant auraient le même pic de fréquence. Ensuite, plusieurs agents pathogènes (en particulier les virus) sont impliqués dans certains processus tumoraux malins (le virus d'Epstein-Barr EBV pour le lymphome de Burkitt, le papillomavirus humain HPV pour le cancer du col utérin).²⁶

Enfin, il existerait une variation de la prévalence saisonnière des leucémies aiguës, augmentant particulièrement au cours de l'automne et l'hiver, période privilégiée des infections virales chez l'enfant.

Plusieurs hypothèses avancent l'implication d'un certain nombre de virus (EBV, HIV, HSV-1, SARS-CoV 2).²⁶

Selon un certain nombre d'articles scientifiques récents, les agents pathogènes fongiques (en particulier grâce aux aflatoxines) possèderaient un effet carcinogène dont le mécanisme est mal élucidé.

L'immunodépression favoriserait grandement le pouvoir oncogénique des mycotoxines, à l'origine de la leucémogénèse.

I.6.6 L'intoxication alcool-tabagique

Le risque de LAL est deux fois plus important si la mère est alcoolique avant la naissance, mais reste 50% moins important que celui de développer une LAM. Si la mère fume du cannabis pendant la grossesse, le risque est multiplié par 10 compte tenu de la multitude d'effets tératogènes que possède cette drogue.²⁶

II. DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE T

II.1 Démarche diagnostique

II.1.1 Présentation clinique et biologique

Les signes cliniques et biologiques de la LAL sont principalement dus à l'infiltration de la moelle osseuse et des organes extra-médullaires par les blastes, cela étant à l'origine de deux syndromes distincts : le syndrome de l'insuffisance médullaire par atteinte des différentes lignées sanguines intra-médullaires, et le syndrome tumoral expliqué par la présence de blastes dans d'autres organes.

Les symptômes sont généralement polymorphes, variés et aspécifiques. Les plus fréquemment rapportés sont les douleurs osseuses diffuses, les hémorragies, l'asthénie, la fièvre avec parfois une léthargie et un amaigrissement.

La sévérité des symptômes cités ci-dessus dépend principalement du degré d'infiltration blastique, et peut aller de simples signes bénins insidieux jusqu'à des manifestations très graves pouvant menacer le pronostic vital.²⁷

- Insuffisance médullaire

Trois éléments majeurs se dégagent : l'anémie par atteinte de la lignée érythrocytaire, la thrombopénie par atteinte mégacaryocytaire, et la neutropénie par atteinte de la lignée granulo-monocytaire.

L'anémie se déclare souvent par un syndrome anémique avec asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée, tachycardie et vertiges. Dans 75% des cas, il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire et associée à un taux de réticulocytes normal à faible (arégénérative).²⁸

La thrombopénie est à l'origine d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux se manifestant par des hémorragies extériorisées à type d'épistaxis ou de gingivorragies avec parfois des bulles hémorragiques au niveau du palais, associées à un purpura cutané (pétéchies, vibices, ecchymoses) pouvant aussi rentrer dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée, conséquence directe de la LAL. La thrombopénie, dans la majorité des cas de la LAL, est chiffrée à un taux inférieur à 20 G/L.

On observe souvent une hyperleucocytose importante pouvant atteindre 100 G/L avec une neutropénie importante ($<500/\text{mm}^3$) exposant le patient à un très haut risque infectieux, d'où la fièvre et les frissons qui sont souvent révélateurs du diagnostic, ainsi qu'une leucostase. On peut noter par ailleurs dans certains cas une hyperéosinophilie réactionnelle.

- **Atteinte musculo-squelettique**

Elle représente 20% des motifs de consultation pour LAL en pédiatrie.

L'infiltration médullaire est à l'origine de douleurs osseuses et de douleurs musculaires des membres avec exacerbation nocturne, des lombalgies, des arthralgies, mais parfois aussi des arthrites simulant un tableau d'arthrite juvénile idiopathique par son caractère oligoarticulaire, fugace, migratoire, touchant les grosses articulations (par ordre décroissant le genou, la cheville, le poignet, le coude, les épaules et la hanche).

50% des enfants au cours de cette atteinte se plaignent de boiterie et de difficultés à la marche.

Les manifestations radiologiques peuvent osciller entre des signes de lyse osseuse et d'ostéopénie, et l'ostéonécrose selon le degré d'infiltration médullaire.

- **Atteinte ganglionnaire et réticulo-endothéliale**

L'infiltration des ganglions lymphatiques sera à l'origine d'adénopathies, tandis que l'infiltration du foie se manifestera par une hépatomégalie, l'atteinte de la rate quant à elle donnera une splénomégalie.

Ces manifestations rentrent dans le cadre d'un syndrome tumoral franc. L'association de l'hépatomégalie, la splénomégalie et les polyadénopathies est retrouvée dans 50% des LAL.

- **Atteinte du système nerveux central**

Elle se voit dans 10% des leucémies, et en est révélatrice dans 8% des cas. Elle possède un grand polymorphisme clinique et une valeur pronostique importante puisqu'elle est responsable de 80% des décès liés aux LAL.

L'atteinte des nerfs crâniens est possible, les plus fréquemment touchés étant le nerf oculomoteur externe (VI) et le nerf facial (VII).

L'hypertension intracrânienne fait partie des syndromes les plus rencontrés, s'expliquant par une infiltration des méninges qui constitue un obstacle à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien. Ce syndrome se manifeste par des nausées, des vomissements, des céphalées et un œdème papillaire.

Les hémorragies intracrâniennes se voient dans 20% des leucémies aiguës et représentent la cause de décès la plus fréquente par leucémie (20% des décès). Elle peut survenir à un stade précoce (avant le diagnostic), ou tardif (après le diagnostic et l'instauration du traitement). Elle est souvent de siège intra-parenchymateux pouvant évoluer vers une hémorragie sous-arachnoïdienne si diffuse, mais peut également siéger au niveau du cervelet.

Les causes de l'hémorragie intracrânienne dans le cadre d'une leucémie aiguë sont nombreuses. La thrombopénie et la coagulation intravasculaire disséminée sont responsables d'hémorragies massives. L'aspergillose disséminée, les infiltrats leucémiques ainsi que les anévrysmes mycotiques peuvent aussi être en cause. Par ailleurs, la chimiothérapie à base

de L-asparaginase peut entraîner une hypofibrinogémie et un déficit en antithrombine, pouvant provoquer une thrombose des sinus et une infraction veineuse.

La méningite leucémique est loin d'être une manifestation rare. Elle se présente souvent dans le cadre d'un syndrome méningé avec céphalées, fièvre, vomissements, photophobie, phonophobie et raideur méningée.

Ses causes sont également multiples, comprenant l'infiltration lepto-méningée tumorale faisant l'objet de controverse quant à son origine (hématogène ou directe par la moelle osseuse adjacente), l'hémorragie sous-arachnoïdienne, la chimiothérapie par instillation intra-CSF, ainsi que les infections bactériennes, virales ou fongiques.

Les méningites infectieuses d'origine leucémique sont la conséquence de l'immunodépression profonde causée soit par la maladie, soit par le traitement, ou les deux. Les germes les plus fréquemment en cause sont *Listeria* donnant un syndrome méningé typique, *Candida* à l'origine d'une encéphalopathie diffuse avec abcès multiples, et *Aspergillus* pouvant causer un AVC.

- **Atteinte testiculaire**

Elle concerne 10 à 23% des garçons dans les 13 premiers mois de l'évolution de la maladie.

L'invasion de l'endothélium et de l'interstitium donne lieu à une augmentation indolore du volume testiculaire. L'obstruction lymphatique provoque une hydrocèle avec un élargissement scrotal indolore mis en évidence par l'échographie scrotale.

L'atteinte testiculaire est rarement révélatrice, elle se présente dans la majorité des cas sous forme d'une complication évolutive tardive.²⁸

- **Atteinte cutanée**

Elle peut se présenter sous forme de lésions dermatologiques non spécifiques : papules, macules, pustules, vésicules, pyoderma gangrenosum, dermatite neutrophilique (Sweet syndrome), lésions de vascularite.

Elle peut aussi se révéler par des lésions spécifiques rentrant dans le cadre d'une leucémie cutanée n'ayant aucun site de prédilection.^{29,30}



Figure 6 : Nodules érythémateux infiltrés au niveau du front²⁹



Figure 7 : Nodules hémorragiques au niveau du tronc²⁹



Figure 8 : Érythème violacé avec alopecie de la région temporale.²⁹



Figure 9 : Rash maculo papuleux de l'hémithorax²⁹

- **Atteinte respiratoire**

Les manifestations des LAL peuvent engendrer des complications, qu'elles soient d'origine infectieuse ou non. Ces complications, fréquentes et parfois mortelles, se caractérisent souvent par l'apparition simultanée d'un syndrome fébrile et de problèmes cardio-respiratoires.

La leucostase pulmonaire peut provoquer une occlusion des capillaires pulmonaires, observée chez 40% des patients atteints de leucémie, tandis que la lyse des cellules leucémiques serait à l'origine de pneumopathies multiples.

L'infiltration leucémique pulmonaire est responsable d'obstruction laryngée avec parfois présence d'infiltrat parenchymateux, alvéolaire ou septal, voire un épanchement pleural souvent visible à la radiographie thoracique standard.

Les signes compressifs ne sont pas rares, souvent dus à la présence d'une masse médiastinale (15% des patients atteints de leucémie). La compression de la trachée est à l'origine de toux, dyspnée et stridor, tandis que la compression de l'œsophage se manifeste souvent par une dysphagie. La compression de la veine cave supérieure se révèle par un syndrome cave supérieur avec un œdème et une cyanose faciale, pléthorie, turgescence jugulaire, circulation veineuse collatérale thoracique, et parfois un épanchement pleural et/ou péricardique.

Notons que chez 90% des patients leucémiques, une opacité unique ou multiple est retrouvée à la radiographie thoracique standard, pouvant être d'origine infectieuse, hémorragique, œdémateuse ou infiltrative.

- **Atteinte cardiaque**

Elle est fréquente et constitue un facteur pronostique majeur, souvent causée par une infiltration blastique du cœur ou survient comme effet indésirable d'une chimiothérapie aux antracyclines.

Toutes les parties du cœur peuvent être touchées, notamment le péricarde, la paroi ventriculaire (hémorragie), l'endocarde, mais aussi le myocarde, et le système cardionecteur. On peut noter dans certains cas la présence d'un thrombus intra-cavitaire, expliquée par des troubles de la coagulation sanguine.

Les complications cardiaques sont souvent à l'origine d'une insuffisance cardiaque évoluant vers la défaillance cardiaque avec arythmie pouvant entraîner le décès.

- **Atteinte digestive**

Elle concerne 25% des patients et touche le plus souvent l'estomac, l'iléon, et le côlon proximal.

L'œsophage et l'estomac peuvent être sièges de lésions hémorragiques pétéchiales évoluant progressivement vers l'ulcération, d'infiltration leucémique. Les complications infectieuses peuvent aussi survenir à type d'œsophagites fongiques ou pseudomembraneuses.

La cavité orale peut être sujette à une hypertrophie gingivale due à l'infiltration gingivale et périodontale, avec parfois la survenue d'abcès dentaire.

L'entérocolite, qu'elle soit précoce ou tardive (après traitement), se manifeste par une fièvre, des douleurs abdominales, une diarrhée sanglante, et un iléus permettant d'établir un diagnostic différentiel avec une appendicite aiguë. Elle s'explique par la présence de lésions inflammatoires nécrotiques au niveau de l'iléon terminal, le caecum, et le côlon ascendant.

L'entérocolite neutropénique, qui est une nécrose fulminante de l'intestin compliquant les neutropénies dans les hémopathies malignes, peut également révéler la maladie.

La perforation intestinale, ou encore les gastro-entérites aiguës d'origine bactérienne (bacilles Gram négatif, *Clostridium*) sont de pronostic sombre.

- **Complications métaboliques**

Elles sont dominées par l'hypocalcémie secondaire, l'hyperphosphatémie, et l'hyperuricémie, associées au syndrome de lyse tumorale aiguë. Ces désordres biologiques sont à l'origine d'une insuffisance rénale oligo-anurique par précipitation des cristaux d'urate, de calcium et de phosphate, ainsi qu'une arythmie cardiaque, avec risque de survenue de crises tétaniques hypocalcémiques, voire des crises épileptiques.

L'acidose lactique est la complication au pronostic le plus effroyable, conséquence d'une accumulation de lactates dans le sang donnant lieu à une diminution du pH artériel.

Normalement, le lactate (ou acide lactique), produit terminal de la glycolyse (voie anaérobie du métabolisme glucidique), est transformé en glucose par le foie et les reins. Cependant, la glycolyse est exagérée au sein des cellules leucémiques, et ceci même en présence d'oxygène. Par conséquent, une hyperlactatémie survient par un déséquilibre entre la production et l'utilisation des lactates.

Ce déséquilibre s'explique partiellement par une surexpression des "Insulin-like Growth Factors" (IGF) agissant sur l'insuline, principale hormone régulatrice de l'activité de l'hexokinase, celle-ci étant l'enzyme limitante de la glycolyse. De ce fait, une surexpression de l'hexokinase participera à la prolifération et à la survie des blastes.

Sur le plan clinique, l'acidose lactique s'associe souvent au syndrome de lyse tumorale, et se manifeste par une asthénie, une tachycardie, des nausées, une obnubilation, une hyperventilation avec hypotension artérielle, le tout pouvant évoluer vers un état de choc gravissime.

La gazométrie met en évidence une acidose avec un pH artériel souvent inférieur à 7,37 et un trou anionique élevé, et une diminution du taux des bicarbonates (HCO_3^-).²⁸

Tableau 1 : Tableau résumant les manifestations cliniques et biologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques T

Signes cliniques	Anomalies clinico-biologiques
Pâleur, fatigue, dyspnée	Anémie
Fièvre, syndrome infectieux	Neutropénie
Pétéchies, ecchymoses, hémorragies	Thrombopénie
Hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies, douleurs osseuses	Syndrome tumoral
Leucémie cutanée	Syndrome tumoral
Toux, dyspnée, douleur thoracique, hypoxie	Masse médiastinale
Céphalées, diplopie, nausées, vomissements, atteinte des nerfs crâniens, œdème papillaire	Atteinte du système nerveux central
Élargissement scrotal, grosse bourse	Atteinte testiculaire
Hémorragie intracrânienne	Troubles de la coagulation
Syndrome de lyse tumorale	Acidose, insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, élévation du taux des LDH et de l'acide urique

II.1.2 La Numération-Formule sanguine

La NFS est un test sanguin complet qui évalue les quantités et les caractéristiques des différentes cellules du sang, incluant les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Elle permet d'identifier diverses anomalies hématologiques telles que les cytopénies, où au moins un type de cellule sanguine est en dessous des valeurs normales. Dans le cas de conditions pathologiques comme la leucémie aiguë, la NFS peut révéler une hyperleucocytose avec la présence de blastes circulants ou, à l'inverse, une leucopénie. Ces anomalies, accompagnées de signes cliniques, peuvent être évocatrices de leucémie et conduire à la réalisation d'examen complémentaires, tels qu'un myélogramme, pour confirmer le diagnostic

II.1.3 Le myélogramme

C'est l'examen complémentaire de première intention à réaliser dans le cadre de la confirmation diagnostique d'une leucémie aiguë. Cet examen est effectué si présence d'un des éléments suivants : anémie non régénérative, thrombopénie, neutropénie, ou présence de blastes circulants.

Il montre typiquement une infiltration médullaire par les blastes, offrant des détails plus précis pour le diagnostic. Toutefois, la cytologie ne permet pas toujours une distinction claire entre la leucémie aiguë lymphoblastique et la leucémie aiguë myéloblastique, ne différenciant pas les lymphoblastes B et T, et nécessitant la réalisation d'un immunophénotypage.

L'infiltrat peut être massif (plus de 90%) ou modéré (20 à 40%).

Les réactions cytochimiques principales pouvant être réalisées sont :

- La myéloperoxydase (MPO) ou le Noir Soudan, générant des résultats identiques. La présence de granulations positives pour l'un de ces deux marqueurs, confirme ainsi l'origine myéloïde de la leucémie, même en l'absence de granulations cytoplasmiques visibles lors des colorations classiques.³¹
- Les alpha-naphtyl-estérases qui, quant à elles, sont positives dans les cellules granuleuses. L'inhibition de ces estérases par le fluorure est un signe de l'appartenance d'une cellule à la lignée monocytaire.

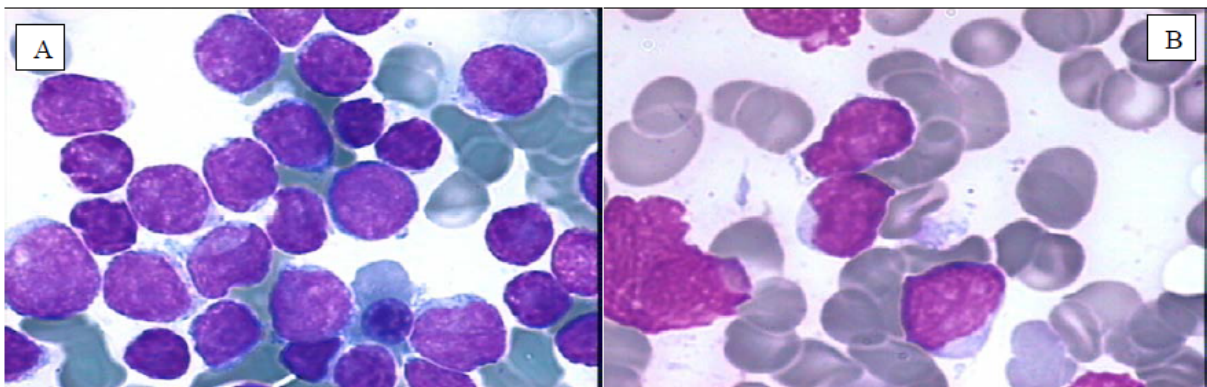


Figure 10 : Variantes morphologiques typiques de la LAL³¹

Figure A : Sous-type FAB L1, les lymphoblastes sont petits et les caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques semblent uniformes avec un cytoplasme bleu peu abondant, une forme nucléaire régulière, une chromatine partiellement condensée avec des nucléoles à peine visibles et un ratio nucléocytoplasmique élevé.

Figure B : Sous-type FAB L2, les lymphoblastes sont de taille variable avec des contours nucléaires irréguliers, une chromatine hétérogène, un cytoplasme modérément abondant faiblement basophile et un ratio nucléocytoplasmique variable.

II.1.4 L'immunophénotypage

C'est la technique de base qui permet une caractérisation immunophénotypique des LAL et leur classification en LAL B et LAL T vu qu'elle établit l'expression des marqueurs myéloïdes et lymphocytoïdes B et T.

Son principe est la détermination des antigènes membranaires de surface ainsi que des antigènes intra-cytoplasmiques exprimés par les cellules leucémiques par technique de cytométrie en flux, permettant ainsi une caractérisation phénotypique des blastes et leur classification, afin d'identifier les potentielles cibles thérapeutiques et prédire les anomalies génétiques et caryotypiques préexistantes.

On distingue deux types principaux de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) en fonction de leur lignée cellulaire :

- LAL de la lignée B :

On distingue les LAL dites pro B (qui n'expriment pas le CD10), les LAL communes CD10+ et les LAL pré-B exprimant les chaînes μ intra-cytoplasmiques.

- LAL de la lignée T :

Constituent 15 à 20% des LAL et sont souvent des formes tumorales. Elles sont identifiées par un anticorps monoclonal pan T (CD3). On les distingue en phénotypes de type thymocyte immatures lorsqu'elles expriment CD2, CD5 et CD7, en phénotype intermédiaire lorsqu'elles expriment le CD1, parfois CD4 ou CD8, et exceptionnellement en phénotype de type thymocyte mature, n'exprimant plus le CD1 mais positif pour CD4 ou CD8.

- Les LAL nulles sont exceptionnelles et expriment le HLA-DR sans présenter de marqueur B ou T.

Deux principales méthodes permettent de réaliser l'immunophénotypage : la cytométrie en flux (la plus utilisée) et l'immunohistochimie.^{32,33}

Tableau 2: Tableau précisant les différences entre l'immunohistochimie et la cytométrie de flux.³¹

Immunohistochimie	Cytométrie en flux
Cellules fixées	Cellules fraîches
Corrélation cytologique et architecturale	Corrélation morphologique limitée
Peut évaluer les cellules non viables	Ne peut évaluer que des cellules viables
Délai long (quelques heures à quelques jours)	Délai court (quelques heures)
Interprétation subjective	Interprétation objective
Résultats semi-quantitatifs	Résultats quantitatifs
Limité à un anticorps par lame	Plusieurs anticorps par test
Peu d'anticorps disponibles	Plusieurs anticorps disponibles
Transfert facile vers laboratoire spécialisé	Perte de viabilité par transport

Tableau 3: Critères immunophénotypiques de classification des LAL T selon l'EGIL.⁵⁷

	cCD3	CD7	CD2, CD5, CD8	CD1a	SCD3/CD1a
T-I (pro-T ou ETP*)	+	+	-	-	-
T-II (pré-T)	+	+	+	-	-
T-III (T corticale)	+	+	+	+	-
T-IV (mature T)	+	+	+	-	+

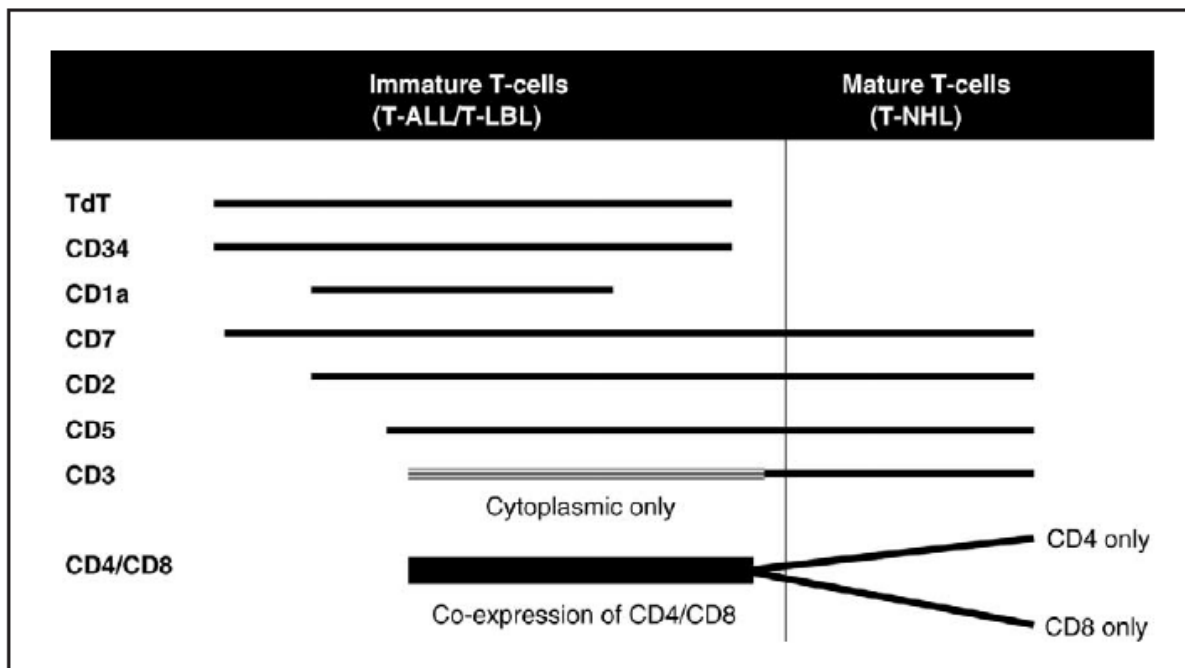


Figure 11 : Immunophénotypes durant la différenciation des LT.³³

T-ALL : leucémie aiguë lymphoblastique T ; LBL, lymphome lymphoblastique ; NHL, lymphome non hodgkinien ; et TdT, transférase de désoxynucléotide terminal

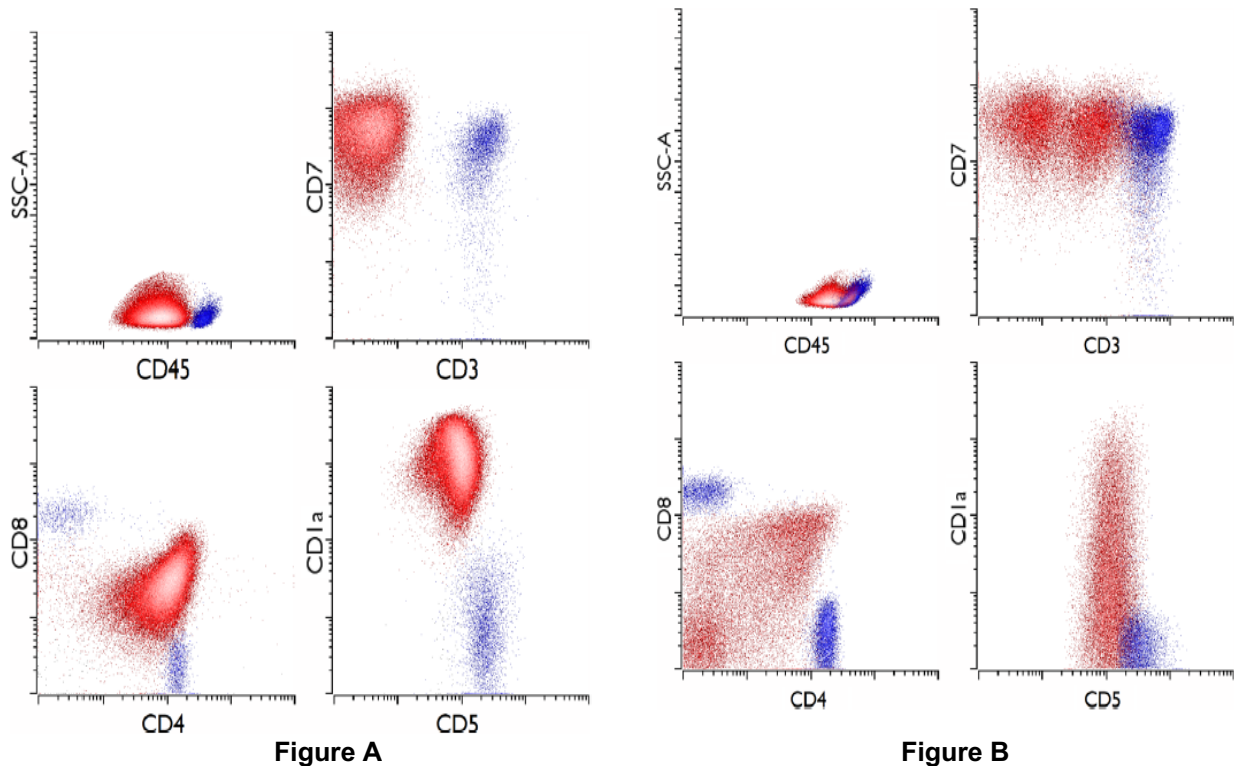


Figure 12 : Cytométrie en flux dans le diagnostic de la LAL.³²

Figure A : Les cellules blastiques sont représentées en rouge ; les cellules T matures normales sont en bleu. L'immunophénotype des cellules blastiques (CD1a+, CD3 de surface -, CD4+, CD8+) ressemble à celui d'un sous-ensemble de thymocytes corticaux normaux. Cependant, le phénotype est homogène, sans les motifs continus d'acquisition/uprégulation d'antigènes (CD3 de surface, CD5, CD45) et de perte (CD1a, CD4 ou CD8) observés dans la maturation normale des thymocytes.³²

Figure B : Les cellules blastiques sont représentées en rouge ; les cellules T matures normales sont en bleu. Les cellules blastiques couvrent un spectre de maturation qui inclut CD4-/CD8- (double-négatif), CD4+/CD8+ (double-positif), et des cellules positivement simples pour CD4 ou CD8 ; un sous-ensemble exprime le CD3 en surface de manière faible. Cependant, par rapport aux cellules T matures normales, l'expression de CD3 et CD5 est anormalement faible ; de plus, l'expression de CD4 et CD8 parmi les cellules néoplasiques à positivité simple est plus faible que celle de leurs homologues normaux.³²

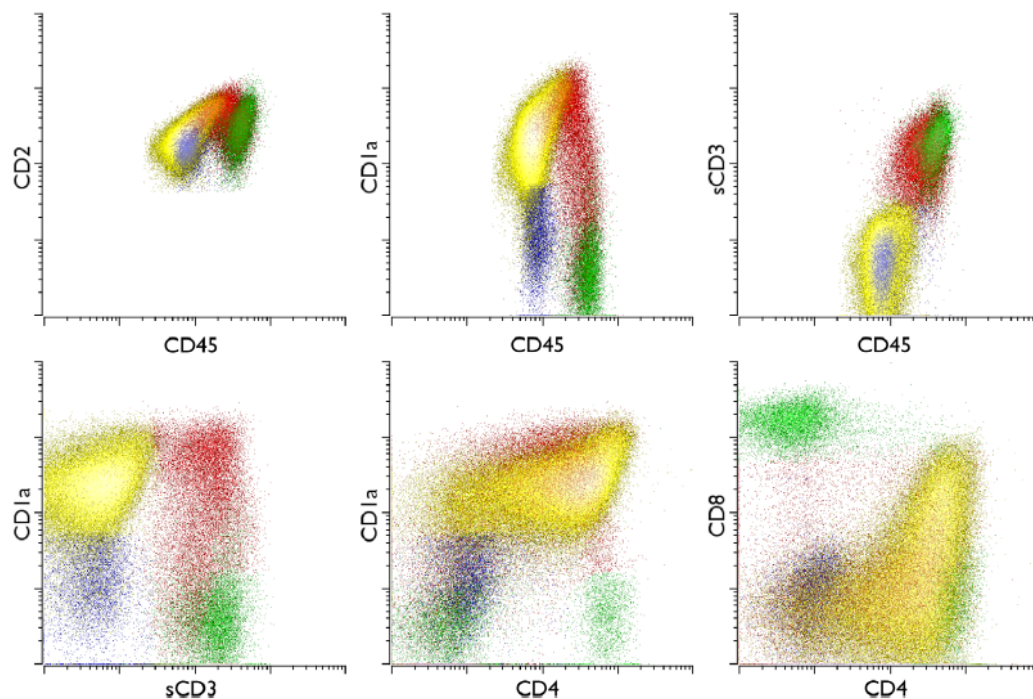


Figure 13 : Immunophénotypage d'un thymocyte normal mature.³²

Maturation normale des thymocytes telle qu'observée dans un thymome. Les populations étiquetées en bleu, jaune, rouge et vert, respectivement, représentent des cellules T de plus en plus matures. Notez le modèle de maturation continue caractérisé par une augmentation de CD45, une uprégulation de CD3 de surface (sCD3), l'acquisition et la perte subséquente de CD1a, et une progression complexe depuis les cellules CD4-/CD8-, en passant par CD4(dim)+/CD8-, CD4+/CD8+, jusqu'aux sous-ensembles matures (CD4+/CD8- et CD4-/CD8+).³²

II.1.5 La cytogénétique

Les techniques de cytogénétique permettent la mise en évidence d'anomalies génétiques à l'origine de l'apparition des LAL-T. Ces aberrations chromosomiques ont une grande signification pronostic (Voir annexe 4).

Les anomalies chromosomiques sont observées dans 90% des LAL, englobant des altérations du nombre et/ou de la structure chromosomique.

Le caryotype détecte les translocations, les délétions et les gains de matériel chromosomique. Sa limite est qu'il est difficilement réalisable car les cellules leucémiques ne rentrent que très rarement en métaphase ; il est donc délicat de les bloquer à ce stade de la mitose afin d'en réaliser le caryotype.

L'hybridation in-situ fluorescente (FiSH) offre une meilleure résolution avec une analyse locus spécifique, pouvant révéler ainsi les principales anomalies chromosomiques des LAL.³¹

Dans les LAL de type T, des translocations impliquant les gènes TCR sont fréquemment observées, responsables de la dérégulation des gènes partenaires.

La cytogénétique est obligatoire au diagnostic, contribuant au diagnostic, classement et au pronostic.

II.1.6 La biologie moléculaire

Une analyse en biologie moléculaire est souvent réalisée pour rechercher les anomalies moléculaires correspondant aux anomalies chromosomiques, telles que le transcrite bcr-abl. La recherche de mutations telles que les mutations de *NOTCH1* ont une valeur pronostic et seront recherchées.

Le NGS représente une avancée significative dans le diagnostic et la sous-classification des LAL permettant une compréhension approfondie des profils génomiques de la maladie. Comme l'indique Chiaretti et al. (2014), l'utilisation du NGS dans le cadre du diagnostic de la LAL améliore considérablement la précision de l'identification des sous-types moléculaires et des cibles thérapeutiques potentielles (Annexes 2 et 3). Cette méthode permet une analyse détaillée des mutations génétiques, des réarrangements chromosomiques et des altérations de l'expression des gènes, fournissant ainsi des informations essentielles pour une approche personnalisée du traitement. En particulier, le NGS a révélé des mutations et des signatures génétiques associées à des pronostics spécifiques, ce qui facilite le choix des thérapies ciblées et optimise les stratégies de traitement pour les patients à haut risque.³¹

Dans la prise en charge des LAL-T, les réarrangements des gènes du récepteur des cellules T (TCR) constituent des marqueurs clés pour le suivi de la MRD (pour Minimal Residual Disease), un indicateur puissant de la réponse au traitement, du risque de rechute et de la survie à long terme chez les patients. Les techniques de biologie moléculaire telles que la réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (RT-qPCR) sont utilisées pour détecter ces réarrangements constituant un marqueur spécifique du clone tumoral. Des études

ont montré que l'évaluation de la MRD par séquençage de nouvelle génération offre une sensibilité accrue, pouvant améliorer la stratification du risque chez les patients pédiatriques et adultes atteints de LAL.⁶⁰

Ces informations soulignent l'importance de l'utilisation des réarrangements du TCR comme cible pour les analyses de MRD, aidant ainsi à surveiller de façon précise la réponse au traitement et à prédire l'issue clinique.

II.2 Facteurs pronostiques

Il est important de rechercher ces facteurs pronostiques chez les malades atteints de LAL, car elle permet la stratification du risque, le choix d'un traitement adéquat voire la considération d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

II.2.1 Les facteurs clinico-biologiques

Deux facteurs sortent du lot : l'âge et le taux de leucocytes, dont l'augmentation possède une relation linéaire avec la diminution du taux de survie.⁸

L'augmentation de l'âge est corrélée à un faible taux de survie sans évènement à 5 ans. À titre indicatif, un âge supérieur à 60 ans est associé à un taux de survie inférieur à 15%. Cela est en rapport avec la présence de comorbidités telles que les anomalies génétiques, l'intolérance à la chimiothérapie, l'immunodépression, la malnutrition, l'insuffisance médullaire qui influencent le pronostic mais ne sont pas utilisées pour stratifier le risque.

L'âge et le taux de leucocytes permet de classer les malades en 3 catégories selon le risque :

- Risque faible : âge < 35 ans et un taux de leucocytes inférieur à 100 G/L. Le taux de survie à 5 ans de cette catégorie dépasse 55%.
- Risque intermédiaire : âge > 35 ans ou hyperleucocytose > 100 G/L. Le taux de survie à 5 ans est estimé à 34%.
- Risque élevé : âge > 35 ans et hyperleucocytose > 100 G/L. Le taux de survie à 5 ans n'excède pas 5%.³⁴

L'immunophénotype T a un pronostic plus sombre comparé à l'immunophénotype B, car il est associé à un taux de blastes élevé dans le liquide céphalo-rachidien ainsi qu'une augmentation du risque d'apparition d'une masse médiastinale. Cela dépend aussi de son stade évolutif (les LAL-T corticales sont de meilleur pronostic que les LAL développées à un stade plus précoce).³⁵

L'atteinte du système nerveux central est de très mauvais pronostic, et permet de distinguer trois types de catégories à risque différentes :

- SNC 1 : absence de blastes dans le LCR.
- SNC 2 : présence d'un taux de leucocytes dans le LCR < 5 éléments/ μ l, avec mise en évidence de blastes après cyto centrifugation.

- SNC 3 : taux de leucocytes dans le LCR > 5 éléments/ μ l avec présence de blastes ou atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens.

Le pronostic de la catégorie SNC 3 est plus sombre que celui de la SNC 1, tandis que le pronostic de la SNC 2 reste mal élucidé.³⁶

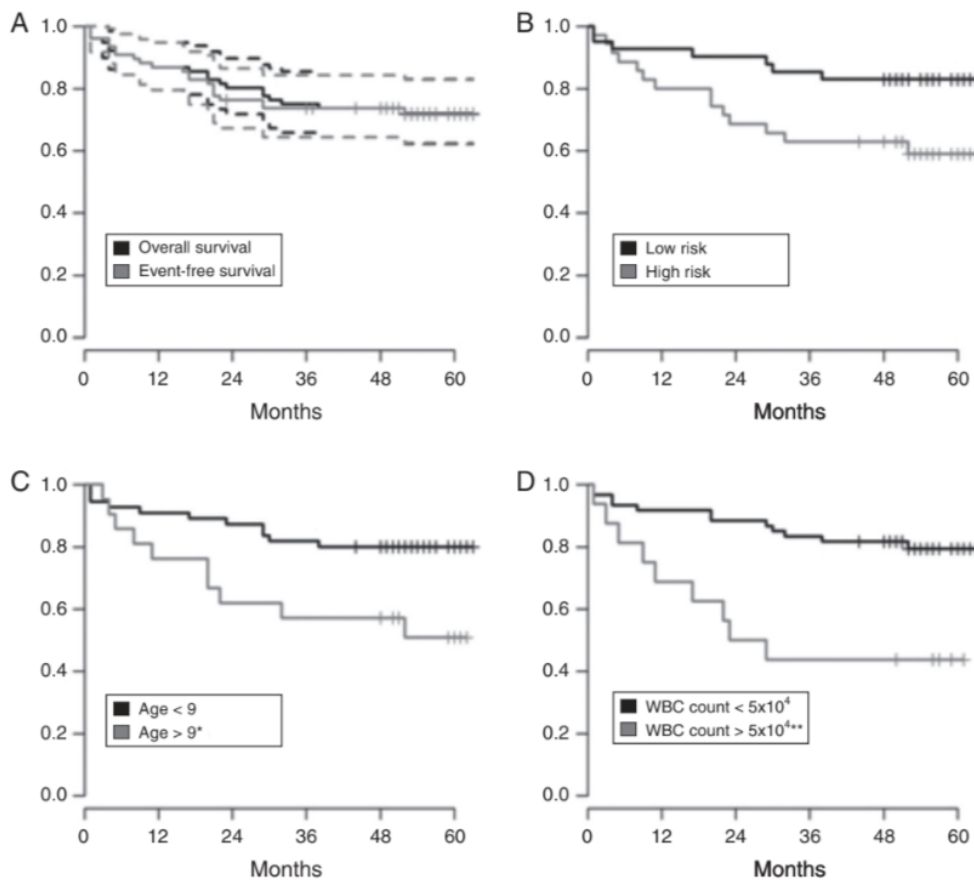


Figure 14: Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) et de la survie sans événement (EFS) chez les enfants et les adolescents atteints de leucémie aiguë lymphoblastique.⁸

A – Overall Survival “OS” en noir et Event free survival “EFS” en gris, avec un intervalle de confiance à 95 % ; B - OS selon le groupe à faible et à haut risque ; C - OS selon l'âge au moment du diagnostic inférieur ou supérieur à neuf ans ; D - OS basé sur la numération de globules blancs au moment du diagnostic inférieure ou supérieure à 50 G/L. Le suivi médian était de 60 mois. Signification statistique dans l'analyse multivariée : *p-value <0,05 ; **p-value <0,01.⁸

Discussion

Les données épidémiologiques sur les LAL sont limitées. Cette analyse (Figure 13, provenant d'une étude menée à l'université "Federal do Ceara" à Fortaleza, Brésil, se concentre sur 76 patients, principalement atteints de LAL- B. L'objectif était d'identifier les facteurs pronostiques influençant la survie, notamment l'âge, le sexe, les taux initiaux de globules blancs, l'immunophénotypage, l'indice d'ADN et la réponse précoce au traitement.

Parmi ces patients, dont l'âge moyen au diagnostic était de 6,3 ans avec une prédominance masculine (65%), les symptômes cliniques les plus courants étaient l'hépatomégalie, la splénomégalie et les adénopathies. Des complications comme l'atteinte du système nerveux central (SNC) et un élargissement médiastinal ont été observées chez une faible proportion de patients.

La LAL-B représentait la grande majorité des cas (89,5%). Au 8ème jour du traitement d'induction, la plupart des patients présentaient des taux de lymphoblastes et de globules blancs considérablement réduits. Le taux de rémission était élevé (95%), avec une faible mortalité durant l'induction (2,6%) et une survie globale de 72%.

L'analyse des facteurs prédictifs a révélé que les enfants âgés de un à neuf ans, et ceux ayant des taux au diagnostic de globules blancs inférieurs à 50 G/L avaient les meilleurs taux de survie sans événement, estimés à 73%.

En somme, cette étude corrobore les résultats d'autres recherches, mettant en avant une survie sans événement d'environ 70% chez les patients atteints de LAL, avec des perspectives plus favorables chez les jeunes enfants et ceux présentant des taux initiaux de globules blancs plus bas.⁸

II.2.2 Impact des mutations génétiques sur les facteurs pronostiques dans la LAL-T

La stratification pronostique dans la LAL-T s'oriente de plus en plus vers l'analyse moléculaire approfondie des profils mutationnels. Les biomarqueurs génétiques, notamment des mutations somatiques, sont des indicateurs clés qui déterminent non seulement l'agressivité de la maladie mais aussi la susceptibilité aux thérapies ciblées.

Dynamique Pronostique des Altérations de NOTCH1 et du complexe CDKN2A/2B

Les mutations du gène *NOTCH1*, identifiées dans une prépondérance significative de cas de LAL-T (tableau 4), se révèlent être un marqueur de mauvais pronostic, étroitement lié à une pathogenèse exacerbée par la surexpression de ce gène qui favorise la prolifération et la persistance clonale des lymphoblastes T. Parallèlement, les délétions ou mutations inactivatrices des gènes *CDKN2A* et *CDKN2B*, responsables de la régulation négative du cycle cellulaire, précipitent une évolution clinique défavorable caractérisée par une progression rapide de la pathologie et une diminution significative des taux de rémission.^{56, 59}

Corrélation entre les Mutations de la voie JAK/STAT et l'échec thérapeutique

Les perturbations fonctionnelles au sein de la cascade de signalisation JAK/STAT, induites par des mutations ponctuelles ou des délétions affectant *JAK1*, *JAK3*, et *STAT5*, sont associées à des variations importantes dans la réponse thérapeutique. Ces aberrations moléculaires peuvent entraver l'efficacité des immunothérapies soulignant ainsi l'importance cruciale d'adapter les schémas thérapeutiques à la constitution génétique spécifique de la tumeur.^{56, 59}

Prédiction de la récurrence par analyse mutationnelle :

Certaines signatures mutationnelles, particulièrement celles impliquant des gènes régulateurs épigénétiques, ont été corrélées à un risque élevé de récurrence post-rémission. Le recours aux technologies de séquençage de nouvelle génération permet de profiler ces signatures avec une grande précision, offrant la possibilité d'un suivi personnalisé et d'une intervention thérapeutique anticipée chez les individus à haut risque.³⁶

Influence de la charge mutationnelle sur la survie

Le spectre et la densité des mutations génétiques au sein des clones leucémiques constituent un indice pronostique pertinent, reflétant la charge tumorale et impactant directement la survie globale. Une charge mutationnelle conséquente est souvent synonyme d'une pathologie robuste et réfractaire, impliquant l'usage de modalités de traitement plus agressives et possiblement l'application de molécules thérapeutiques innovantes.

En intégrant ces connaissances génétiques dans l'évaluation pronostique, les médecins peuvent affiner la stratification du risque pour chaque patient, conduisant à des décisions thérapeutiques plus personnalisées et potentiellement à de meilleurs résultats cliniques.

Tableau 4 : Fréquences des mutations dans la LAL-T adulte par rapport à la LAL-T enfant.⁵

Gene	Type of genetic aberration	Frequency (%)		
		Pediatric	Adult	
<i>NOTCH1 signaling pathway</i>				
<i>FBXW7</i>	Inactivating mutations	14	14	
<i>NOTCH1</i>	Chromosomal rearrangements/Activating mutations	50	57	
<i>Cell cycle</i>				
<i>CDKN2A</i>	9p21 deletion	61	55	
<i>CDKN2B</i>	9p21 deletion	58	46	
<i>RB1</i>	Deletions	12		
<i>Transcription factors</i>				
<i>BCL11B</i>	Inactivating mutations/deletions	10	9	
<i>ETV6</i>	Inactivating mutations/deletions	8	14	
<i>GATA3</i>	Inactivating mutations/deletions	5	3	
<i>HOXA (CALM-AF10, MLL-ENL and SET-NUP214)</i>	Chromosomal rearrangements/inversions/expression	5	8	
<i>LEF1</i>	Inactivating mutations/deletions	10	2	
<i>LMO2</i>	Chromosomal rearrangements/deletions/expression	13	21	
<i>MYB</i>	Chromosomal rearrangements/duplications	7	17	
<i>NKX2.1/NKX2.2</i>	Chromosomal rearrangements/expression	8		
<i>RUNX1</i>	Inactivating mutations/deletions	8	10	
<i>TAL1</i>	Chromosomal rearrangements/5' super-enhancer mutations/deletions/expression	30	34	
<i>TLX1</i>	Chromosomal rearrangements/deletions/expression	8	20	
<i>TLX3</i>	Chromosomal rearrangements/expression	19	9	
<i>WT1</i>	Inactivating mutation/deletion	19	11	
<i>Signaling</i>				
<i>AKT</i>	Activating mutations	2	2	
<i>DNM2</i>	Inactivating mutations	13	13	
<i>FLT3</i>	Activating mutations	6	4	
<i>JAK1</i>	Activating mutations	5	7	
<i>JAK3</i>	Activating mutations	8	12	
<i>IL7R</i>	Activating mutations	10	12	
<i>NFI</i>	Deletions	4	4	
<i>KRAS</i>	Activating mutations	6	0	
<i>NRAS</i>	Activating mutations	14	9	
<i>NUP214-ABL1/ABL1 gain</i>	Chromosomal rearrangement/duplication	8		
<i>PI3KCA</i>	Activating mutations	1	5	
<i>PTEN</i>	Inactivating mutations/deletion	19	11	
<i>PTPN2</i>	Inactivating mutations/deletion	3	7	
<i>STAT5B</i>	Activating mutations	6	6	
<i>Epigenetic factors</i>				
<i>DNMT3A</i>	Inactivating mutations	1	14	
<i>EED</i>	Inactivating mutations/deletions	5	5	
<i>EZH2</i>	Inactivating mutations/deletions	12	12	
<i>KDM6A/UTX</i>	Inactivating mutations/deletions	6	7	
<i>PHF6</i>	Inactivating mutations/deletions	19	30	
<i>SUZ12</i>	Inactivating mutations/deletions	11	5	
<i>Translation and RNA stability</i>				
<i>CNOT3</i>	Missense mutations	3	8	
<i>mTOR</i>	Activating mutations	5		
<i>RPL5</i>	Inactivating mutations	2	2	
<i>RPL10</i>	Missense mutations	8	1	
<i>RPL22</i>	Inactivating mutations/deletion	4	0	
%<5	5≤%<10	10≤%<15	25->%>50	%>50

II.3 Le traitement, suivi et les perspectives thérapeutiques des LAL-T : Focus sur le protocole GRAALL-2014

II.3.1 Principes et fondamentaux du protocole GRAALL-2014, sous études GRAALL-2014/T et ATRIAL

Depuis 2003, le groupe de recherche GRAALL, composé de 77 centres en France, en Belgique et en Suisse, a mené plusieurs essais visant à améliorer les résultats du traitement des LAL chez les adultes jeunes de 18 à 59 ans. L'étude GRAALL-2014 fait suite aux études GRAALL-2003 et 2005. Elle est subdivisée en trois sous-études qui se concentrent sur les LAL de type B, T et Philadelphie positive. Les objectifs spécifiques de ces sous-études sont, respectivement, d'évaluer la nouvelle stratification des risques par signature moléculaire et maladie résiduelle pour les types B et T, de réduire le risque de rechute chez les patients atteints de LAL-T à haut risque par l'introduction de la nélarabine, et d'explorer la possibilité de réduire la chimiothérapie chez les patients Philadelphie positifs en associant un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération plus puissant, le nilotinib, sans augmenter le risque de récurrence. **Nous nous consacrerons uniquement dans cette partie à l'analyse de ce protocole dans le cadre des LAL de type T.**⁶¹

- GRAALL-2014/T : Étude multicentrique de traitement adapté au risque des LAL de la lignée T de l'adulte jeune (18-59 ans).
- ATRIAL : Étude de phase II de traitement des LAL-T pour l'évaluation de l'efficacité de la nélarabine dans les cures de consolidation et d'entretien chez les patients à haut risque.

La période d'inclusion dans cette étude s'est achevée en 2019. Les patients nouvellement traités dans le cadre de cette maladie restent tout de même affiliés à ce protocole même s'ils ne sont pas inclus dans l'étude.

II.3.2 Le traitement des LAL-T selon le protocole GRAALL-2014/T

II.3.2.1 Généralités

Le traitement des LAL-T est généralement le même que celui des LAL-B. Le développement de nouvelles thérapies pour la LAL-T a pris du retard par rapport aux avancées observées dans les LAL-B, sans applicabilité des anticorps monoclonaux (moAbs) et des cellules CAR T, qui sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur à antigène chimérique permettant une reconnaissance spécifique et une élimination des cellules tumorales, disponibles commercialement, ce qui pourrait se traduire par une survie inférieure. Les options de sauvetage sont limitées, se composant principalement de chimiothérapies conventionnelles et d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) chez les répondeurs. La nélarabine est un analogue des purines spécifique des cellules T qui a montré son efficacité dans la LAL-T récidivante/réfractaire (taux de rémission complète de 30 à 40%)

et a permis à certains patients de subir une HSCT et d'atteindre une survie à long terme. Cela a justifié son exploration en première ligne afin d'améliorer les résultats. Dans l'expérience pédiatrique, l'ajout de la nélarabine au schéma thérapeutique de chimiothérapie « Augmented Berlin-Frankfurt-Munster (ABFM) » chez les patients atteints de LAL-T jusqu'à l'âge de 31 ans a amélioré le taux de survie sans récurrence à 4 ans, passant de 83,3% avec ABFM seul à 88,9% avec la combinaison. Cependant, ces résultats n'ont pas encore été reproduits chez les adultes. Une étude de phase 2 à bras unique de « The University of Texas MD Anderson Cancer Center » (MDACC)⁶⁴ portant sur la nélarabine combinée au schéma HCVAD en première ligne chez 67 patients n'a pas réussi à améliorer la durée de la rémission complète ou les taux de survie par rapport aux témoins historiques traités avec HCVAD seul. Cette étude a depuis été modifiée pour inclure l'incorporation de la nélarabine, de la pégaspargase et du vénétoclax dans le schéma HCVAD. De plus, l'association de la nélarabine à une chimiothérapie d'induction intensive standard est en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase 2 (UKALL14) dans le traitement de première ligne de la LAL-T chez les adultes.^{63,64}

Le schéma HCVAD signifie :

- H : Hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone)
- C : Cyclophosphamide
- V : Vincristine
- A : Doxorubicine
- D : Dexaméthasone

II.3.2.2 Bases du suivi thérapeutique des LAL-T et critères de réponse

Celui-ci est effectué grâce à la « Minimal Residual Disease » (MRD) ou maladie résiduelle minimale.

La MRD représente le facteur pronostique le plus indépendant et le plus fiable dans les LAL-T. Elle est définie comme étant le rapport du nombre de blastes sur le nombre de cellules nucléées.

Elle dépend en grande partie des propriétés génétiques des cellules leucémiques et de leur microenvironnement, sans oublier le profil pharmacogénétique de l'hôte et l'efficacité du traitement. Il est donc primordial de prendre en considération les anomalies génétiques du malade afin d'améliorer grandement la précision et l'exactitude du calcul de la MRD.

La MRD est une variable continue influencée par la sensibilité des blastes à la chimiothérapie, sa valeur est inversement proportionnelle au pronostic de la maladie : plus elle est basse, meilleur est le pronostic.

L'évaluation de la MRD se fait soit par cytométrie en flux soit par biologie moléculaire, et elle permet de préciser le pronostic de la maladie *de novo*, ou après réinduction (en cas de rechute) ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. C'est l'indicateur principal pour évaluer la réponse à la chimiothérapie. Le risque de décès chez un enfant ayant une MRD supérieure à 0,01% à 29 jours de la cure d'induction est 3 à 5 fois plus important que chez un malade ayant une MRD inférieure.⁵⁶

Le groupe d'oncologie pédiatrique (COG) a présenté une classification des risques pour la LAL-T basée sur la MRD à différents moments, dans laquelle trois groupes de risque sont distingués : le groupe de risque standard (au jour 29, MRD < 0,01 %), le groupe de risque intermédiaire (au jour 29, MRD < 0,01 % ; à la fin de la consolidation, MRD < 0,1 %) et le groupe de très haut risque (MRD à la fin de la consolidation \geq 0,1 %). La rémission complète est définie par la disparition de tous les signes cliniques et biologiques identifiables, qui se résume en pratique par un taux inférieur de 5% de blastes en cytologie médullaire.⁵⁶

L'échec de la chimiothérapie est un facteur de mauvais pronostic. Une mauvaise réponse à la chimiothérapie (ou échec d'induction) est définie par l'absence de rémission 4 à 6 semaines après le traitement d'induction, par conséquent une persistance de blastes dans la moelle osseuse et dans les sites extra-médullaires avec une MRD élevée.³⁹

Les effets secondaires de la chimiothérapie influencent aussi le pronostic, notamment la dexaméthasone et l'asparaginase chez les adolescents entre 10 et 19 ans. Parmi ces effets, on note l'ostéonécrose, les thromboses, la pancréatite, la cytolysé hépatique, ainsi que les désordres endocriniens comme les dysthyroïdies, le syndrome métabolique et l'hypogonadisme.

La chimiothérapie peut également au long cours diminuer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) provoquant ainsi une insuffisance cardiaque. Selon une étude, 5 à 10% des patients traités par les anthracyclines ont développé une insuffisance cardiaque congestive (ICC) 20 à 30 ans après l'initiation du traitement.

II.3.2.3 Les différentes phases de traitement

Ce protocole de chimiothérapie est utilisé pour traiter les patients atteints de LAL et peut varier en fonction des besoins spécifiques du patient et des protocoles de traitement en cours. Celui-ci comprend des phases distinctes de traitement, énoncées en Figure 14⁶¹ :

a. La phase dite d'induction

Elle consiste en l'administration d'un glucocorticoïde (prednisone, prednisolone, dexaméthasone) associé à la vincristine, la daunorubicine, la L-asparaginase, et ceci pendant 4 à 6 semaines afin d'aboutir à une rémission.^{41,42}

Les études ont montré la supériorité de la dexaméthasone à la prednisone quant à l'amélioration du pronostic et le contrôle de la maladie en diminuant le taux de rechutes, surtout au niveau médullaire et au sein du système nerveux central. Cependant, son usage n'est pas dénué de conséquences parfois graves, à savoir une toxicité accrue, et une augmentation de la mortalité chez les adolescents.^{39,55}

Cette différence d'efficacité s'explique par la concentration sérique importante de la dexaméthasone et sa capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique et pénétrer le système nerveux central. La dexaméthasone possède par ailleurs une activité anti-leucémique *in vitro* 6 fois supérieure à celle de la prednisone. Cependant, malgré ces avantages, l'utilisation de la dexaméthasone peut être associée à des inconvénients, tels que des effets indésirables plus importants, en raison de sa puissance accrue et de sa durée d'action

prolongée. Le choix entre la dexaméthasone et la prednisone dépend souvent du contexte clinique spécifique, des caractéristiques du patient et des objectifs thérapeutiques.

Chez les patients à haut risque, on peut associer à cela du cyclophosphamide et de l'anthracycline au détriment d'une augmentation de la morbidité.

En cas d'atteinte du système nerveux central, il est recommandé d'y associer une thérapie intrathécale à base de méthotrexate, d'hydrocortisone et de cytarabine. Ceci permet de faire chuter grandement le taux de récurrences jusqu'à 2,7% en 5 ans tout en diminuant considérablement la maladie résiduelle minimale. En cas de risque élevé, c'est-à-dire une hyperleucocytose ou une atteinte nerveuse pré-existante, il serait souhaitable d'associer une radiothérapie au traitement initial.

La durée de l'induction est habituellement de quelques semaines (ajustée en fonction de la réponse), visant à induire une rémission. Ceux qui n'atteignent pas une rémission complète hématologique (RCH) suivront un traitement de rattrapage.

- **La MRD1 Ig-TCR** est évaluée à la suite de la cure d'induction ou à jour 1 de la cure de consolidation 1.

b. Consolidation n°1

Elle améliore grandement le pronostic. Le protocole de base associe le méthotrexate à la 6-mercaptopurine (6-MP) associé à la dexaméthasone, l'asparaginase et la vincristine. Les études ont prouvé le rôle de l'administration d'une dose élevée de méthotrexate au cours de cette phase dans l'amélioration du pronostic de la LAL-T.⁵⁵⁻⁶¹

On peut parfois proposer une consolidation sous forme d'une thérapie de « réinduction » 3 mois après l'induction, mais son efficacité reste inférieure au protocole sus-décrié.⁴³

Les patients en RCH reçoivent jusqu'à trois blocs de chimiothérapie (S1, S2, S3), parfois précédés de blocs d'attente (jusqu'à deux blocs d'attente) pour récupérer de toxicités de l'induction.

- **La MRD2 Ig-TCR** est évaluée à la fin de cette consolidation.
- **Classification en HR (haut risque) ou SR (standard risque)** : Basée sur le niveau de MRD1, la nécessité d'un traitement de rattrapage pour obtenir la RCH, et le statut des gènes *NOTCH1/FBXW7* et *RAS/PTEN*.

c. Consolidation n°2

Elle est réservée aux patients HR qui reçoivent de la nélarabine (essai de phase II ATRIAL), avec 3 blocs de traitement (T4, T5, T6). La durée et le nombre de cycles de consolidation dépendent de la réponse au traitement. La nélarabine est administrée à raison de 1,5 g/m² les jours 1, 3, et 5, en combinaison avec d'autres médicaments de chimiothérapie. Les patients SR continueront le protocole standard et recevront la consolidation n°2 (blocs S4, S5, S6).

- **Patients VHR-MRD (très haut risque selon la MRD)** : sont orientés vers une **allogreffe** de CSH après la consolidation si $MRD1 \geq 10^{-3}$ ou $MRD2 \geq 10^{-4}$, s'ils ne présentent pas de contre-indication.
- **Intensification retardée** : Administrée à tous les patients non greffés, cette phase fait suite à la consolidation.
- La MRD3 Ig-TCR sera évaluée au J1 de l'intensification retardée (ou lors du bilan pré-greffe).

d. Consolidation n°3

Pour les patients **HR**, une consolidation supplémentaire avec nélarabine (T7, T8, T9) est effectuée. Pour les patients SR, des blocs S7, S8 et S9 sont administrés.

- La MRD4 Ig-TCR sera évaluée au jour 1 du traitement d'entretien (ou à jour 100 post greffe).

e. Traitement d'entretien

La durée totale est de 2 ans, intégrant une association de 6-mercaptopurine et de méthotrexate, avec réinductions mensuelles pour la première année.

Des bolus intermittents de glucocorticoïdes avec de la vincristine contribueraient à l'augmentation du taux de survie tout en diminuant les probabilités de rechute.^{44,45}

Pour les patients HR, des réinductions avec nélarabine ou vincristine et prednisone sont prévues.

f. Allogreffe de CSH

Elle est privilégiée en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie avec persistance d'une MRD supérieure à 1%.

L'allogreffe de CSH sera réalisée pour les patients VHR-MRD avec un donneur compatible (HLA géno-identique ou non apparenté 10/10 ou 9/10). Le conditionnement varie selon l'âge et les comorbidités du patient. L'allogreffe est réalisée le plus rapidement possible après la consolidation n°2.

Ces informations sur les phases de traitement GRAAL-2014/T sont fondées sur des études cliniques en cours qui détermineront l'efficacité de ces protocoles. Il est important de noter que les schémas de traitement spécifiques, y compris la liste exacte des médicaments et la durée de chaque phase sont souvent personnalisés en fonction des caractéristiques individuelles de la maladie et de la réponse du patient au traitement.⁶¹

Study Design:

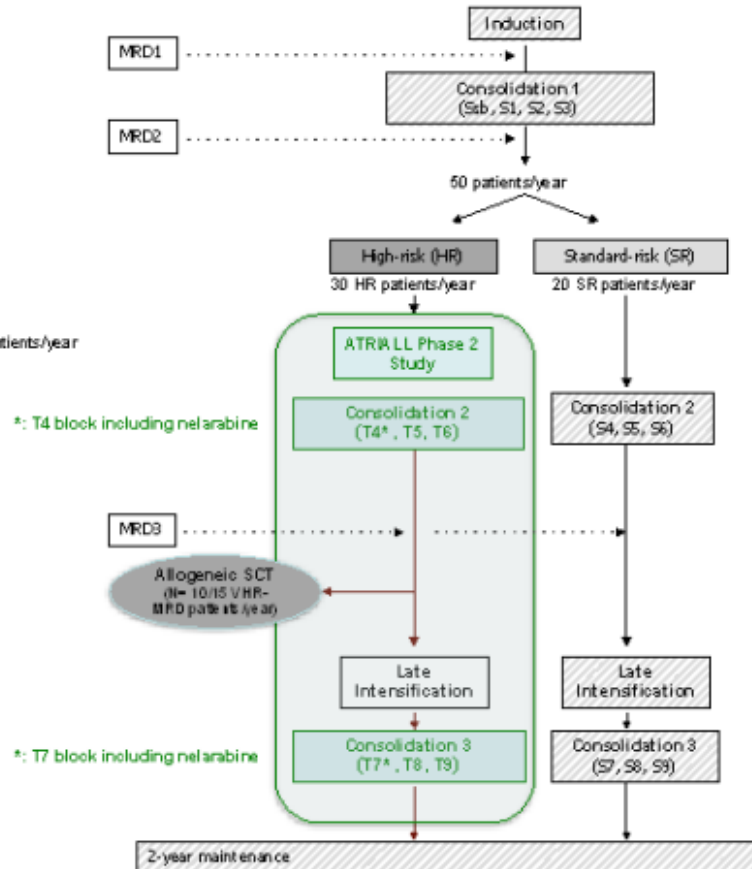
GRAALL-2014/T study

T-ALL
Front-line
18-59y

INDUCTION CONSOLIDATION LATE INTENSIFICATION

55 T-ALL patients per year front-line

After CR achievement:
1) 30 HR patients/year, including 15 VHR-MRD patients/year
2) 20 SR patients/year



GRAALL-2014/T study

T-ALL
Front-line
18-59y

MAINTENANCE

Approximately 40 T-ALL patients per year will receive maintenance therapy

Including:
1) 20 HR patients/year, including non-transplanted VHR-MRD patients
2) 20 SR patients/year

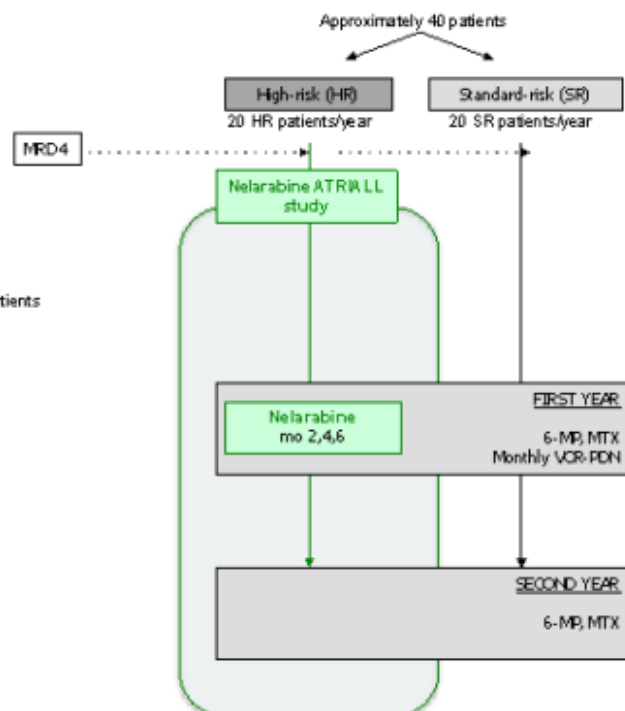


Figure 15 : Résumé du protocole GRAAL-2014/T dans la LAL-T.⁶¹

II.3.3 Perspectives thérapeutiques : nouvelles orientations dans la LAL-T

Les thérapies ciblées sont des molécules destinées à moduler une cible thérapeutique en l'activant ou en l'inhibant. D'un point de vue théorique, elles auraient une efficacité supérieure à la chimiothérapie dans l'amélioration du taux de survie.

Mais leur usage présente certaines limites : d'une part, les voies de signalisation ou molécules qu'elles ciblent ne sont pas « le moteur » principal de la transformation maligne ; d'autre part elles exposent à des effets indésirables transitoires ou durables impliquant une toxicité cellulaire et tissulaire accrue, sans omettre la non-disponibilité de groupes d'enfants malades volontaires pour les essais cliniques.⁴⁶

Diverses classes de médicaments et d'agents biologiques sont à l'étude dans le cadre de la prise en charge des LAL-T. Nous parlerons ci-dessous de ces nouvelles stratégies de traitement ciblé (Figure 17) :

- Les modificateurs de l'apoptose

Nous y retrouvons les BH3 mimétiques. Le vénétoclax seul ou en association avec le anvitoclax dans le cadre d'une prise en charge de la LAL-T en rechute ou réfractaire ont montré des résultats prometteurs.⁶⁵

- Les inhibiteurs des régulateurs transcriptionnels

Les inhibiteurs du ICN1 (IntraCellular Notch1), un domaine blastique intra-cellulaire libéré grâce au clivage du récepteur transmembranaire NOTCH1 par une gamma-sécrétase et impliqué dans la transcription et l'activation des blastes après translocation au niveau du noyau, ont prouvé leur efficacité et leur toxicité vis-à-vis des cellules leucémiques dans la LAL-T. Sauf qu'ils ont vu leurs essais cliniques prendre fin malgré ces résultats prometteurs en raison de leur toxicité gastro-intestinale.⁶⁵

- Les inhibiteurs de transduction du signal

La LAL-T Ph+ (avec réarrangement *BCR-ABL1*) est de pronostic plus sombre que la LAL-T Ph-. Elle survient dans 2% des cas de LAL-T⁵². La principale molécule développée et ayant fait ses preuves est l'imatinib, inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), utilisé en cas de LAL avec réarrangement *BCR::ABL1* associé aux corticostéroïdes systémiques.⁴⁷ Mais cette bithérapie présenterait un risque de sélection de clones résistants. Les ITK de 2^{ème} génération (dasatinib, nilotinib) sont employés en cas de résistance à l'imatinib.⁴⁸ Le Ponatinib a également une activité puissante dans la LAL *BCR::ABL1* sauvage et mutante.⁵³

Dans les LAL-T sensibles à l'IL7, le ruxolitinib montre une efficacité. Plusieurs essais sont à l'étude afin de tester l'efficacité de celui-ci dans les LAL-T mutées JAK. Même si les résultats sont plutôt limités, le rôle des inhibiteurs de JAK doit être sérieusement pris en compte dans les futurs schémas thérapeutiques des LAL-T.⁵⁶

Les inhibiteurs PI3K/mTOR peuvent bloquer la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR impliquée dans la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose.⁵⁶ Des études précliniques *in*

in vitro démontrent une synergie entre les inhibiteurs de PI3K et plusieurs agents chimiothérapeutiques, notamment la doxorubicine, la nélarabine et les glucocorticoïdes.⁶⁵

La présence de mutations des gènes *NRAS/KRAS* active fortement la signalisation MAPK-ERK. Les patients présentant une LAL-T en rechute ou réfractaire présentant ce type de mutation devraient être éligibles à l'essai SeluDex (association du sélumétinib (inhibiteur de MEK) avec dexaméthasone).⁶⁵

- Les inhibiteurs du cycle cellulaire

Les mutations inactivant le gène p53 sont rares dans les LAL-T au moment du diagnostic, mais augmentent lors des rechutes et sont associées à un pronostic défavorable. Les traitements émergents ciblant ces mutations comprennent des agents comme APR-246, qui a montré une certaine efficacité *ex vivo* chez un patient récidivant après transplantation de cellules souches. Par ailleurs, pour la p53 de type sauvage, des traitements comme l'idasanutlin, qui perturbe l'interaction entre MDM2 et p53, sont en phase d'essai clinique, indiquant de nouvelles voies prometteuses pour les patients avec LAL-T récidivante.⁶⁵

- Immunothérapies

L'immunothérapie à base d'anticorps monoclonaux est aussi une option thérapeutique valable en cours de développement et d'investigation ; tel que le daratumumab (anti-CD38), l'alemtuzumab (anti-CD52)^{46,50}. Le CD38 représente une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de la LAL-T, en raison de son expression forte et stable sur les cellules blastiques de LAL-T et ETP-ALL, détectable lors du diagnostic, tout au long du traitement chimiothérapeutique, et même lors des phases de rechute.⁶⁵

La thérapie CAR-T représente une avancée remarquable pour traiter les leucémies aiguës lymphoblastiques réfractaires. Utilisée actuellement dans les LAL-B, ciblant le CD19, leur mise en œuvre dans les LAL-T est plus compliquée. Grâce à l'ingénierie génétique, on peut créer des cellules T qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses sans attaquer les cellules saines, minimisant ainsi l'effet fratricide. Des études cliniques montrent des résultats encourageants, notamment avec des réponses complètes chez certains patients. Les progrès dans l'utilisation des antigènes cibles tels que CD5, CD7, CD1a, et CD38 (Figure 16), renforcent le potentiel de ces thérapies personnalisées. Toutefois, le choix de la cible doit être rigoureux pour éviter des effets indésirables sérieux, ce qui est crucial pour le développement sûr et efficace de traitements CAR-T.⁵³⁻⁶⁵

- Autres traitements prometteurs

Le développement de nouveaux médicaments ciblés pour les LAL inclut des innovations telles que l'OBI-3424, un pro-médicament activé dans les cellules exprimant l'enzyme AKR1C3, montrant une activité significative contre la LAL. Les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC), comme le panobinostat, représentent une autre classe prometteuse de traitements ciblés. Ces enzymes, impliquées dans le remodelage de la chromatine et la régulation des gènes épigénétiques, sont souvent surexprimées dans les LAL. Le panobinostat, un inhibiteur du pan-HDAC, a démontré une activité antileucémique significative dans les modèles précliniques de LAL-T et est actuellement étudié dans des essais cliniques pour la leucémie

aiguë récidivante. Le vorinostat, déjà approuvé pour le traitement du lymphome cutané à cellules T réfractaire/en rechute, est également évalué pour son potentiel dans le traitement des LAL-T. Le sélinexor, un inhibiteur de l'exportine-1, est aussi étudié pour son potentiel à retenir les protéines suppressives de tumeurs dans le noyau des cellules leucémiques. Les inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase, comme la décitabine, sont utilisés pour augmenter la chimiosensibilité par hypométhylation de la chromatine. Des agents comme le bortézomib, qui inhibe le protéasome, et le pevonedistat, qui cible l'enzyme activatrice de NEDD8, sont explorés pour leur capacité à réguler les cycles cellulaires des cellules leucémiques. Enfin, des efforts sont faits pour développer des inhibiteurs des Aurora kinases, avec des résultats prometteurs en préclinique, bien que les essais cliniques montrent des résultats variés. Ces approches thérapeutiques marquent un tournant vers des traitements plus personnalisés et efficaces contre les formes réfractaires de LAL-T.⁶⁵

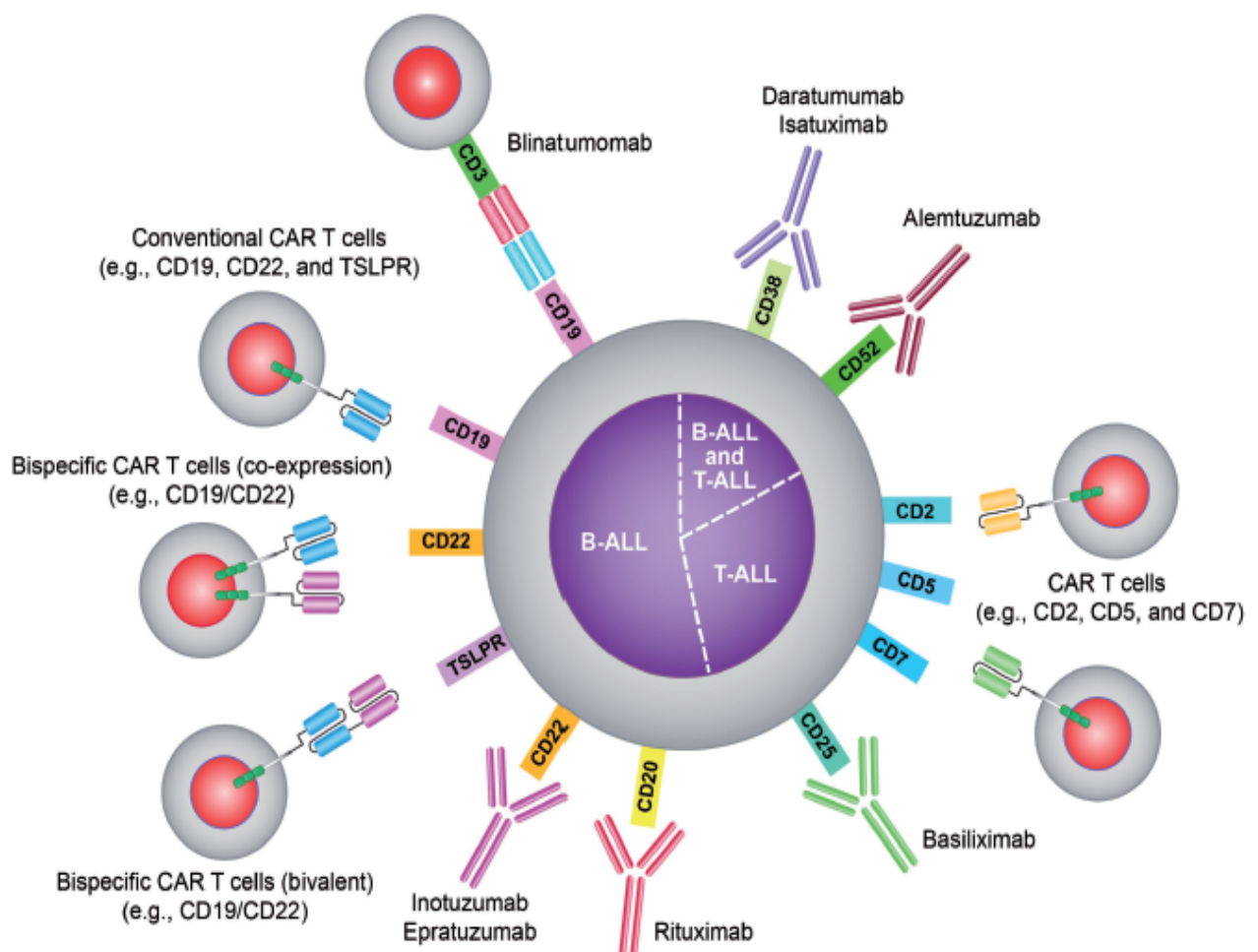


Figure 16 : Immunothérapie des LAL.⁵³

Cellules CAR-T : cellules T à récepteurs d'antigènes chimériques ; LAL : leucémie lymphoblastique aiguë ; TSLPR : récepteur thymique stromal de la lymphopoïétine.

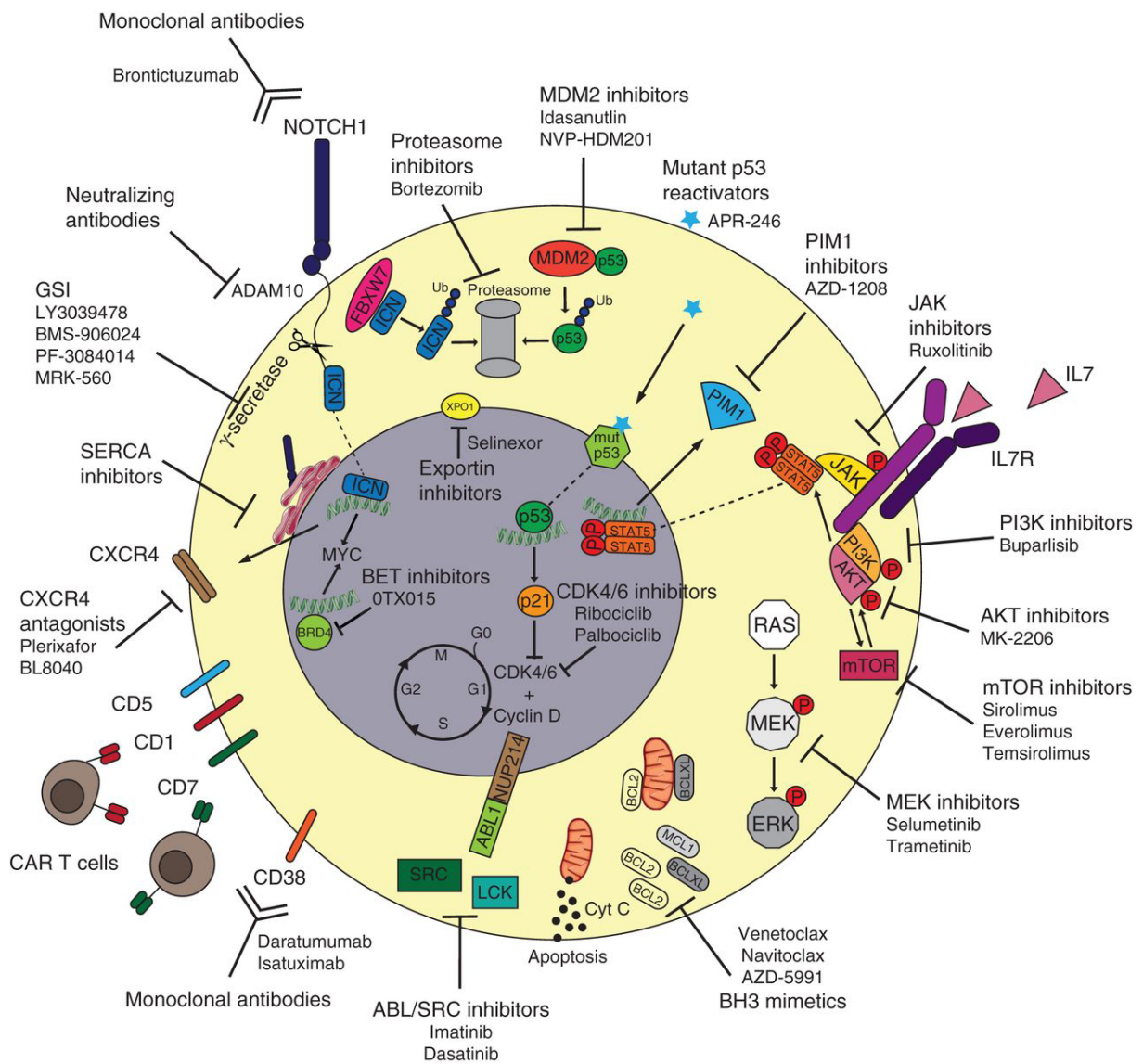


Figure 17: Thérapies ciblées pour lutter contre les LAL-T.⁶⁵

III. ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ATTEINT DE LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE DE TYPE T : PERSPECTIVES SOCIO-ECONOMIQUES, NUTRITIONNELLES ET PSYCHOLOGIQUES

III.1 Impact économique de la leucémie : Analyse des coûts liés à la maladie

La LAL représente une réalité médicale complexe, et son impact va bien au-delà des aspects cliniques. En particulier, la charge financière associée au traitement de la LAL peut avoir des conséquences significatives sur la vie des patients et de leurs familles. Alors que la recherche médicale s'efforce d'améliorer les protocoles de traitement, il est tout aussi crucial de comprendre les coûts directs et indirects que cette maladie impose

Ces différentes études se penchent sur la question spécifique des coûts liés au traitement d'une personne nouvellement atteinte de LAL, fournissant une analyse détaillée des différentes catégories de dépenses et de leur impact sur le bien-être financier des patients et de leurs familles. En mettant en lumière ces aspects économiques, nous cherchons à sensibiliser aux défis financiers auxquels sont confrontés les individus nouvellement diagnostiqués et à encourager une réflexion sur des approches holistiques qui prennent en compte non seulement l'efficacité clinique mais aussi la soutenabilité financière des traitements.

Les études coût de la maladie sont utilisées afin d'estimer l'impact économique des conséquences d'une maladie.

III.1.1 Typologie des coûts

Pour classer les coûts, deux critères principaux peuvent être utilisés. Le premier critère repose sur la nature des ressources, distinguant celles qui relèvent du secteur de la santé, qualifiées de "coûts médicaux", de celles provenant d'autres secteurs, identifiées comme "coûts non médicaux". Le deuxième critère évalue si les coûts sont directement ou indirectement liés à la pathologie étudiée. Cette approche conduit à une classification en quatre catégories distinctes, comme illustré dans le Tableau 5.

Les "coûts médicaux directs" sont directement liés à la prise en charge de la maladie, englobant des éléments tels que les hospitalisations et les médicaments remboursables par la sécurité sociale, l'État ou les collectivités locales, ainsi que les mutuelles.⁶⁶

Les "coûts médicaux indirects" englobent les dépenses résultant de complications long terme et des traitements supplémentaires nécessaires pour gérer les effets secondaires et les séquelles des thérapies initiales. Ces coûts, bien que non immédiats, s'accumulent avec le temps, augmentant significativement le fardeau économique pour les systèmes de santé et les patients.

Les "coûts non médicaux directs" constituent le coût familial (non remboursé par la sécurité sociale). Ils sont directement liés à la mise en place de la stratégie de santé et incluent des aspects tels que les frais de transport, le recours à une aide à domicile, l'achat d'une perruque.⁶⁶

Les "coûts non médicaux indirects" représentent la valeur du temps (le coût de productivité) que le patient et/ou son entourage consacre à la maladie et à son traitement. Ce temps n'est pas dédié à des activités productives ou de loisirs.^{66, 67}

Tableau 5 : Typologie des coûts.⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁶⁹

	Coût médicaux	Coût non médicaux
Coûts directs	Produits et prestations de santé comprenant des éléments tels que les hospitalisations, les médicaments, les examens médicaux, etc.	Produits et services provenant de domaines autres que celui de la santé, tels que les transports, l'aide domestique, etc.
Coûts indirects	Soins médicaux prolongés nécessitant l'acquisition de médicaments non remboursés et de dispositifs médicaux spécifiques, ainsi que des traitements complémentaires pour la gestion à long terme des complications éventuelles	Perte de temps pour le patient et ses proches en raison de la maladie, entraînant une diminution de la productivité.

III.1.2 Les coûts médicaux directs concernant les LAL

L'impact financier des affections médicales est souvent évalué à travers les coûts médicaux directs, englobant une gamme de biens et services essentiels à la gestion de la maladie. Parmi ces coûts, on retrouve des éléments cruciaux tels que les hospitalisations, les médicaments et les examens médicaux, tous contribuant à la réalisation de la stratégie de santé mise en place pour traiter la pathologie. Cette composante économique directe offre un aperçu des investissements financiers nécessaires pour assurer une prise en charge médicale appropriée, constituant ainsi un volet essentiel de l'évaluation globale des dépenses liées à la maladie. Dans cette perspective, explorons de manière approfondie les coûts médicaux directs et leur impact sur le fardeau financier de la sécurité sociale ainsi qu'aux individus confrontés à une maladie.^{66, 68}

Environ un tiers des coûts totaux sont attribués aux médicaments, aux produits sanguins labiles et à d'autres consommables utilisés pendant l'hospitalisation. Un autre tiers des dépenses est consacré aux soins dispensés directement au chevet du patient, tandis que le reste couvre principalement les frais de fonctionnement de l'établissement et, à un degré moindre, les coûts associés aux procédures techniques.

En 2012, le coût moyen d'une chimiothérapie pour traiter la leucémie aiguë était de 9 368 euros, variant de 3 128 euros pour les cas les moins graves à 27 865 euros pour les cas les plus complexes.⁷⁰ Depuis cette époque, l'introduction de thérapies innovantes telles que les cellules CAR-T a marqué un progrès significatif. Cependant, ces nouvelles options thérapeutiques entraînent des coûts globalement bien supérieurs à ceux des traitements

classiques de chimiothérapie, qui eux-mêmes coûtent en moyenne neuf fois plus que les traitements pour d'autres types de tumeurs.

Dans le contexte **des soins pour lymphomes et autres cancers hématologiques**, les coûts médicaux atteignent en moyenne 5 006€. Ces coûts fluctuent considérablement, allant de 869€ pour les soins de très courte durée jusqu'à 18 597€ pour les cas les plus complexes. La durée moyenne d'hospitalisation pour ces traitements est de 7,6 jours, excluant les cas les plus sévères, avec une variation de 2,8 jours pour les situations moins graves à 26 jours pour les conditions les plus critiques.⁷⁰

Pour les cas de leucémies aiguës chez les patients de plus de 17 ans, les coûts médicaux totaux s'élevaient à 38 370 euros. Ces dépenses incluaient 12 298 euros pour les soins prodigués directement au chevet des patients, 11 931 euros pour les médicaments, les dispositifs médicaux implantables et autres consommables. Les coûts des médicaments et DMI facturés en sus représentaient 5 641 euros, tandis que 4 328 euros étaient consacrés au fonctionnement de l'établissement. Les actes techniques coûtaient 2 992 euros et les frais associés à la stérilisation et la gestion de la pharmacie s'élevaient à 1 180 euros.⁷⁰

La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques figure parmi les traitements les plus coûteux en France, avec un coût moyen par séjour hospitalier estimé à 93 128 euros selon les données de la Figure 18. Les dépenses les plus significatives sont attribuées aux consommables, représentant 34 523 euros, suivies de près par les soins prodigués directement au chevet des patients, qui s'élèvent à 27 733 euros.⁷⁰

	27Z024 "Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4"	27Z03Z "Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques"	27C024 "Transplantations hépatiques, niveau 4"
Masse coût	18,5%	16,4%	12,2%
Nb séjours nationaux 2012	702	2 869	491
Coût complet 2012	93 128 € (6,5%)	20 261 € (-1%)	88 246 € (-9,2%)
Soins réalisés au lit du patient	27 733 € (2,1%)	7 837 € (5,3%)	32 504 € (-6,9%)
Actes techniques	6 777 € (5,6%)	1 492 € (-9,5%)	15 347 € (-11,1%)
Stérilisation, gestion de la pharmacie interne	2 452 € (3,6%)	689 € (-9,3%)	2 218 € (-16,2%)
Fonctionnement transversal de l'établissement	8 222 € (0,5%)	2 959 € (1,6%)	8 539 € (5%)
Consommables	34 523 € (21,1%)	6 213 € (-1,5%)	20 644 € (-12,4%)
Consommables de la liste en sus	13 421 € (-9,2%)	1 071 € (-23,1%)	8 995 € (-15,9%)

Figure 18 : Décomposition des coûts par type de traitement (Données moyennes de 2012)⁷⁰

III.1.3 Les coûts non médicaux directs concernant les LAL

Les coûts non médicaux directs liés à la LAL jouent un rôle important dans la prise en charge de la maladie. Ils englobent un ensemble de dépenses associées à la gestion de la maladie, mais qui ne sont pas directement attribuables aux interventions médicales spécifiques. Ces coûts peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients et de leurs familles.^{66,68,69}

Transports médicaux

La gestion des déplacements liés aux soins médicaux représente une composante significative des coûts pour les patients atteints de leucémie. Ces déplacements, nécessaires pour les consultations régulières, les visites d'urgence, le suivi post-traitement, et affectés par l'éloignement géographique des centres de traitement, engendrent des frais de transport conséquents.

Les consultations régulières, cruciales pour le suivi de l'état de santé, l'ajustement des traitements, et la surveillance des effets indésirables, impliquent des frais de transport variés, incluant les transports publics, les taxis, et les services de transport médical. En France, il existe des bons de transports médicaux afin que les patients puissent se rendre sur leur lieu de consultation. Cependant, la prise de rendez-vous avec ces organismes peut parfois s'avérer extrêmement complexe.

Les situations d'urgence ajoutent une couche supplémentaire de stress et de coûts, nécessitant souvent des transports d'urgence vers les hôpitaux. Après la phase active du traitement, les visites de suivi continuent de générer des frais de déplacement, indispensables pour évaluer le rétablissement du patient et surveiller toute rechute potentielle.

L'éloignement géographique entre le domicile du patient et le centre de traitement peut amplifier ces coûts, particulièrement pour ceux qui résident loin des centres spécialisés et nécessitent des déplacements interurbains. Ces divers aspects soulignent l'impact financier significatif des frais de transport sur les patients atteints de LAL, ajoutant aux défis liés à leur prise en charge médicale. D'après le Tableau 6, les dépenses liées au transport constituent 2.7% des coûts non médicaux directs, ce qui équivaut à 112 dollars annuels.⁶⁹

Aide à domicile

Les patients atteints de LAL peuvent requérir une aide à domicile, engendrant des coûts additionnels liés à divers services essentiels au bien-être et à la guérison. Ces services incluent l'assistance personnelle (toilette, alimentation, gestion médicamenteuse) et l'aide-ménagère, cruciales pour maintenir une qualité de vie satisfaisante pendant le traitement. La fréquence et la durée de cette aide varient selon les besoins individuels, influençant directement les coûts associés, qui peuvent s'avérer conséquents sur le long terme. Les coûts et la disponibilité de ces services dépendent de la région et des ressources disponibles, avec des options de subvention pour certains. Ces dépenses représentent une charge financière

notable pour les familles, d'autant plus critique si le patient est un contributeur financier principal du foyer. Des mesures comme l'aide financière et les subventions pour les soins à domicile sont suggérées pour alléger cette charge, visant à garantir l'accès à un soutien adéquat à domicile.

Hébergement

Les coûts d'hébergement représentent une part substantielle des dépenses non médicales directes pour les patients atteints de LAL et leurs familles, surtout lorsqu'ils nécessitent des traitements loin de leur domicile. Ces dépenses englobent le logement temporaire près des centres de traitement, souvent pour de longues périodes. L'impact financier de l'hébergement peut varier considérablement en fonction de la durée du traitement et de la localisation des établissements médicaux, ajoutant un fardeau significatif aux défis déjà rencontrés par les patients et leurs proches. Selon le Tableau 6, les frais d'hébergement représentent 2 158 dollars par an, soit un pourcentage notable des coûts non médicaux directs.⁶⁹

Tableau 6 : Total des coûts directs et indirects liés aux patient atteint d'une LAL.⁶⁹

Coûts	Échantillon total (n=161)				
	Médiane	IQR	Moyenne	SD	%
Panel A : Total des coûts médicaux directs	12 562	9441-18 120	16 307	14 488	
Coût de l'hospitalisation	7064	5097-11 786	7622	18 645	66.9
Coût de la consultation externe	5272	3391-6712	7031	6843	33.1
Panel B : Total des coûts directs non médicaux	5220	3013-8543	6441	5038	
Hébergement	2158	280-3700	2898	3357	45.0
Transport	112	44-219	175	219	2.7
Aliments et compléments alimentaires	1682	392-2864	2289	2743	35.5
Produits de nettoyage hygiénique et équipements auxiliaires de traitement	177	59-505	429	651	6.7
Cadeaux et friandises, y compris les appareils électriques	428	123-841	651	888	10.1
Panel C : Total des coûts indirects	1677	0-6727	8733	24 321	
Coûts totaux	22 702	15 518-33 177	31 480	31 847	

*Le taux de change moyen entre le RMB et le dollar américain en 2010 est de 6,7695.

Selon les résultats de cette étude, en moyenne, les ménages dépensent 605 \$ par an pour les produits d'entretiens, cadeaux et 1682 \$ pour l'alimentation et les compléments alimentaires. Soit une dépense annuelle de 5220 \$ pour les coûts non médicaux directs.⁶⁹

III.1.4 Les coûts médicaux indirects concernant les LAL

Prise en charge des effets indésirables

Les coûts indirects incluent également les dépenses liées à la gestion des effets indésirables des traitements, tels que l'achat de médicaments en vente libre, les dispositifs d'adaptation, ou les consultations médicales additionnelles pour traiter ces effets.

Médicaments non remboursés

Visant à atténuer les effets indésirables, certains médicaments tels que des crèmes apaisantes afin de traiter les sècheresses, des huiles de douches apaisantes ne sont pas remboursés et entraînent des coûts supplémentaires pour le patient. Certains patients peuvent présenter des carences, en vitamines, en sels minéraux et en oligoéléments, en raison des traitements intensifs et des effets indésirables. Pour combler ces lacunes nutritionnelles, les patients peuvent avoir besoin de recourir à des suppléments. Cependant, étant donné que ces compléments ne sont généralement pas remboursés, les patients doivent assumer eux-mêmes les coûts liés à l'achat de ces produits.

Traitements complémentaires

Des traitements complémentaires tels que la physiothérapie, l'ostéopathie, ou d'autres thérapies visant à soulager certains effets indésirables peuvent ne pas être couverts par la Sécurité sociale, générant des frais supplémentaires. Certaines mutuelles peuvent cependant, selon le contrat souscrit, prendre en charge une partie de ces traitements complémentaires.

Dispositifs médicaux spécifiques

Certains effets indésirables peuvent nécessiter l'utilisation de dispositifs médicaux spécifiques non remboursés, tels que des crèmes spéciales, des bandages, des dispositifs de protection cutanée, ou encore des perfusions à domicile qui peuvent être pris en charge par la Sécurité sociale sous certaines conditions. L'acquisition d'une perruque, essentielle pour le soutien psychologique du patient, est couverte par l'Assurance Maladie selon deux catégories : pour les perruques en cheveux synthétiques (classe 1) jusqu'à 350 €, intégralement remboursés, incluant un accessoire textile ; et pour les prothèses capillaires composées d'au moins 30% de cheveux naturels (classe 2), avec un remboursement limité à 250 € sur un coût maximal de 700 €. Des compléments peuvent être pris en charge par les mutuelles selon les termes du contrat.

Consultations spécialisées

Des consultations avec des spécialistes pour la gestion d'effets indésirables particuliers peuvent entraîner des coûts supplémentaires, surtout si ces spécialistes ne sont pas directement inclus dans le parcours de soins standard (acupuncteur, ostéopathes).

III.1.5 Les coûts non médicaux indirects concernant la LAL

La LAL impacte non seulement la santé physique des patients, mais elle engendre également des coûts indirects considérables liés à la perte de temps et à la diminution de la productivité. Les patients et leurs proches consacrent souvent d'innombrables heures à la gestion de la maladie, que ce soit pour les déplacements vers les centres médicaux, les consultations régulières, ou le suivi des traitements. Cette mobilisation temporelle peut entraîner une diminution significative de la productivité, car le temps qui aurait pu être consacré à des activités professionnelles ou personnelles productives est désormais investi dans la prise en charge de la maladie. Ces coûts indirects, bien que difficiles à quantifier de manière précise, représentent une charge supplémentaire pour les patients et leurs proches, soulignant les multiples dimensions des défis auxquels ils sont confrontés dans leur parcours contre la LAL.

Tableau 7 : Situation professionnelle des parents d'un enfant malade.⁶⁹

Caractéristiques	n	%	n	%
Emploi au moment du diagnostic	Père		Mère	
Gouvernement, entreprise d'État ou secteur public	35	22.0	32	20.1
Secteur privé ou indépendant	109	68.6	73	45.9
Agriculture	11	6.9	16	10.1
Chômeur ou femme de ménage	4	2.5	38	23.9
Changement de situation professionnelle (à condition d'être employé au moment du diagnostic)	Père		Mère	
Pas de changement	47	29.9	18	14.8
Arrêt complet du fonctionnement	13	8.3	8	6.6
Congé prolongé	97	61.7	96	78.7

Le Tableau 7 illustre le statut professionnel en Chine des parents lors du diagnostic de leur enfant et durant le traitement. Initialement, une portion des pères (22 %) occupait des fonctions dans le secteur public ou gouvernemental, une majorité (68,6 %) était employée dans le secteur privé ou à leur compte, un petit groupe (6,9 %) pratiquait l'agriculture, et un nombre minimal (2,5 %) était sans emploi. Pendant la phase de traitement, une fraction de ces pères (environ 30 %) a réussi à conserver leur statut d'emploi, une minorité (8,2 %) a arrêté de travailler, et une proportion significative (60,8 %) a pris un congé prolongé, avec une durée moyenne d'environ 14,4 mois (écart-type = 11,1 mois). Concernant les mères, la répartition était légèrement différente avec 20,1 % employées dans le secteur public, 45,9 % dans le secteur privé ou à leur compte, 10,1 % dans l'agriculture, et 23,9 % n'étant pas employées formellement au moment du diagnostic. Après le diagnostic, seulement un petit pourcentage (14,8 %) a gardé leur statut professionnel inchangé, un segment encore plus petit (6,6 %) a cessé de travailler, tandis que la grande majorité (78,7 %) a pris un congé prolongé, avec une durée moyenne de 18,1 mois (écart-type = 10,8 mois).⁷¹ Cela met en avant l'intérêt des associations qui peuvent apporter un soutien financier à des familles pouvant vite être prises au dépourvu d'un point de vue financier.

III.1.6 Les différentes aides financières

Plusieurs institutions ont été développées dans le but de soutenir financièrement les patients atteints de leucémie ainsi que leur entourage. Il faut savoir que la première chose à faire lors de l'hospitalisation est de constituer un dossier avec l'assistante sociale responsable du service en question. Même si une partie des coûts reste à la charge du malade et de sa famille, il existe des financements possibles par certains organismes.

- La caisse d'allocations familiales

En fonction du revenu du foyer, la CAF peut proposer des aides telles qu'une assistance à domicile. Cela peut inclure des services d'aide-ménagère, de garde d'enfants ou d'accompagnement dans les activités quotidiennes, permettant ainsi aux familles de mieux gérer les contraintes liées à la maladie.

- Les centres communaux d'action sociale (CCAS)

Les CCAS agissent au niveau municipal pour offrir de l'assistance sociale aux résidents qui en ont besoin. Pour les familles affectées par la leucémie, les CCAS peuvent fournir des services tels que la préparation et la livraison de repas à domicile, ce qui est essentiel pour les personnes qui ne peuvent pas cuisiner en raison de leur état de santé. Ces services visent à soutenir les membres les plus vulnérables de la communauté dans leur vie quotidienne.

- La caisse primaire d'assurance maladie (CPAM)

La CPAM est l'organisme qui gère l'assurance maladie en France. Elle emploie des travailleurs sociaux qui aident les patients et leurs familles à naviguer dans le système de santé, y compris à gérer les aspects financiers des soins médicaux. Les travailleurs sociaux peuvent aider à comprendre et à accéder aux droits, soumettre des demandes de remboursement des frais médicaux, et offrir des conseils généraux pour gérer les problématiques financières et administratives liées à la santé.

- Les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)

Les MDPH offrent des services et un soutien aux personnes handicapées, y compris celles qui sont gravement malades, comme les patients atteints de leucémie. Elles gèrent des fonds départementaux qui peuvent attribuer des aides financières pour couvrir des coûts liés au handicap non couvert par d'autres moyens. Cela peut comprendre des aménagements du domicile pour l'accessibilité, des transports spécialisés, et d'autres besoins nécessaires pour améliorer la qualité de vie des patients.

- Les mutuelles :

Elles jouent un rôle crucial dans la prise en charge financière des patients atteints de leucémie en France. Elles complètent les remboursements de la Sécurité sociale et peuvent couvrir une partie des coûts directs médicaux comme les frais d'hospitalisation, les traitements médicamenteux spécifiques, ainsi que certains coûts indirects comme les transports et les aides à domicile.

III.2 Impact alimentaire dans les LAL-T

Pour garantir une prise en charge optimale, les recommandations de l'ESPEN insistent sur la nécessité d'un dépistage nutritionnel chez les patients. Cela implique une évaluation régulière de l'apport alimentaire, des variations de poids et de l'indice de masse corporelle (IMC) dès le diagnostic et à intervalles réguliers en fonction de l'évolution clinique. Pour les patients présentant des anomalies au dépistage, une évaluation approfondie et quantitative est préconisée, prenant en compte l'apport nutritionnel, l'impact des symptômes sur la nutrition, la masse musculaire, la capacité physique et le niveau d'inflammation systémique.⁷²

Les patients atteints de LAL-T traversent des étapes de chimiothérapie souvent éprouvantes. Ces traitements initiaux, bien qu'essentiels pour contrôler l'expansion des cellules malignes, exercent une pression considérable sur l'organisme et peuvent altérer profondément l'état nutritionnel et immunitaire des patients. De la mucite à l'anorexie, en passant par les nausées et les vomissements, la chimiothérapie induit une multitude d'effets indésirables qui compliquent l'apport alimentaire et réclament une gestion nutritionnelle minutieuse. Cette période requiert une attention particulière pour maintenir un statut nutritionnel optimal avec des conditions nutritionnelles spécifiques notamment en période d'aplasie.⁷²

Dans ce contexte, l'accompagnement nutritionnel se doit d'être adaptatif, réactif aux besoins changeants des patients, et intégré au sein d'un plan de soins global. Les périodes d'induction et de maintenance représentent donc une phase critique où les conseils diététiques doivent être personnalisés pour anticiper et atténuer les risques nutritionnels, assurant ainsi une meilleure résilience du patient face aux traitements à venir. Il est bien entendu évident qu'une greffe n'est pas forcément nécessaire à chaque patient afin d'atteindre la rémission complète. Nous parlerons dans cette partie de l'alimentation post-greffe, qui reste plus contraignante que les « simples » périodes d'aplasie lors des cycles d'induction et de maintenance. Cependant ce type d'alimentation peut être adapté à une personne en aplasie.

Une alimentation adéquate avant la greffe s'avère déterminante pour le succès de la transplantation de cellules souches dans le traitement des leucémies.

D'après la méta-analyse de Ren et al., 2018, qui s'est penchée sur les individus atteints de cancers hématologiques et soumis à une transplantation de cellules souches, il a été établi qu'un indice de masse corporelle (IMC) bas, dans l'étape pré-transplantation de cellules souches hématopoïétiques, est corrélé à un risque accru de décès (risque relatif de 1,17; intervalle de confiance à 95% de 1,08 à 1,27) et à une survie sans événement réduite (risque relatif de 1,29; intervalle de confiance à 95% de 1,00 à 1,67). De même, au moment de la

greffe, un IMC réduit s'est révélé augmenter significativement le risque de mortalité (risque relatif de 1,34; intervalle de confiance à 95% de 1,01 à 1,78) et de progression de la maladie (risque relatif de 1,53; intervalle de confiance à 95% de 1,09 à 2,06) en comparaison avec un IMC normal. Ces découvertes confirment que maintenir un IMC plus élevé, que ce soit avant ou pendant le HSCT, est crucial pour améliorer les chances de survie.⁷³ Une perte de poids supérieure à 10% est également associée à une mortalité post-allogénique plus élevée.⁷⁷

À contrario, l'obésité pourrait influencer défavorablement l'issue des traitements chez les patients de cancers hématologiques recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, bien que les données à l'appui de cette affirmation soient plutôt restreintes. Cette conclusion repose principalement sur une étude rétrospective réalisée en Italie, qui a inclus 54 patients ayant reçu une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques. Dans cette recherche, il a été constaté que l'obésité avait un effet néfaste sur les toxicités et la mortalité liées au traitement, de même que sur la survie globale et la survie sans progression de la maladie, tel que rapporté dans les travaux de Meloni en 2001.⁷⁴

L'alimentation post-greffe joue un rôle crucial dans la récupération et le maintien de la santé des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment dans le contexte du traitement des LAL. Cette affection maligne, caractérisée par la prolifération incontrôlée de lymphoblastes de type T dans la moelle osseuse, le sang et éventuellement d'autres organes, impose des défis uniques en matière de gestion nutritionnelle post-greffe. L'introduction d'une alimentation adaptée est essentielle pour soutenir le système immunitaire affaibli du patient, promouvoir la régénération tissulaire et minimiser les risques d'infections et de complications potentiellement mortelles.

La phase post-greffe est particulièrement délicate en raison de l'état d'immunosuppression du patient, rendant la surveillance nutritionnelle plus complexe mais aussi plus cruciale. L'objectif principal de la stratégie alimentaire dans cette phase est de fournir un apport suffisant en macro et micronutriments pour répondre aux besoins accrus en énergie, protéines, vitamines et minéraux. Cela est d'autant plus important que les patients peuvent souffrir de complications telles que la mucite, la réduction de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux et des restrictions alimentaires dues au régime d'immunosuppression, qui peuvent tous entraver l'apport nutritionnel et l'état nutritionnel général.⁷⁵

En outre, l'attention portée à la qualité de l'alimentation, avec un accent sur les aliments riches en nutriments et la limitation des aliments transformés et à faible valeur nutritionnelle, est essentielle pour soutenir la reconstruction d'un système immunitaire sain et fonctionnel. Les considérations diététiques spécifiques incluent également la gestion des niveaux de glucose dans le sang, compte tenu du risque accru de diabète post-greffe, et la surveillance de la densité osseuse, la LAL-T et son traitement pouvant contribuer à l'ostéoporose.⁷⁶

La personnalisation du régime alimentaire est fondamentale, nécessitant une collaboration étroite entre le patient, les oncologues, les hématologues, les nutritionnistes et d'autres professionnels de santé pour élaborer un plan nutritionnel adapté aux besoins individuels du patient et à son état de santé spécifique post-greffe. Cette approche intégrée assure non seulement une récupération optimale, mais favorise également une meilleure qualité de vie pour les patients atteints de LAL-T après la greffe.

III.2.1 Objectifs nutritionnels pour optimiser la récupération.

Après une greffe, atteindre des objectifs nutritionnels spécifiques est crucial pour optimiser la récupération. Ces objectifs visent à maintenir un poids sain, prévenir des complications telles que le diabète, l'ostéoporose, et les maladies cardiaques, et à favoriser une guérison globale. Une alimentation équilibrée post-greffe inclut des repas réguliers composés de protéines, de légumes, et de féculents comme les fruits ou les céréales complètes. Il est conseillé de contrôler les portions, de limiter la consommation de fast-food et d'aliments riches en calories et en graisses, et d'incorporer une activité physique régulière dans la routine quotidienne.^{72, 76, 81}

Tableau 8 : Objectifs nutritionnels post greffe recommandés.^{75, 77, 78,79}

Objectifs	Valeur recommandée	Notes
Calories	130 à 150% de l'énergie basale prévue soit un apport calorique supérieur à 30 kcal/kg (35-50kcal.kg/jour). ^{75, 77}	Augmenter pour soutenir la guérison et compenser l'augmentation du métabolisme. ⁷⁵
Protéines	1,2 à 2,0 g/kg de poids corporel/jour. ^{75, 77}	Cruciales pour la réparation tissulaire et la lutte contre les infections. ⁷⁷
Magnésium	8-20mEq. ⁷⁷	Gestion de la carence induite par les immunosuppresseurs. ⁷⁷
Vitamine B1	6mg/jour. ⁷⁷	Lutter contre fatigue, irritabilité, troubles de la mémoire et du sommeil, douleurs précordiales, anorexie, gêne abdominale. ⁷⁸
Acide folique	640 µg/jour. ⁷⁷	Support à la régénération cellulaire, prévention de l'anémie, réduction des effets secondaires des médicaments (tt immunosuppresseurs). ⁷⁸
Vitamine C	Environ 200mg/jour. ⁷⁷	Essentielle pour la synthèse du collagène, des catécholamines (troubles humeur et du comportement), de la carnitine (fatigue musculaire). ⁷⁸
Vitamine D	200-600UI/jour. ⁷⁷	Rôle essentiel dans le métabolisme minéral et la santé des os ainsi que dans le renforcement de notre système immunitaire. ⁷⁷
Vitamine E	10UI/jour. ^{77, 80}	Puissant antioxydant. Rôle dans le maintien du système immunitaire et d'autres processus biologiques. ⁷⁹

Actuellement peu d'études ont permis d'affirmer qu'il y a un réel manque vitaminique chez les personnes en post greffe de moelle osseuse.⁸⁰ Cependant, on connaît le rôle essentiel de ces vitamines. Une supplémentation est donc à prendre en compte en fonction des besoins définis par l'équipe médicale.

III.2.2 Défis nutritionnels spécifiques rencontrés par les patients atteints de LAL.

Gestion de la iatrogénie médicamenteuse :

Les médicaments immunosuppresseurs, essentiels pour prévenir le rejet de l'organe transplanté, peuvent entraîner une variété d'effets indésirables affectant l'état nutritionnel. Cela inclut l'effet orexigène, la rétention d'eau, les changements de poids, et les altérations du métabolisme des glucides et des lipides, conduisant potentiellement à l'obésité, au diabète, et à l'hyperlipidémie.^{76, 77}

Risques d'infections :

La suppression du système immunitaire augmente la susceptibilité aux infections, y compris celles d'origine alimentaire. Cela nécessite une attention particulière à la sécurité alimentaire, limitant ou évitant les aliments potentiellement risqués comme les produits crus ou mal cuits, les fruits et légumes non lavés, et les produits laitiers non pasteurisés.⁷⁷

Troubles gastro-intestinaux :

Les nausées, vomissements, diarrhées, et autres problèmes gastro-intestinaux peuvent survenir en raison des médicaments ou du stress de la chirurgie, rendant difficile la consommation et l'absorption adéquates des nutriments.⁷²

Carence en nutriments :

Les besoins nutritionnels peuvent être augmentés en post-greffe, tandis que l'appétit peut être réduit en raison du stress chirurgical, mucites et des effets indésirables des médicaments. Cela peut conduire à des carences en vitamines et minéraux essentiels, nécessitant parfois une supplémentation.^{72, 75}

Ostéoporose :

Les stéroïdes et d'autres immunosuppresseurs peuvent réduire l'absorption du calcium et affecter le métabolisme osseux, augmentant le risque d'ostéoporose et de fractures.⁷³

Gestion du poids :

La prise/perte de poids après la greffe est courante, due à une combinaison de facteurs incluant des changements métaboliques, une augmentation de l'appétit, et une activité physique réduite. Gérer efficacement le poids est essentiel pour prévenir les maladies cardiovasculaires et autres complications liées à l'obésité.^{72, 73}

III.2.3 Stratégies alimentaires recommandées et gestion des effets indésirables

Nutrition après greffe :

Il est crucial d'obtenir suffisamment de calories et de nutriments pour favoriser la récupération après une greffe. Les patients peuvent nécessiter jusqu'à 50-60% de calories en plus et le double de l'apport en protéines par rapport aux individus sains.

Les patients rencontrent divers défis alimentaires post-greffe, tels que les plaies buccales, la nausée, la bouche sèche, et les changements de goût, qui peuvent rendre difficile l'ingestion de nourriture adéquate.^{75, 77}

- **Plaies buccales** : pour minimiser l'inconfort, il est conseillé de consommer des aliments tièdes ou froids, tendres, et d'utiliser des pailles pour éviter les zones douloureuses. Les aliments riches en protéines et en calories, comme le beurre de cacahuète et le yogourt, peuvent accélérer la guérison.⁸²
- **Bouche sèche** : l'ajout de sauces et de liquides aux aliments, sucer des glaçons ou des bonbons durs sans sucre, et l'utilisation de substituts de salive peuvent aider à gérer ce problème.⁸²
- **Changements de goût** : Consommer des aliments et des boissons froids ou à température ambiante peut aider à atténuer les changements de goût. Les aliments fortement aromatisés ou les aliments aigres peuvent également être plus appétissants.⁸²
- **Salive épaisse** : pour gérer la salive épaisse, boire du soda ou du thé chaud avec du citron, et sucer des bonbons au citron sans sucre.⁸²
- **Nausées et vomissements** : la consommation de petits repas fréquents, d'aliments froids (qui ont généralement moins d'odeur), et d'aliments faibles en gras peut aider à gérer les nausées et les vomissements.⁸²
- **Manque d'appétit/perte de poids** : face à un manque d'appétit ou à une perte de poids, il convient d'essayer de manger de petits repas riches en calories et en nutriments. Les boissons nutritives comme les jus ou le lait sont préférables aux boissons faibles en calories. De plus, l'utilisation de compléments alimentaires peut être envisagée pour soutenir l'apport nutritionnel ; ces produits sont disponibles en pharmacie et peuvent être adaptés aux besoins spécifiques de chaque patient.⁸²
- **Diarrhée** : en cas de diarrhée, il faudra privilégier les petits repas et augmenter la consommation de liquides. Les aliments riches en potassium et les protéines bien cuites peuvent aider.⁸²
- **Constipation** : la constipation peut être gérée en consommant des boissons chaudes, des aliments riches en fibres, et en pratiquant une activité physique légère.⁸²

Préparation et sécurité alimentaire :

Il est recommandé de maintenir une propreté rigoureuse dans la cuisine, y compris les étagères, les comptoirs, les réfrigérateurs, les congélateurs, les ustensiles, les éponges, les serviettes et autres articles de cuisine. L'utilisation d'un lave-vaisselle peut être efficace pour nettoyer les ustensiles, les planches à découper et les éponges. La personne préparant les aliments doit être en bonne santé, sans signes d'infection comme un nez qui coule ou une toux. Il est crucial de se laver les mains soigneusement avec de l'eau chaude et du savon avant de préparer les aliments.^{83, 84}

Stockage des aliments :

Les aliments doivent être consommés peu après leur préparation et manipulés avec soin lors du transport. Les aliments froids doivent être conservés à une température inférieure à 4°C et les aliments chauds à plus de 60°C. Il est nécessaire de réchauffer les restes à une température égale ou supérieure à 75°C, en faisant attention aux micro-ondes en raison du chauffage inégal. Les aliments périssables laissés à température ambiante pendant plus de deux heures doivent être jetés. Selon la politique des hôpitaux Français les aliments réfrigérés doivent être étiquetés, datés et consommés ou jetés dans les 24 heures.⁸³

Viande, volaille, œufs et fruits de mer :

Il est conseillé de se laver les mains après avoir manipulé des viandes crues et avant de préparer d'autres aliments. Les viandes crues, la volaille, les œufs et les poissons doivent être manipulés séparément des autres aliments. Les aliments congelés doivent être décongelés uniquement dans le réfrigérateur, jamais à température ambiante. Il convient d'acheter uniquement des œufs réfrigérés et pasteurisés, d'éviter les œufs fissurés et de ne pas laver l'extérieur des œufs avant de les stocker car ils possèdent un revêtement protecteur naturel. Il est également conseillé de ne pas consommer d'œufs crus ou insuffisamment cuits.⁸⁴

Fruits et légumes :

Tous les fruits et légumes frais doivent être lavés soigneusement avant d'être mangés, pelés ou cuits, y compris les produits biologiques ou cultivés à domicile. Les produits frais doivent être séparés des viandes crues, de la volaille et des produits de la mer, et des planches à découper séparées doivent être utilisées pour ces aliments. Les parties abîmées ou meurtries des fruits et légumes frais doivent être éliminés. Les produits fermes comme les melons et les pommes de terre doivent être brossés avec une brosse à légumes propre. Enfin, il convient de les nettoyer au vinaigre de table et/ou au bicarbonate de soude.^{83, 84}

Diète sécurisée post-greffe :

Pour réduire le risque d'infection, certains aliments comme la viande crue ou insuffisamment cuite, les œufs crus, et les fruits de mer crus doivent être évités. Les produits laitiers non pasteurisés et certains fromages à pâte molle sont également à risque.^{83, 84}

Suppléments et diètes spécifiques :

Il est crucial d'éviter les suppléments à base de plantes ou huiles essentielles sans l'approbation du médecin, car ils peuvent interagir avec les médicaments ou nuire à la récupération.⁸³

Importance de l'exercice et de l'atmosphère agréable lors des repas :

L'exercice léger avant les repas peut stimuler l'appétit, et créer une atmosphère agréable lors des repas peut aider à rendre l'expérience alimentaire plus positive.^{81, 83}

Tableau 9 : Aliments qui présentent un risque élevé en post greffe.⁸⁵

Aliments à haut risque	Aliments de substitution
Œufs crus et insuffisamment cuits et aliments qui en contiennent (par exemple, pain doré, omelettes, vinaigrettes, lait de poule et puddings)	Œufs pasteurisés ou durs
Produits laitiers non pasteurisés (par exemple, lait, fromage, crème, beurre et yaourt)	Produits laitiers pasteurisés
Jus de fruits et légumes fraîchement pressés et non pasteurisés	Jus pasteurisés
Fromages non pasteurisés ou fromages moisissés	Fromages pasteurisés
Volaille, viandes, poisson et fruits de mer insuffisamment cuits ou crus	Volailles cuites, viandes bien cuites, poissons cuits et fruits de mer
Germes de légumes crus ou légèrement cuits (par exemple, germes de luzerne, de haricots et autres graines)	Les pousses doivent être lavées et bien cuites
Fruits crus à texture rugueuse (par exemple, framboises)	Devraient être évités
Fruits crus lisses et non lavés	Doivent être lavés à l'eau courante, pelés ou cuits
Légumes crus non lavés	Doivent être lavés à l'eau courante, pelés ou cuits
Tofu pas assez cuit ou cru	Tofu cuit
Miel cru ou non pasteurisé	Devrait être évité
Hot-dogs non cuits et nourriture provenant de trancheurs de charcuterie	Doivent être évités à moins de cuire davantage
Produits céréaliers crus et non cuits	Produits céréaliers cuits, notamment pain, céréales froides cuites et prêtes à consommer, bretzels, maïs soufflé, croustilles, croustilles de maïs, croustilles tortilla, pâtes cuites et riz
Thé, maté	Devrait être évité
Tous les produits alimentaires moisissés et périmés	Devraient être évités
Levure de bière crue et non cuite	Devrait être évité; Les bénéficiaires de HSCT doivent éviter tout contact avec de la levure crue (par exemple, ils ne doivent pas fabriquer eux-mêmes des produits de panification)
Noix crues non grillées	Doivent être cuits

III.3 Impact psychologique de la leucémie

Les leucémies aiguës sont des maladies hématologiques potentiellement mortelles, entraînant une morbidité et une mortalité considérables. La trajectoire des LAL se distingue de celle de la plupart des autres formes de cancer en raison d'un début aigu suivi d'un traitement intensif, souvent compliqué par des infections graves et une charge symptomatique importante. La présence notable de symptômes liés à la maladie et au traitement peut entraver le retour aux niveaux antérieurs de fonctionnement et causer une limitation des activités quotidiennes pendant et après le traitement. Vivre avec une LA met au défi le bien-être physique, psychologique et social des patients dès le moment du diagnostic. Une synthèse qualitative de 2013 (Papadopoulou et al., 2013) a dévoilé que les patients atteints de LAL utilisaient diverses stratégies d'adaptation pour donner un sens à la maladie et s'ajuster à leur vie quotidienne. Cependant, des preuves limitées existent sur les expériences des adultes nouvellement diagnostiqués avec une leucémie aiguë. La majorité des études se concentrent sur des enquêtes transversales quantitatives, abordant les symptômes physiques et psychologiques ainsi que les besoins de soins de soutien associés.⁸⁷

Le soutien social peut potentiellement atténuer les tensions liées à la LA tout en améliorant l'autonomie. Plusieurs études^{87,88,90} appuient l'effet du soutien social sur l'amélioration de l'adhésion au traitement et le renforcement des mécanismes d'adaptation et du comportement de santé.

Cependant, il existe peu de preuves sur les besoins de soutien social des patients atteints de LAL tout au long du traitement. Cette lacune est cruciale dans le contexte actuel d'amélioration des traitements médicaux, de la gestion de la chimiothérapie et de la prestation des soins aux patients.

Les patients souffrant de leucémie aiguë sont confrontés à un traitement intensif et prolongé de chimiothérapie à l'hôpital, entraînant un impact significatif sur leur vie. La vie avec la leucémie peut mettre à l'épreuve leur bien-être physique, émotionnel et psychologique.

En outre, la qualité de vie subit principalement des altérations pendant la période de traitement actif par chimiothérapie et les premiers mois suivant la greffe de moelle osseuse.⁹²

La leucémie, en tant que maladie hématologique grave, ne se limite pas à ses implications physiologiques. Elle exerce également une influence profonde sur le bien-être psychologique des individus qui en sont atteints. Comprendre l'impact psychologique de la leucémie est essentiel pour une prise en charge globale et adaptée. Cette exploration approfondie se concentrera sur deux aspects cruciaux : la complexité des facteurs psychologiques liés à la leucémie et le rôle indispensable des professionnels de la santé et des paramédicaux dans l'atténuation de cet impact. En outre, nous examinerons différentes techniques et exercices visant à alléger la charge psychologique, offrant ainsi des perspectives complémentaires pour accompagner les patients dans leur lutte contre les défis psychologiques associés à la leucémie.

III.3.1 Compréhension du stress psychologique associé à la LAL

La leucémie, en tant que maladie hématologique potentiellement grave, ne se limite pas uniquement à ses aspects physiologiques. Il est impératif de reconnaître et d'explorer les dimensions psychologiques associées à cette condition, car elles jouent un rôle crucial dans l'expérience globale du patient. Une étude menée par J. Alkabani sur un enfant de 7 ans parle de la fluctuation de la réponse au traitement en fonction de l'humeur de son patient. Il conclut son étude en mettant l'accent sur le rôle crucial que joue la santé psychologique dans l'amélioration des résultats en matière de santé physique et d'adhérence au traitement.⁸⁸

Ce chapitre mettra en lumière l'importance de comprendre les facteurs psychologiques dans le contexte de la leucémie, soulignant leur influence sur le bien-être émotionnel, les mécanismes d'adaptation et la qualité de vie des individus concernés.

III.3.1.1 Le choc du diagnostic

La confrontation d'un diagnostic de leucémie peut déclencher une gamme complexe d'émotions, allant de la peur à l'anxiété, en passant par la tristesse et la colère. Comprendre ces réponses émotionnelles revêt une importance cruciale pour offrir un soutien adapté aux patients. Des recherches (comme celles de Pailler et al., ou encore de J. Alkabani et al.) ont souligné que la gestion efficace des émotions peut non seulement contribuer à une meilleure qualité de vie, mais également encourager une attitude positive face au traitement.^{87,91}

Jung-won Lim et Brad Zebrack ont également indiqué au travers de leur étude les réseaux sociaux pourrait à terme améliorer leur qualité de vie.⁹³

Le diagnostic de leucémie aiguë peut frapper la vie d'une personne comme un coup. La première confrontation avec la maladie déclenche une variété de réactions, indépendamment du genre. De plus, les patients se débattent pour attribuer une cause à leur leucémie, car il n'y avait généralement aucun signe précurseur de la maladie. Leur perception de la maladie s'articule autour de l'idée que les symptômes mineurs sont attribuables à des affections mineures, tandis que les symptômes majeurs signalent des maladies graves. Même le terme "leucémie" lui-même semble parfois difficile à appréhender.^{58,87}

Face à un diagnostic récent, il est également essentiel de ne pas se retrouver isolé. Les équipes de soins sont présentes pour apporter des réponses aux interrogations des patients. Le bien-être patient doit être considéré dès cette première étape de diagnostic.⁹⁰

III.3.1.2 Mécanismes d'adaptation face à la maladie

Les facteurs psychologiques jouent un rôle central dans les stratégies d'adaptation des patients atteints de leucémie. Comprendre comment les individus font face aux défis psychologiques liés à la maladie peut aider les professionnels de la santé à concevoir des interventions personnalisées visant à renforcer les mécanismes d'adaptation positifs et à atténuer les réponses négatives.^{90,91}

En faisant face à la nouvelle réalité, les patients se retrouvent à vivre dans un monde qui se contracte. Ils passent d'individus évoluant dans leur propre contexte social à des patients hospitalisés, et finalement, à des patients atteints de leucémie. En peu de temps, leur monde s'est réduit aux limites de leur lit d'hôpital, une transition symbolisée davantage par le changement de leurs vêtements et à l'odeur qu'émane de la chambre dans laquelle ils vivent.^{58,87}

Dans tous les établissements hospitaliers français, des psychologues spécialisés sont disponibles pour accompagner les patients dans leur compréhension de la maladie. Il est crucial pour les patients de partager leurs inquiétudes pour bénéficier d'un soutien adapté. Il est important pour le patient d'être suivi afin de maximiser la réponse au traitement.

III.3.1.3 Qualité de Vie

La leucémie et son traitement intensif peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients. En examinant les facteurs psychologiques qui influent sur cette dimension, nous pouvons identifier des domaines spécifiques nécessitant un soutien accru. Cela pourrait inclure la gestion du stress, l'amélioration des relations interpersonnelles et le développement de stratégies d'adaptation positives.

Dans leurs chambres d'isolement, les patients commencent à prendre conscience de leurs pertes : la perte de contrôle personnel, d'indépendance, de normalité et de leur avenir. Tout est décidé à leur place, et ils sont encouragés à suivre les recommandations des cliniciens. Leur routine quotidienne est remplacée par celle de l'hôpital, perturbée ensuite par les effets à long terme du traitement. Par conséquent, ils perçoivent la leucémie comme une menace pour leur capacité à planifier l'avenir et, en fin de compte, comme une menace pour leur vie.^{58,87}

De plus, les patients souffrant de leucémie aiguë sont contraints de consacrer une période significative à l'hôpital pour subir une chimiothérapie intensive. Le quotidien hospitalier est rythmé par des procédures diagnostiques et des choix thérapeutiques, fournissant des informations cruciales sur le pronostic et l'efficacité du traitement.⁸⁷

En raison du traitement myélosuppresseur, les patients sont soumis à un isolement social délibéré. Bien qu'ils comprennent les raisons derrière cet isolement physique, ils redoutent d'être encore plus coupés de leur cercle social.⁹⁵

La gestion des effets indésirables du traitement fait également partie intégrante de la vie hospitalière. 24 à 83% des patients atteints de leucémie aiguë sont affectés par une série d'effets indésirables tels que la fatigue ou le manque d'énergie, la douleur, la perte d'appétit et l'insomnie.⁸⁹ Il est intéressant de noter que les patients ne comprennent pas toujours la gravité et la pertinence de ces symptômes pour leur état de santé global. Ils ont tendance à omettre leur séjour en hôpital en raison de la gravité de la maladie.⁹⁴

III.3.1.4 Interconnexion avec le soutien social :

Les facteurs psychologiques ne se présentent pas comme des entités isolées ; ils interagissent étroitement avec le contexte social du patient. Une compréhension approfondie de ces interactions peut guider vers des interventions plus holistiques, intégrant le soutien social dans la prise en charge globale des patients atteints de leucémie. Les études, comme celle menée par Wang Chunfeng « Factors associated with quality of life of adult patients with acute leukemia and their family caregivers in China: a cross-sectional study », ou encore celle menée par Jo Brett « Examining the levels of psychological support available to patients with haematological cancer in England: a mixed methods study », ont souligné que le réseau de soutien social joue un rôle crucial dans l'ajustement psychologique et la résilience.^{89,96}

Les relations interpersonnelles des patients atteints de leucémie peuvent être symbolisées par trois cercles distincts : le premier inclut leur famille, le deuxième englobe leurs amis, et le troisième niveau intègre les professionnels de la santé.

Les familles sont cruciales dans le processus de traitement et de réadaptation des patients atteints de cancer. Le cancer est perçu non seulement comme une épreuve personnelle mais également comme une épreuve collective qui affecte toute la famille.^{89,103}

Les personnes de l'entourage proche du patient, souvent le conjoint ou un membre de la famille proche, sont amenées à jouer un rôle central dans les soins. Cela les conduit parfois à ajuster leurs propres habitudes quotidiennes ou même à quitter leur emploi. Les membres de la famille représentent souvent la principale source de soutien social et émotionnel pour les patients atteints de leucémie.^{89,103}

Le rôle de l'infirmier est d'une grande importance dans la compréhension et prise en charge de la maladie. Les expériences des patients atteints de cancer en matière de conseils infirmiers sont globalement positifs et bénéfiques pour eux.⁹⁷

En considérant les facteurs psychologiques, les professionnels de la santé peuvent personnaliser les approches de traitement. Des interventions adaptées aux besoins émotionnels et psychologiques spécifiques des patients peuvent améliorer l'observance thérapeutique, réduire le stress lié à la maladie et potentiellement influencer les résultats cliniques.⁹⁰

III.3.2 Stratégies de gestion du stress psychologique et accompagnement dans la leucémie

Dans le cadre du traitement de la leucémie, la gestion du stress psychologique est un aspect fondamental qui nécessite une attention particulière. Le stress, s'il est mal géré, peut non seulement altérer la qualité de vie des patients mais également influencer négativement le cours du traitement. Les interventions peuvent varier d'une thérapie comportementale cognitive à des techniques de relaxation, en passant par des activités physiques adaptées, et nécessitent souvent une collaboration interdisciplinaire impliquant oncologues, psychologues, infirmiers spécialisés, autres professionnels de santé tels que les pharmaciens d'officine ainsi que les associations. Cette section de la thèse vise à explorer et à élaborer des stratégies pour soutenir les patients atteints de leucémie dans leur gestion du stress psychologique.

III.3.2.1 Stratégies de gestion du stress

Thérapie cognitive-comportementale (TCC)

Cette thérapie aide les patients à apprendre à reconnaître et à modifier les schémas de pensée et de comportement négatifs pouvant contribuer au stress. Celle-ci est divisée en plusieurs sous thérapies (la thérapie des schémas, la thérapie d'acceptation et d'engagement, la théorie de la pleine conscience) qui cible le besoin du patient.⁸⁶ Le psychothérapeute fera dans un premier temps un entretien clinique suivi d'entretien d'évaluation afin de déceler le réel problème rencontré par la personne. Au cours de leur prise en charge par un psychothérapeute, les patients sont invités à réaliser certains exercices durant les consultations, mais également de manière autonome entre chaque rencontre. Face à la complexité des troubles psychologiques, qui résultent souvent d'un enchevêtrement de causes, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) propose un éventail d'exercices variés. Parmi ceux-ci, on trouve des exercices à dominante comportementale, qui encouragent l'adoption de nouveaux comportements bénéfiques, comme l'expression de soi. D'autres, à visée cognitive, se concentrent sur l'identification et la transformation des pensées dysfonctionnelles en schémas de pensée réalistes et adaptés. Des exercices axés sur la dimension émotionnelle sont également préconisés, afin d'améliorer la reconnaissance, l'acceptation et la gestion des émotions. Enfin, certains exercices se concentrent sur l'aspect corporel, visant à maîtriser les techniques de détente tant physique que mentale.⁸⁶

Réduction du stress basée sur la pleine conscience (Mindfulness-based stress reduction ou MBSR)

Cette approche enseigne aux patients à se concentrer sur le moment présent et à l'accepter sans jugement, aidant à diminuer l'anxiété et à améliorer l'humeur. Des recherches sur la MBSR, comme le travail de Lengacher et al., 2021 montrent ses bienfaits pour les patients atteints de cancer. Une pratique plus longue de la méditation de pleine conscience a été associée à un meilleur optimisme, un meilleur bien être psychologique et à une réduction des symptômes d'évitement de stress post traumatique.⁹⁸ Les programmes de MBSR se composent d'environ 8 séances hebdomadaires, collectives la plupart du temps, et d'une ou

plusieurs journées de pratique intensive. La méditation est un point essentiel du programme. L'instructeur crée un environnement dans lequel plusieurs exercices sont abordés, tels que, des pratiques de méditation guidées, des étirements et du yoga de pleine conscience, des périodes de réflexion et d'échanges en groupe afin de favoriser la conscience dans la vie quotidienne ainsi que des consignes de pratique à domicile.⁹⁸

La massothérapie

L'utilisation de la massothérapie peut s'avérer bénéfique dans l'atténuation des symptômes tels que les douleurs musculaires ou la rigidité. Elle offre aussi une opportunité de relaxation profonde, contribuant ainsi à la diminution des niveaux de stress et d'anxiété.⁹⁹ Il est recommandé au patient de consulter son équipe médicale avant d'entreprendre toute séance de massage pour confirmer l'absence de contre-indication liée à votre condition. De plus, il convient de recourir à un praticien certifié expérimenté dans l'accompagnement de patients oncologiques, et de veiller à l'informer sur le diagnostic de cancer, les traitements suivis ou passés, et toute médication en cours.

Socio-esthétique

La socio-esthétique utilise des soins esthétiques à des fins thérapeutiques pour aider à améliorer l'estime de soi des patients affrontant les effets visibles des traitements contre le cancer. Ces soins, qui comprennent souvent des massages du visage et du corps, des soins de la peau et des conseils en image, visent à apporter un confort psychologique. La socio-esthéticienne, par ses interventions, peut aider à réduire l'anxiété et à offrir un moment de détente et de répit dans le parcours de soins du patient.

Réflexologie

Cette pratique consiste en la stimulation de points sur les pieds, les mains, ou les oreilles, censés correspondre à différentes parties du corps. La réflexologie peut être particulièrement efficace pour diminuer la tension nerveuse et améliorer la circulation sanguine, ce qui peut contribuer à réduire le stress et favoriser une sensation de bien-être général. Des études ont montré que la réflexologie peut aider à atténuer des symptômes comme la fatigue, la douleur, et l'anxiété chez les patients atteints de cancer.

Groupes de soutien psychosocial

Rejoindre des groupes de soutien où les patients partagent leurs expériences et leurs stratégies d'adaptation peut fournir un sentiment de communauté et réduire les sentiments d'isolement. Plusieurs études (Ashing-Giwa et al., 2012 ; Coreil et al., 2012, 2004 ; MR Dennis et al., 2008 ; Docherty, 2004 ; Hill, 2003 ; Matsunaga et Gotay, 2004 ; Oliffe et al., 2010 ; , 2006 ; Yaskowich et Stam, 2003) ont mis en évidence l'importance pour les patients de pouvoir avoir un échange d'information ainsi qu'un partage d'expériences dans un environnement de confiance. Il existe plusieurs avantages à ces groupes de soutien tels que, le support informationnel, les expériences partagées, pouvoir apprendre et aider les autres, cultiver l'humour comme stratégie d'adaptation.¹⁰⁰ Dans la plupart des hôpitaux français, des groupes de soutien ont été mis en place pour aider les

patients atteints de cancer, ainsi que leur famille, à y faire face plus facilement. Ces groupes sont proposés systématiquement à toute personne confrontée à la maladie.¹⁰³

Exercice et activité physique

Une activité physique régulière peut aider à réduire la fatigue et à améliorer le bien-être émotionnel. Une étude interventionnelle de Yuan Zhou et al., 2016,¹⁰¹ a trouvé que les programmes d'exercices ont des effets bénéfiques sur la condition cardiorespiratoire, la force musculaire ainsi que sur la mobilité fonctionnelle. Une activité de 10 minutes, 3 fois par semaine est conseillée pour les patients en période de traitement intensif dans le cadre d'une leucémie.¹⁰¹ Ces exercices peuvent être du Pilates, du yoga, ou de la marche. Les exercices ne doivent pas être intensifs et toujours en accord avec le protocole de soin. Les kinésithérapeutes hospitaliers sont là afin de mettre en place ce type de protocole et de conseiller le patient dans sa démarche sportive au domicile.

Thérapies par l'art et la musique

Les thérapies créatives peuvent fournir un exutoire non verbal pour les émotions et ont montré qu'elles réduisent l'anxiété et améliorent la qualité de vie. Une étude de Bradt et al, 2014,¹⁰² traite de l'efficacité de la thérapie musicale pour les patients atteints de cancer. Les données qualitatives de cette étude indiquent que la musique améliore la gestion des symptômes, incarne l'espoir de survie et aide à se connecter à un soi antérieur à la maladie. Celle-ci permet au patient d'avoir des effets bénéfiques sur l'anxiété, la douleur, l'humeur, la qualité de vie et les réponses physiologiques.¹⁰

Traitements pharmacologiques

Des médicaments tels que les antidépresseurs, les anxiolytiques et, occasionnellement, les médicaments antipsychotiques peuvent être utilisés pour gérer efficacement les symptômes du trouble de stress post-traumatique. Ces médicaments sont utilisés en fonction des besoins spécifiques du patient, en tenant compte de tout autre trouble psychiatrique concomitant.

III.3.2.2 Le rôle des professionnels de santé et paramédical

La prise en charge de la leucémie nécessite une approche multidisciplinaire, impliquant divers professionnels de santé et paramédicaux, chacun jouant un rôle crucial dans le bien-être global des patients. Voici une exploration approfondie du rôle de ces acteurs clés :

Médecins et hématologues

Les médecins et hématologues jouent un rôle crucial dans la prise en charge de la maladie, allant bien au-delà du diagnostic pour inclure la planification, la mise en œuvre et le suivi des traitements. Une surveillance continue est essentielle pour ajuster le traitement en fonction de l'évolution de la maladie et de la réponse du patient, optimisant ainsi l'efficacité du traitement

tout en minimisant les effets indésirables. La communication transparente avec le patient est fondamentale, renforçant la confiance, améliorant l'adhésion au traitement et favorisant une meilleure qualité de vie. L'expertise diagnostique des médecins, leur capacité à personnaliser le traitement et leur suivi attentif sont indispensables pour offrir aux patients les meilleures chances de rémission et de récupération.

Au-delà des traitements, les médecins et hématologues sont des points d'ancrage pour les patients, souvent confrontés à un stress intense à la suite du diagnostic de la maladie. Ces professionnels fournissent non seulement des éclaircissements sur la maladie et le traitement, mais également un soutien émotionnel.^{87,103} Les médecins peuvent également faire appel à d'autres professionnels tels que des psychothérapeutes ou autres afin de soulager la charge mentale du patient. Le patient ne doit pas hésiter à faire part aux médecins de toutes ses craintes afin que des solutions puissent lui être apportées rapidement.

Infirmiers hospitaliers

Les infirmiers hospitaliers sont indispensables dans la phase de traitement hospitalière, offrant une surveillance constante, une gestion des traitements et un soutien au patient. Ils administrent les traitements comme la chimiothérapie, observent les réactions des patients et gèrent les symptômes, incluant la douleur et la prévention des infections. Leur rôle éducatif assure la compréhension et la gestion autonome de la maladie par le patient et sa famille. Le soutien émotionnel qu'ils fournissent est vital, répondant aux besoins psychologiques. Ils jouent également un rôle de liaison essentiel dans l'équipe de soins de santé, assurant la coordination et la communication entre les professionnels de santé. Par leur présence constante et leur écoute attentive, ils apportent réconfort et compréhension, permettant aux patients de se sentir moins seuls face à la maladie et plus forts face aux traitements. Ils sont souvent les premiers à reconnaître les signes de détresse psychologique et à mettre en œuvre des interventions de soutien immédiat ou à orienter vers des spécialistes en psychologie si nécessaire.⁹⁷

Infirmiers libéraux :

Les infirmiers libéraux sont essentiels dans le traitement à domicile des patients souffrant où ils administrent des traitements, effectuent des suivis réguliers et éduquent les patients sur la gestion de la maladie. Ils surveillent l'état de santé pour détecter et gérer rapidement les complications ou les effets indésirables, tout en apportant un soutien psychologique dans l'environnement familial du patient. De plus, ils jouent un rôle de coordination avec l'équipe médicale pour maintenir la continuité des soins et éviter des hospitalisations imprévues, consolidant ainsi la qualité et la stabilité des soins au sein du domicile du patient.

Nutritionnistes :

Les nutritionnistes adressent un aspect souvent sous-estimé du stress psychologique lié à la leucémie : les troubles alimentaires. Une nutrition adéquate peut jouer un rôle majeur dans la gestion du stress. En établissant un plan nutritionnel personnalisé, ils contribuent à diminuer l'anxiété liée à l'alimentation et à améliorer le bien-être global du patient.

Physiothérapeutes :

Les physiothérapeutes sont essentiels dans l'évaluation et l'amélioration de la fonction physique, développent des programmes d'exercices sur mesure et gèrent la fatigue et la faiblesse. Ils jouent un rôle dans la réadaptation post-traitement, la gestion de la douleur et l'éducation des patients à des activités sûres. Travaillant en symbiose avec l'équipe soignante, ils favorisent la récupération et la qualité de vie, aidant les patients à rester actifs et à gérer les conséquences physiques de leur maladie et de leur traitement. En mettant l'accent sur la réadaptation et l'amélioration de la mobilité, ils offrent aux patients les moyens de reprendre confiance en leurs capacités corporelles, ce qui est un facteur clé dans la gestion du stress. L'activité physique habituelle peut aider à gérer les effets cardiovasculaires, métaboliques et psychologiques couramment observés chez les patients atteints de LAL.^{62,101}

Travailleurs sociaux :

Les travailleurs sociaux permettent d'évaluer les besoins sociaux-économiques, émotionnels et facilitent l'accès aux ressources. Ils offrent un soutien émotionnel, aident à comprendre les droits des patients et coordonnent les soins post-hospitaliers. En outre, ils assistent dans la gestion des coûts des traitements et l'accès aux services de soutien, tout en s'attaquant aux problèmes tels que l'isolement et les barrières linguistiques. Leur intégration dans l'équipe de soins garantit une prise en charge globale des aspects sociaux et économiques affectant la qualité de vie des patients.

Pharmaciens :

Le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel et souvent sous-estimé dans l'accompagnement des patients atteints de leucémie. Au-delà de la dispensation des médicaments, il est souvent le premier professionnel de santé accessible pour répondre aux interrogations et inquiétudes quotidiennes, en particulier autour de la gestion du stress psychologique lié à la maladie et à son traitement.

Conseils associés et effets indésirables : le pharmacien conseille les patients sur la bonne utilisation des médicaments, y compris la gestion des effets secondaires qui peuvent être source d'anxiété et de stress. Il aide à mettre en place des stratégies pour atténuer ces effets, comme l'ajustement des horaires de prise de médicaments ou la recommandation de produits complémentaires pour pallier les carences nutritionnelles induites par les traitements. Le pharmacien peut également conseiller le patient sur l'utilisation des compléments protéinés, cosmétologiques (crème solaire à utiliser dans le cadre des chimios avec des SPF 50, crèmes cicatrisantes pour les chirurgies telles que la pose du port-à-cath[®]).

Entretiens pharmaceutiques en oncologie : Les entretiens pharmaceutiques sont des moments privilégiés durant lesquels le pharmacien évalue l'observance du traitement, discute des problématiques rencontrées et propose un soutien adapté. Ces entretiens peuvent avoir un impact direct sur la gestion du stress en renforçant le contrôle du patient sur sa maladie, en offrant de l'écoute et du soutien, et en optimisant l'efficacité du traitement.

Vente de perruques et matériel médical : La perte de cheveux due à la chimiothérapie peut être un événement traumatisant. Les pharmacies équipées proposent des perruques et des prothèses capillaires adaptées, contribuant au bien-être psychologique des patients en leur permettant de retrouver une image corporelle positive. De plus, le pharmacien fournit le matériel médical nécessaire à la gestion quotidienne de la maladie à domicile, ce qui peut réduire le stress lié à l'organisation des soins.

Aide avec le matériel médical et mise en place au domicile : Le pharmacien intervient dans le conseil et la fourniture de matériel médical spécifique à la pathologie, comme les pompes à perfusion pour la chimiothérapie à domicile, des lits médicalisés, fauteuils roulants, etc, et assiste dans leur mise en place, simplifiant ainsi la vie quotidienne des patients et de leurs aidants.

Soutien à la mise en place d'associations : Le pharmacien peut guider les patients vers des associations de soutien aux patients atteints de cancer, où ils peuvent trouver une aide complémentaire, que ce soit pour des questions financières, psychologiques ou pour l'achat de matériel médical spécialisé.

Dans le cadre de l'oncologie, le pharmacien d'officine devient ainsi un acteur de santé publique apportant un soutien précieux dans la gestion du stress engendré par l'organisation liée à la maladie.

III.3.2.3 Les associations

Les associations jouent un rôle clé dans le parcours de soin du patient, en offrant soutien et services aux patients ainsi qu'à leurs familles. Voici quelques-unes d'entre elles :

La ligue contre le cancer : Elle permet l'accompagnement des personnes malades et de leurs proches en octroyant des aides financières aux patients les plus démunis. Pour obtenir cette aide, il est nécessaire de constituer un dossier *via* un travailleur social de l'hôpital ou d'autres institutions sociales. Une commission sociale se réunit mensuellement pour évaluer ces demandes et, une fois approuvées, les aides sont octroyées rapidement. Les types et montants des aides varient en fonction des besoins spécifiques de chaque patient.¹⁰⁵

La Fédération Leucémie Espoir et l'association Cent pour Sang la Vie : Elles proposent un soutien aux familles et aux malades sous différentes formes, notamment une aide financière directe. Cette aide peut couvrir divers besoins tels que compenser la perte de revenus, financer la garde d'enfants, ou aménager le domicile après une greffe. Cette assistance est mise en place grâce à un réseau d'antennes régionales et peut être sollicitée via les services sociaux des hôpitaux. Elles proposent également des soins de support pour améliorer le bien-être des patients, incluant des thérapies complémentaires comme la réflexologie et l'aromathérapie, des activités de loisir comme l'art-thérapie, et des appartements de convalescence gratuits pour les malades et leurs familles.^{106,107}

L'Association Laurette Fugain : Elle s'implique également dans l'accompagnement des patients et leurs familles en offrant un support global qui va au-delà de l'aide financière. Bien qu'elle se concentre sur la mobilisation autour des dons de vie et le soutien à la recherche, elle participe aussi à des projets visant à améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.¹⁰⁸

Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir (ELLyE) : Créé en 2006, ELLyE informe, soutient et accompagne les personnes touchées par une leucémie ou un lymphome. Cette association favorise les échanges entre patients et encourage la recherche et la formation.¹⁰⁹

Club Cycliste Contre la Leucémie. Eurovero : Engagé dans la lutte contre les maladies rares, ce club organise des activités et des événements pour soutenir les personnes atteintes de leucémie et financer la recherche.¹¹⁰

Action Leucémies : Elle offre un soutien à ceux affectés par la leucémie, améliorant leur quotidien, en particulier à l'hôpital, et peut offrir un soutien financier exceptionnel en cas de besoin.¹¹¹

Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) : Cette fondation française soutient la recherche sur toutes les formes de leucémies et offre des informations sur les facteurs de risque, les symptômes, les diagnostics et les traitements actuels des leucémies. Elle est également impliquée dans la promotion de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment l'immunothérapie.¹¹²

Conclusion

En conclusion, cette thèse a exploré de manière exhaustive les dimensions cliniques, thérapeutiques, et psychosociales associées à la LAL-T. Il est à noter que, bien que cette recherche ait approfondi l'intégration psychosociale, les aspects psychologiques auraient bénéficié de davantage de références pour étayer les arguments présentés. La littérature existante manque probablement d'études approfondies sur ce sujet, une lacune qui ouvre de nouvelles avenues pour la recherche future. Ce travail a mis en évidence l'importance d'un diagnostic précis et rapide, soulignant l'évolution des techniques et leur rôle dans l'amélioration des stratégies de prise en charge de cette pathologie complexe.

Les avancées dans les techniques d'immunophénotypage et de génétique, permettant une caractérisation détaillée des sous-types de LAL-T, ont été particulièrement mises en lumière. Ces méthodes de diagnostic avancé sont cruciales pour une stratification précise des patients et l'adaptation des protocoles thérapeutiques à leur profil spécifique. Elles ouvrent la voie à des traitements personnalisés, en augmentant les chances de succès thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables potentiellement dévastateurs.

Sur le plan thérapeutique, l'incorporation de nouvelles molécules ciblées et les approches immunothérapeutiques représentent une révolution dans le traitement de la LAL-T. Le protocole GRAALL-2014, avec son approche intégrée incluant ces nouvelles thérapies, a démontré des améliorations significatives en termes de rémission et de survie des patients. Cette évolution des traitements met en lumière la nécessité d'une adaptation continue des pratiques cliniques aux innovations scientifiques.

Cependant, au-delà des progrès médicaux et technologiques, cette thèse a également souligné l'importance capitale de l'accompagnement psychosocial des patients. La maladie et ses traitements ont un impact profond non seulement sur la santé physique mais aussi sur le bien-être émotionnel et social des patients et de leurs familles. L'intégration des soins psychosociaux dans les protocoles de traitement est donc essentielle pour adresser les nombreux défis que les patients doivent affronter au-delà de la maladie elle-même. Les interventions ciblées sur les aspects nutritionnels, économiques, et le soutien psychologique sont fondamentales pour améliorer la qualité de vie des patients.

Cette recherche approfondie a non seulement enrichi notre compréhension des LAL-T mais a également posé les bases pour de futures investigations. Elle appelle à une réflexion continue sur l'amélioration des stratégies de diagnostic et de traitement, et surtout sur l'humanisation des soins en oncologie.

Problématiques pour la recherche future :

Bien que des progrès considérables aient été réalisés dans le traitement des LAL-T, de nombreuses questions restent sans réponse, notamment en ce qui concerne la résistance au traitement et la récurrence de la maladie. Comment pouvons-nous améliorer la durabilité des rémissions et réduire le taux de récurrences ? Quelles stratégies peuvent être développées pour prédire et prévenir l'émergence de résistances aux traitements actuels ? Enfin, comment les soins psychosociaux peuvent-ils être mieux intégrés dans les plans de traitement pour soutenir de manière plus efficace les patients tout au long de leur lutte contre la leucémie ?

Ces questions guideront les futures recherches et innovations, avec l'espoir d'atteindre un jour la guérison complète et durable pour tous les patients atteints de LAL-T, tout en préservant et en améliorant leur qualité de vie.

Références bibliographiques

- (1) Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- (2) Pui, C.-H. Acute Lymphoblastic Leukemia: Introduction. *Semin. Hematol.* 2009, 46 (1), 1–2. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.09.011>.
- (3) Deschler, B.; Lübbert, M. Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. *Cancer* 2006, 107 (9), 2099–2107. <https://doi.org/10.1002/cncr.22233>.
- (4) Davis, A. S.; Viera, A. J.; Mead, M. D. Leukemia: An Overview for Primary Care. *Am. Fam. Physician* 2014, 89 (9), 731–738.
- (5) Bispo, J. A. B.; Pinheiro, P. S.; Kobetz, E. K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2020, 10 (6), a034819. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034819>.
- (6) Ashkan Emadi , Jennie York Law , Leucémie aiguë lymphoblastique - Hématologie et oncologie, oct. 2023. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-aigu%C3%AB-lymphoblastique>
- (7) Inaba, H.; Pui, C.-H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Med.* 2021, 10 (9), 1926. <https://doi.org/10.3390/jcm10091926>.
- (8) Lustosa De Sousa, D. W.; De Almeida Ferreira, F. V.; Cavalcante Félix, F. H.; De Oliveira Lopes, M. V. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Prognostic Factors and Analysis of Survival. *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.* 2015, 37 (4), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.009>.
- (9) Siegel, D. A.; Henley, S. J.; Li, J.; Pollack, L. A.; Van Dyne, E. A.; White, A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001–2014. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2017, 66 (36), 950–954. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6636a3>.
- (10) Chang, J. H.; Poppe, M. M.; Hua, C.; Marcus, K. J.; Esiashvili, N. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2021, 68 (S2), e28371. <https://doi.org/10.1002/pbc.28371>.
- (11) Smith, C. Hematopoietic Stem Cells and Hematopoiesis. *Cancer Control* 2003, 10 (1), 9–16. <https://doi.org/10.1177/107327480301000103>.
- (12) Rieger, M. A.; Schroeder, T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012, 4 (12), a008250–a008250. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008250>.
- (13) Kim, M. J.; Valderrábano, R. J.; Wu, J. Y. Osteoblast Lineage Support of Hematopoiesis in Health and Disease. *J. Bone Miner. Res.* 2022, 37 (10), 1823–1842. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4678>.
- (14) Rasheed, A. Niche Regulation of Hematopoiesis: The Environment Is “Micro,” but the Influence Is Large. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022, 42 (6), 691–699. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316235>.

- (15) Doulatov, S.; Notta, F.; Laurenti, E.; Dick, J. E. Hematopoiesis: A Human Perspective. *Cell Stem Cell* 2012, 10 (2), 120–136. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.01.006>.
- (16) Wu, Q.; Zhang, J.; Lucas, D. Anatomy of Hematopoiesis and Local Microenvironments in the Bone Marrow. Where To? *Front. Immunol.* 2021, 12, 768439. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.768439>.
- (17) Kumar, B. V.; Connors, T. J.; Farber, D. L. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity* 2018, 48 (2), 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>.
- (18) Jaiswal, S.; Ebert, B. L. Clonal Hematopoiesis in Human Aging and Disease. *Science* 2019, 366 (6465), eaan4673. <https://doi.org/10.1126/science.aan4673>.
- (19) Asada, S.; Kitamura, T. Clonal Hematopoiesis and Associated Diseases: A Review of Recent Findings. *Cancer Sci.* 2021, 112 (10), 3962–3971. <https://doi.org/10.1111/cas.15094>.
- (20) Kaner, J.; Desai, P.; Mencia-Trinchant, N.; Guzman, M. L.; Roboz, G. J.; Hassane, D. C. Clonal Hematopoiesis and Premalignant Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2020, 10 (4), a035675. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035675>.
- (21) Von Beck, K.; Von Beck, T.; Ferrell, P. B.; Bick, A. G.; Kishtagari, A. Lymphoid Clonal Hematopoiesis: Implications for Malignancy, Immunity, and Treatment. *Blood Cancer J.* 2023, 13 (1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00773-8>.
- (22) Shiraz, P.; Jehangir, W.; Agrawal, V. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia—Current Concepts in Molecular Biology and Management. *Biomedicines* 2021, 9 (11), 1621. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111621>.
- (23) Bhojwani, D.; Yang, J. J.; Pui, C.-H. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015, 62 (1), 47–60. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>.
- (24) Fujita, T. C.; Sousa-Pereira, N.; Amarante, M. K.; Watanabe, M. A. E. Acute Lymphoid Leukemia Etiopathogenesis. *Mol. Biol. Rep.* 2021, 48 (1), 817–822. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06073-3>.
- (25) Azevedo, V. F.; Buiar, P. G. Risk Factors and Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis*. *An. Bras. Dermatol.* 2013, 88 (2), 233–236. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962013000200008>.
- (26) Tebbi, C. K. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers* 2021, 13 (9), 2256. <https://doi.org/10.3390/cancers13092256>.
- (27) Hu, R.; Wu, Y.; Jiang, X.; Zhang, W.; Xu, L. Clinical Symptoms and Chemotherapy Completion in Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia: A Retrospective Comparison Study with a Younger Cohort. *BMC Cancer* 2011, 11 (1), 224. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-224>.
- (28) Abdul, G. Acute Leukemia Clinical Presentation. In *Leukemia*; Guenova, M., Ed.; InTech, 2013. <https://doi.org/10.5772/53531>.
- (29) Wagner, G.; Fenchel, K.; Back, W.; Schulz, A.; Sachse, M. M. Leukemia Cutis – Epidemiology, Clinical Presentation, and Differential Diagnoses. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2012, 10 (1), 27–36. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x>.

- (30) Martínez-Leboráns, L.; Victoria-Martínez, A. M.; Torregrosa-Calatayud, J. L.; Alegre de Miquel, V. Leukemia Cutis: A Report of 17 Cases and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2016, 107 (9), e65–e69. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.02.015>.
- (31) Chiaretti, S.; Zini, G.; Bassan, R. DIAGNOSIS AND SUBCLASSIFICATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014, 6 (1), e2014073. <https://doi.org/10.4084/mjihid.2014.073>.
- (32) DiGiuseppe, J. A.; Wood, B. L. Applications of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis and Posttreatment Monitoring of B and T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2019, 96 (4), 256–265. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21833>.
- (33) Olsen, R. J.; Chang, C.-C.; Herrick, J. L.; Zu, Y.; Ehsan, A. Acute Leukemia Immunohistochemistry: A Systematic Diagnostic Approach. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, 132 (3), 462–475. <https://doi.org/10.5858/2008-132-462-ALIASD>.
- (34) Terwilliger, T.; Abdul-Hay, M. Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Review and 2017 Update. *Blood Cancer J.* 2017, 7 (6), e577–e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>.
- (35) Teachey, D. T.; Pui, C.-H. Comparative Features and Outcomes between Paediatric T-Cell and B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet Oncol.* 2019, 20 (3), e142–e154. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30031-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30031-2).
- (36) Teachey, D. T.; Hunger, S. P. Predicting Relapse Risk in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2013, 162 (5), 606–620. <https://doi.org/10.1111/bjh.12442>.
- (37) Faderl, S.; O'Brien, S.; Pui, C.; Stock, W.; Wetzler, M.; Hoelzer, D.; Kantarjian, H. M. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies. *Cancer* 2010, 116 (5), 1165–1176. <https://doi.org/10.1002/cncr.24862>.
- (38) Carroll, W. L.; Bhojwani, D.; Min, D.-J.; Raetz, E.; Relling, M.; Davies, S.; Downing, J. R.; Willman, C. L.; Reed, J. C. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. 2003.
- (39) Hunger, S. P.; Mullighan, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373 (16), 1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.
- (40) Leukemia: The Basics. *Am. Fam. Physician* 2014, 89 (9)
- (41) Cooper, S. L.; Brown, P. A. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015, 62 (1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>.
- (42) Radadiya, A.; Zhu, W.; Coricello, A.; Alcaro, S.; Richards, N. G. J. Improving the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biochemistry* 2020, 59 (35), 3193–3200. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00354>.
- (43) Heikamp, E. B.; Pui, C.-H. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Pediatr.* 2018, 203, 14–24.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.039>.
- (44) Pieters, R.; Carroll, W. L. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2008, 55 (1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.11.002>.

- (45) DeAngelo, D. J.; Jabbour, E.; Advani, A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2020, No. 40, 330–342. https://doi.org/10.1200/EDBK_280175.
- (46) Chergui, A.; Reagan, J. L. Immunotherapy in Acute Leukemias: Past Success Paves the Way for Future Progress. *Cancers* 2023, 15 (16), 4137. <https://doi.org/10.3390/cancers15164137>.
- (47) Bhojwani, D.; Howard, S. C.; Pui, C.-H. High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009, 9, S222–S230. <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.s.016>.
- (48) Jabbour, E.; O'Brien, S.; Konopleva, M.; Kantarjian, H. New Insights into the Pathophysiology and Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2015, 121 (15), 2517–2528. <https://doi.org/10.1002/cncr.29383>.
- (49) Litzow, M. R. Antigen-Based Immunotherapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: The Emerging Role of Blinatumomab. *ImmunoTargets Ther.* 2014, 3, 79–89. <https://doi.org/10.2147/ITT.S37292>.
- (50) Jabbour, E.; O'Brien, S.; Ravandi, F.; Kantarjian, H. Monoclonal Antibodies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2015, 125 (26), 4010–4016. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-596403>.
- (51) Kantarjian, H.; Stein, A.; Gökbüget, N.; Fielding, A. K.; Schuh, A. C.; Ribera, J.-M.; Wei, A.; Dombret, H.; Foà, R.; Bassan, R.; Arslan, Ö.; Sanz, M. A.; Bergeron, J.; Demirkan, F.; Lech-Maranda, E.; Rambaldi, A.; Thomas, X.; Horst, H.-A.; Brüggemann, M.; Klapper, W.; Wood, B. L.; Fleishman, A.; Nagorsen, D.; Holland, C.; Zimmerman, Z.; Topp, M. S. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376 (9), 836–847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
- (52) Susana C Raimondi. Leucémie lymphoblastique aiguë de la lignée T (LAL-T) Atlas Genet Cytogenet Oncol Hématol. 2007-05-01. Version en ligne : [http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1374/t-lineage-acute-lymphoblast-leukemia-\(t-all\)](http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1374/t-lineage-acute-lymphoblast-leukemia-(t-all))
- (53) Inaba, H.; Mullighan, C. G. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* 2020, 105 (11), 2524–2539. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>.
- (54) Raetz, E. A.; Teachey, D. T. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2016, 2016 (1), 580–588.
- (55) Kantarjian, H. M.; DeAngelo, D. J.; Stelljes, M.; Martinelli, G.; Liedtke, M.; Stock, W.; Gökbüget, N.; O'Brien, S.; Wang, K.; Wang, T.; Paccagnella, M. L.; Sleight, B.; Vandendries, E.; Advani, A. S. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375 (8), 740–753. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277>.
- (56) Lato, M. W.; Przystucha, A.; Grosman, S.; Zawitkowska, J.; Lejman, M. The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22 (9), 4502. <https://doi.org/10.3390/ijms22094502>.
- (57) Bene, Marie, G Castoldi, W Knapp, Wolf-Dieter Ludwig, Estela Matutes, Alberto Orfao, et M Veer. « Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) ». *Leukemia : official*

journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K 9 (1 novembre 1995): 1783-86.

- (58) Michael Koenigsmann, Katharina Koehler, Andreas Regner, Astrid Franke, Jörg Frommer, Facing mortality: A qualitative in-depth interview study on illness perception, lay theories and coping strategies of adult patients with acute leukemia 1 week after diagnosis, *Leukemia Research*, Volume 30, Issue 9, 2006, Pages 1127-1134, doi : <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2005.12.016>.
- (59) Girardi T, Vicente C, Cools J, De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood*. 2017 Mar 2;129(9):1113-1123. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-706465>.
- (60) Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica* 2022;107(12):2783-2793; <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280638>.
- (61) Hôpital Universitaire de Genève. (n.d.). Protocole GRAALL-2014. Mai 2016. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/unite_de_recherche/Resumes/grall_2014.pdf
- (62) Coombs A, Schilperoort H, Sargent B. The effect of exercise and motor interventions on physical activity and motor outcomes during and after medical intervention for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Aug;152:103004. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103004. Epub 2020 May 27.
- (63) Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol*. 2020 Jun 5;13(1):70. doi: 10.1186/s13045-020-00905-2.
- (64) Abaza Y, M Kantarjian H, Faderl S, Jabbour E, Jain N, Thomas D, Kadia T, Borthakur G, D Khoury J, Burger J, Wierda W, O'Brien S, Konopleva M, Ferrajoli A, Kebriaei P, Dabaja B, Kornblau S, Alvarado Y, Daver N, Pemmaraju N, Bose P, Thompson P, Al Azzawi H, Kelly M, Garris R, Jain P, Garcia-Manero G, Cortes J, Ravandi F. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol*. 2018 Jan;93(1):91-99. doi: 10.1002/ajh.24947.
- (65) Valentina Cordo', Jordy CG van der Zwet , Kirsten Canté-Barrett , Rob Pieters , Jules PP Meijerink ; Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T : une feuille de route vers des thérapies ciblées. *Découverte du cancer du sang* 1er janvier 2021 ; 2 (1) : 19-31. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>
- (66) Aminuddin F, Bahari MS, Zainuddin NA, Mohd Hanafiah AN, Mohd Hassan NZA. The Direct and Indirect Costs of Cancer among the Lower-Income Group: Estimates from a Pilot and Feasibility Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Feb 1;24(2):489-496. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.2.489
- (67) Gabriela Dieguez, Christine Ferro, David Rotter, The cost burden of blood cancer care, October 2018. Lien internet : <https://www.ils.org/sites/default/files/Milliman%20study%20cost%20burden%20of%20blood%20cancer%20care.pdf>

- (68) Grignon, M., Midy F. La notion de coût en économie de la santé. *Journal d'économie médicale* 2001. <https://www.fichier-pdf.fr/2014/05/11/couts-en-economie-de-la-sante/>
- (69) Ren Y, Li X, Direct and indirect costs of families with a child with acute lymphoblastic leukaemia in an academic hospital in China: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2019;9:e030511. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030511
- (70) Rapport sur les coûts de prise en charge à l'hôpital en médecine, chirurgie et obstétrique 2012, publié par l'Etude Nationale de Coûts (ENC) de France. Lien internet : https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2563/rapport_couts_de_prise_e_n_charge_2012.pdf
- (71) Le remboursement des médicaments, vaccins, perruques et dispositifs médicaux. 2021. L'Assurance Maladie. Lien internet : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux>
- (72) Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
- (73) Ren G, Cai W, Wang L, Huang J, Yi S, Lu L, Wang J. Impact of body mass index at different transplantation stages on postoperative outcomes in patients with hematological malignancies: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Jun;53(6):708-721. doi: 10.1038/s41409-018-0234-1. Epub 2018 May 24. PMID: 29795436.
- (74) Meloni, G., Proia, A., Capria, S., Romano, A., Trapé, G., Trisolini, S., Vignetti, M., & Mandelli, F. (2001). Obesity and autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 28(4), 365-367.
- (75) Sheean P, Rees Parrish C. Nutrition Support of Blood or Marrow Transplant Recipients: How Much Do We Really Know? *NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY, SERIES #26.* 2005. Lien internet : https://www.academia.edu/114522877/Nutrition_Support_of_Blood_or_Marrow_Transplant_Recipients_How_Much_Do_We_Really_Know_NUTRITION_ISSUES_IN_GASTROENTEROLOGY_SERIES_26?uc-sb-sw=43523822
- (76) Fuji S, Cheng J, Yakushijin K, Wanitpongpun C. Nutritional support in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Asian perspective. *Blood Cell Ther.* 2022 Apr 15;5(2):54-60. doi: 10.31547/bct-2021-024. PMID: 36710949; PMCID: PMC9870687.
- (77) Barban JB, Simões BP, Moraes BDGC, Anunciação CRD, Rocha CSD, Pintor DCQ, Guerra DC, Silva DA, Brandão ECM, Kerbauy F, Pires FRO, Moraes GL, Schmidt Filho J, Sicchieri JMF, Barroso KSN, Viana LV, Rocha MHMD, Guimarães MP, Lazzari NLC, Hamerschlak N, Ramos P, Gomes PN, Mendonça PDS, Oliveira RC, Scomarim RC, Chiattoni R, Diez-Garcia RW, Cardenas TC, Miola TM, Costa TCM, Rocha V, Pereira AZ. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Adults. *Einstein (Sao Paulo).* 2020 Feb 7;18:AE4530. doi: 10.31744/einstein_journal/2020AE4530. PMID: 32049129; PMCID: PMC6999189.
- (78) HAS. Dosage de la vitamine C dans le sang. Mai 2018. Lien internet : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/argumentaire_vitamine_c_vd.pdf

- (79) Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le Ministre de la Santé. INNOCUITÉ DES SUPPLÉMENTS DE VITAMINE E. 2006.
- (80) Segon B, Lam L, Chan HY, Andersen S, Brown T, Kenway D, Bauer J. Vitamin requirements during stem cell transplantation: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2022 Dec;30(12):10391-10405. doi: 10.1007/s00520-022-07409-4. Epub 2022 Nov 9.
- (81) Mikkelsen MK, Nielsen DL, Vinther A, Lund CM, Jarden M. Attitudes towards physical activity and exercise in older patients with advanced cancer during oncological treatment - A qualitative interview study. *Eur J Oncol Nurs*. 2019 Aug;41:16-23. doi: 10.1016/j.ejon.2019.04.005. Epub 2019 May 2. PMID: 31358249.
- (82) BMT. Nutrition after transplant. 2023. Lien internet : <https://bmtinonet.org/transplant-article/nutrition-after-transplant>
- (83) Guenounou S, Franciane P. Carnet national de suivi post greffe. IUCT Oncopole Toulouse. Avril 2023
- (84) UCSF Benioff Children's Hospitals. Dietary concerns during a bone marrow transplant. Lien internet : <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/education/dietary-concerns-during-a-bone-marrow-transplant-bmt>
- (85) MMWR. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. October 2000. Lien internet : <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm#tab3>
- (86) Centre de thérapies intégratives et nouvelles technologies (CTINT) [Internet]. [cité 28 avril 2024]. Disponible sur: <https://www.psychologie-integrative.com/therapie-cognitive-et-comportementale-tcc/>
- (87) Constantina Papadopoulou, Bridget Johnston, Markus Themessl-Huber, The experience of acute leukaemia in adult patients: A qualitative thematic synthesis, *European Journal of Oncology Nursing*, Volume 17, Issue 5, 2013, Pages 640-648, ISSN 1462-3889, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.06.009>.
- (88) Alkabani J, Mattit A, AlFawares M, Najati G. The impact of psychological health on acute lymphoblastic leukemia: A case report. September 2023. doi: 10.21203/rs.3.rs-3381947/v1
- (89) Wang C, Yan J, Chen J, Wang Y, Lin YC, Hu R, Wu Y. Factors associated with quality of life of adult patients with acute leukemia and their family caregivers in China: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jan 7;18(1):8. doi: 10.1186/s12955-020-1269-8. PMID: 31910863; PMCID: PMC6947991.
- (90) Smith TB, Workman C, Andrews C, Barton B, Cook M, Layton R, Morrey A, Petersen D, Holt-Lunstad J. Effects of psychosocial support interventions on survival in inpatient and outpatient healthcare settings: A meta-analysis of 106 randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2021 May 18;18(5):e1003595. doi: 10.1371/journal.pmed.1003595. PMID: 34003832; PMCID: PMC8130925.
- (91) Pailler, ME, Johnson, TM, Kuszczak, S. et al. Ajustement à la leucémie aiguë : l'impact du soutien social et de la satisfaction conjugale sur la détresse et la qualité de vie des patients nouvellement diagnostiqués et de leurs soignants. *J Clin Psychol Med Paramètres* 23 , 298-309 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10880-016-9459-6>

- (92) N. Grulke , H. Bailer , B. Hertenstein , H. Kachele , R. Arnold , V. Tschuschke et al. Adaptation et survie chez les patients atteints de leucémie subissant une allogreffe de moelle osseuse – suivi à long terme d'une étude prospective *Journal of Psychosomatic Research* , 59 (2005) , pp. 337 – 346
- (93) Lim, Jw., Zebrack, B. Social networks and quality of life for long-term survivors of leukemia and lymphoma. *Support Care Cancer* 14, 185–192 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0856-x>
- (94) Abdallah M, Kadambi S, Parsi M, Rai M, Mendler JH, Wittink M, Duberstein PR, Tsang M, Klepin HD, Loh KP. Older patients' experiences following initial diagnosis of acute myeloid leukemia: A qualitative study. *J Geriatr Oncol.* 2022 Nov;13(8):1230-1235. doi: 10.1016/j.jgo.2022.08.017. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36064536; PMCID: PMC9982634.
- (95) Vous, W.-Y. ; Ouais, T.-P.; Lee, K.-C.; Ma, W.-F. Une étude préliminaire sur le confort des patients atteints de leucémie séjournant dans une salle d'isolement à pression positive. *Int. J. Environ. Rés. Santé publique* 2020 , 17 , 3655. Doi : <https://doi.org/10.3390/ijerph17103655>
- (96) Brett J , Henshall C , Dawson P , et al. Examiner les niveaux de soutien psychologique disponibles pour les patients atteints d'un cancer hématologique en Angleterre : une étude à méthodes mixtes. *BMJ Ouvert* 2023 ; 13 : e060106. est ce que je: 10.1136/bmjopen-2021-060106
- (97) Tay, Li Hui ; Ong, Andrew Kok Wah ; Lang, Dora Siew Ping .Expériences de patients adultes atteints de cancer recevant des conseils d'infirmières : une revue systématique qualitative. *Base de données JBI des examens systématiques et des rapports de mise en œuvre* 16(10):p 1965-2012, octobre 2018. | DOI : 10.11124/JBISRIR-2017-003606
- (98) Lengacher CA, Gruss LF, Kip KE, Reich RR, Chauca KG, Moscoso MS, Joshi A, Tinsley S, Shani B, Cousin L, Khan CP, Goodman M, Park JY. Mindfulness-based stress reduction for breast cancer survivors (MBSR(BC)): evaluating mediators of psychological and physical outcomes in a large randomized controlled trial. *J Behav Med.* 2021 Oct;44(5):591-604. doi: 10.1007/s10865-021-00214-0. Epub 2021 May 7. PMID: 33963420.
- (99) Field T, Cullen C, Diego M et al. Leukemia immune changes following massage therapy. October 2011. doi : <https://doi.org/10.1054/jbmt.2001.0228>
- (100) Martina Jablotschkin, Lena Binkowski, René Markovits Hoopii, Joachim Weis Benefits and challenges of cancer peer support groups: A systematic review of qualitative studies. 2022. <https://doi.org/10.1111/ecc.13700>
- (101) Zhou Y, Zhu J, Gu Z, Yin X (2016) Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 11(7): e0159966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159966>
- (102) Bradt, J., Potvin, N., Kesslick, A. et al. L'impact de la musicothérapie par rapport à la médecine musicale sur les résultats psychologiques et la douleur chez les patients atteints de cancer : une étude à méthodes mixtes. *Soins de soutien Cancer* 23 , 1261-1271 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2478-7>

- (103) Kristina Holmegaard Nørskov, Dorthe Overgaard, Kirsten Lomborg, Lars Kjeldsen, Mary Jarden, Patients' experiences and social support needs following the diagnosis and initial treatment of acute leukemia - A qualitative study, *European Journal of Oncology Nursing*, Volume 41,2019,Pages 49-55, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.05.005>.
- (104) Jolien De Bie, Julie Quessada, Giulia Tueur, Christine Lefebvre, Isabelle Luquet, Saloua Toujani, Wendy Cucchini, Marina Lafage-Pochitaloff, Lucienne Michaux, Cytogenetics in the management of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH), *Current Research in Translational Medicine*, Volume 71, Issue 4, 2023, 103431, ISSN 2452-3186, <https://doi.org/10.1016/j.retram.2023.103431>.

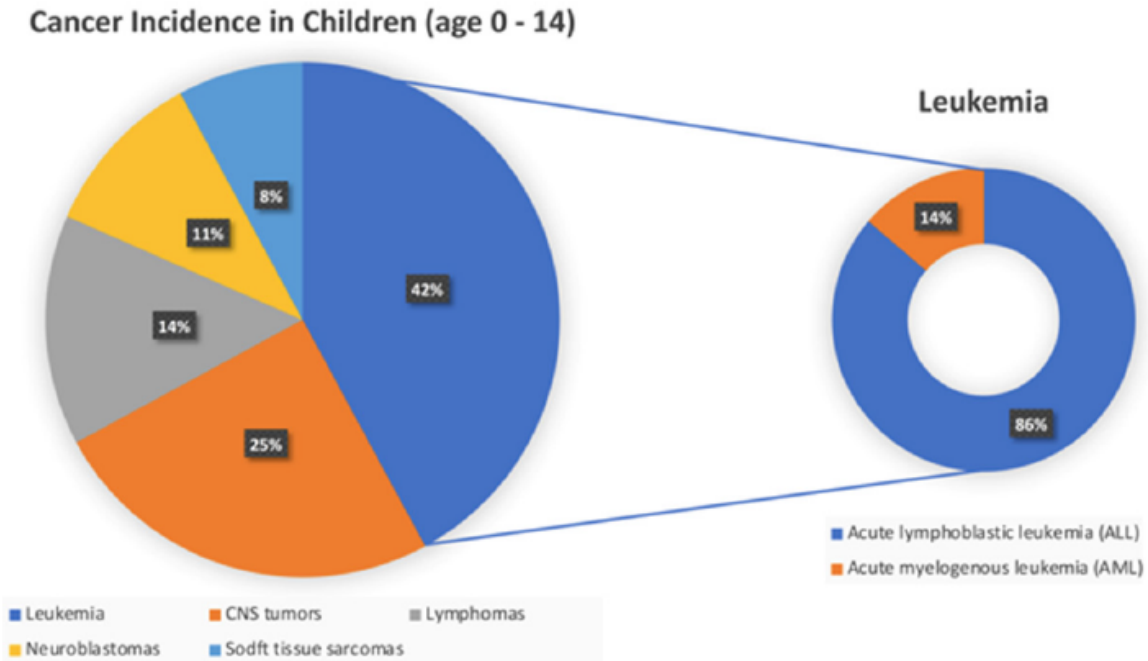
Références Associations :

- (105) La ligue contre le cancer. Lien internet : <https://www.ligue-cancer.net/>
- (106) Fédération Leucémie Espoir. Lien internet : <https://www.leucemie-espoir.org/>
- (107) Cent pour Sang la Vie. Lien internet : <https://www.centpoursanglavie.fr/>
- (108) Laurette Fugain. Lien internet : <https://www.laurettefugain.org/>
- (109) Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir (ELLyE). Lien internet : <https://www.ellye.fr/>
- (110) Club Cycliste Contre la Leucémie. Eurovero. Lien internet : <https://www.eurovero.org/>
- (111) Action Leucémies. Lien internet : <https://www.action-leucemies.org/>
- (112) Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Lien internet : <https://www.frm.org/fr>

Annexes

Annexe 1. Incidence des cancers de l'enfant au Canada entre 2006 et 2013.⁶⁷	97
Annexe 2. Résumé des lésions et mutations génétiques récurrentes dans la LAL-T³¹	98
Annexe 3. Anomalies cytogénétiques dans les LAL-T¹⁰⁴	99
Annexe 4. Le partage des couts suivant les types de services.⁶⁷	100
Annexe 5. Vivre la leucémie : Le cheminement d'une personne pour construire un soi renouvelé.⁸⁷	101
Annexe 6. Questions types dans le cadre d'un interview suite au diagnostic et au traitement d'une LAL-T.¹⁰³	102

Annexe 1. Incidence des cancers de l'enfant au Canada entre 2006 et 2013.⁶⁷



Annexe 2. Résumé des lésions et mutations génétiques récurrentes dans la LAL-T³¹

Translocations	Gène(s) impliqué(s)	Conséquences fonctionnelles	Fréquence		Pertinence clinique
			Les enfants	Adultes	
Translocation de TCR avec divers oncogènes t(1;14) t(10;14) t(5;14)	<i>LMO1, LMO2, TAL1, TLX1, TLX3</i>	Dérégulation de l'hémoïèse, altération de la différenciation	~ 35%		Pas d'impact
t(8;14)(q24;q11)					Présentation semblable à celle d'un lymphome, maladie agressive/résultats médiocres
Del(1)(p32)	<i>SIL-TAL1</i>	Dépréciation de la différenciation	~10%	5-10%	Pas clairement établi
délétion 9p	<i>CDKN2A</i> et <i>CDKN2B</i>	Perte du contrôle de la prolifération cellulaire	20-30%	<1%	Pas d'impact
Réarrangements 11q23	<i>MLL</i> avec différents partenaires	Perturbation de l'expression des gènes HOX et des propriétés d'auto-renouvellement des progéniteurs hémoïétiques	~5%		Résultats médiocres
t(9;9)(q34;q34)	<i>NUP214-ABL</i>	Activation constitutive de l' <i>ABL</i>	6%		Pas d'impact
t(9;14)(q34;q32)	<i>EML1-ABL</i>	Activation constitutive de l' <i>ABL</i>	1%		Pas d'impact
Mutations					
<i>NOTCH1</i> (9q34.3)		Altération de la différenciation et de la prolifération	60-70%	60-70%	Résultat global favorable
<i>FBW7</i> (4q31.3)		Arrêt de la différenciation et auto-renouvellement aberrant activité	~10%	~10-20%	Généralement évaluée en association avec <i>NOTCH1</i>
<i>BCL11B</i> (14q32.2)		Perte du contrôle de la prolifération cellulaire	9%	-	Non défini
<i>JAK1</i> (1p32.3-p31.3)		Indépendance vis-à-vis des cytokines, résistance à l'apoptose induite par la dexaméthasone, signalisation JAK l'activation	2%	7-18%	Résultat défavorable
<i>PTPN2</i> (18p11.3-p11.2)		Régulateur négatif des tyrosines kinases	6%	-	Pas d'impact
<i>IL7R</i> (5p13)		Développement lymphoïde	6%	-	Pas d'impact
<i>PHF6</i> (Xq26.3)		Suppresseur de tumeur putatif	5-16%	18-38%	Pas d'impact
<i>CNOT3</i> (19q13.4)		Suppresseur de tumeur présumé	-	8%	
<i>RPL5</i> (1p22.1)		Déficiência de l'activité ribosomale	8%	-	
<i>RPL10</i> (Xq28)		Déficiência de l'activité ribosomale	8%	-	
<i>NT5C2</i> (10q24.32)		Augmentation de la déphosphorylation des analogues de nucléosides	19 % des cas de rechute de la LAL		Identifié uniquement lors de la rechute
Nouveau sous-groupe					

Annexe 3. Anomalies cytogénétiques dans les LAL-T¹⁰⁴

Cytogenetic abnormality*	Partner gene 1 (chromosome location)	Partner gene 2 (chromosome location)	Overexpression	Frequency and age class	Most frequently associated phenotype and clinical feature	Prognostic impact	Most frequently associated abnormalities	References
del(1)(p32p32)	<i>STIL</i> (1p32)			25-30% (children) 10% (adults)	Mature and late cortical T-ALL	Undetermined		
t(1;14)(p32;q11)	<i>TRA</i> (14q11)	<i>TALI</i> (1p32)	<i>TALI</i>	3%				
t(1;7)(p32;q34)	<i>TRB</i> (7q34)			<1%				
t(7;9)(q34;q32)	<i>TRB</i> (7q34)	<i>TAL2</i> (9q32)	<i>TAL2</i>	1-2%				
t(11;14)(p15;q11)	<i>TRD</i> (14q11)	<i>LMO1</i> (11p15)	<i>LMO1</i>	1-5%	Mature and late cortical T-ALL	Undetermined	<i>PTEN</i> inactivation, 6q14-q16 deletion and <i>MYC</i> translocations <i>LMO</i> overexpression frequently associated with <i>TAL</i> and/or <i>LYL1</i> overexpression	[21,22,26,37,43,45,71,72]
t(11;14)(p13;q11)	<i>TRD</i> (14q11)							
del(11)(p13p13)	-	<i>LMO2</i> (11p13)	<i>LMO2</i>	21% (adults) 13% (children)	Immature			
del(11)(p13p12)	-							
t(7;10)(q34;q24)	<i>TRB</i> (7q34)	<i>TLX1</i> (10q24)	<i>TLX1</i>	20-30% (adults) 5-10% (children)	Cortical T-ALL (CD1a+)	Favorable (unless also <i>ABL1</i> amplification)		
t(10;14)(q24;q11)	<i>TRA</i> (14q11)							
t(5;7)(q35;q21)	<i>CDK6</i> (7q21)							
t(5;14)(q35;q11)	<i>TRD</i> (14q11)	<i>TLX3</i> (5q35)	<i>TLX3</i>	5-9% (adults) 20-25% (children)	Cortical T-ALL (CD1a+)	Undetermined	<i>CDKN2A/CDKN2B</i> deletion, <i>NOTCH1</i> , <i>PHF6</i> , <i>WT1</i> , <i>PTPN2</i> mutations, <i>BCL11B</i> inactivation <i>NUP214::ABL1</i>	[21-23,26,37,43,45,72-74]
t(5;14)(q35;q32)	<i>BCL11B</i> (14q32)							
inv(7)(p15q34)	<i>TRB</i> (7q34)	<i>HOXA</i> (7p15)		3-5%				
t(7;7)(p15;q34)								
del(9)(q34q34)	<i>SET</i> (9q34)	<i>NUP214</i> (9q34)		1-3%				
t(9;9)(q34;q34)								
t(10;11)(p13;q14)	<i>PICALM</i> (11q14)	<i>MLLT10</i> (10p13)	<i>HOXA</i>	5% (children) 10% (adults)	Immature, ETP or near ETP	More likely unfavorable especially if ETP-ALL	<i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> and <i>FLT3</i> mutations	[21,43,45,71,72,75]
t(v;11p15)	variable	<i>NUP98</i> (11p15)		<1%				
t(v;11q23)	variable	<i>KMT2A</i> (11q23)		3% (adults), 10% (children)				
t(1;11)(p36.1;p11)	<i>SPMN2</i> (1p36)							
t(5;11)(q31;p11)	<i>TCF7</i> (5q31)	<i>SPI1</i> (11p11)	<i>SPI1</i>	<5%		Undetermined		[37,48]
t(11;14)(p11;q32)	<i>BCL11B</i> (14q32)							
t(v;9q35.1)	variable	<i>NKX2-5</i> (9q34)		<1% (adults), 5-7% (children)	Cortical T-ALL (CD1a+)	Favorable	<i>CDKN2A/CDKN2B</i> deletion, <i>NOTCH1</i> mutations	[21,23]
t(v;14q13.3)	variable	<i>NKX2-1</i> (14q13)						
t(v;20p11.22)	variable	<i>NKX2-2</i> (20p11)						
t(6;7)(q23;q34)	<i>TRB</i> (7q34)	<i>MYB</i> (6q23)	<i>MYB</i>	<5% (mostly children < 3 years)	Cortical T-ALL, high leukocytosis, CNS involvement	Refractory or late relapses described	<i>NOTCH1</i> and <i>FBXW7</i> mutations, <i>CDKN2A</i> deletion, <i>HOXA</i> , <i>TLX1/3</i> and <i>NKX</i> subgroup	[21,50,52,76,77]
t(7;9)(q34;q34)	<i>TRB</i> (7q34)	<i>NOTCH1</i> (9q34)	<i>NOTCH1</i>	<1%	/	Undetermined	/	[72]
t(7;19)(q34;p13)	<i>TRB</i> (7q34)	<i>LYL1</i> (19p13)	<i>LYL1</i>	<1%	Immature, pro T-ALL	7 Unfavorable	/	[22,23,47,71,72]
t(14;21)(q11;q22)	<i>TRA</i> (14q11)	<i>OLIG2</i> (21q22)	<i>OLIG2</i>	<1%	/	7 unfavorable	/	[55,78]
t(9;12)(p24;p13)	<i>ETV6</i> (12p13)	<i>JAK2</i> (9p24)	<i>JAK2</i>	<1%	/	Undetermined	/	[78,79]
t(v;9q34)	variable	<i>ABL1</i> (9q34)	<i>ABL1</i>	8% (<i>NUP214::ABL1</i> : 6%; <i>BCR::ABL1</i> : <1%)	Sensitive to TKi	Intermediate	<i>NUP214::ABL1</i> as secondary abnormality in <i>TLX1/TLX3</i> subgroups, RAS-pathway mutations	[25,32,35,38]
t(v;8q24)	variable	<i>MYC</i> (8q24)	<i>MYC</i>	6% (children and adults equally)	High leukocytosis and poor response to treatment Cortical/mature T-ALL	Unfavorable	Associated with <i>TAL/LMO</i> subgroups and <i>PTEN</i> inactivation. Can be primary or secondary. Trisomy 6 and 7.	[25,58]
t(v;14q32)	variable	<i>BCL11B</i> (14q32)	<i>BCL11b</i>	1%	ETP-ALL	Undetermined	<i>FLT3</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> and <i>WT1</i> mutations	[21,24,37]
del(17p)	/	/	/	2-3% (adults)	/	Undetermined	/	[80]
del(9p)	/	/	/	50-70% (children and adults equally)	/	No impact	Majority are cryptic deletions (only 10% is visualized with CBA). Typically biallelic loss.	[1,63,66]
del(6q)	/	/	/	10%	/	Undetermined	Higher median white blood cell count. Loss of <i>CASP8AP2</i> correlates with poor early treatment response.	[63,67]
Complex Karyotype (at least 5 abnormalities)	/	/	/	6-8% (adults)	/	Unfavorable	/	[63,80]

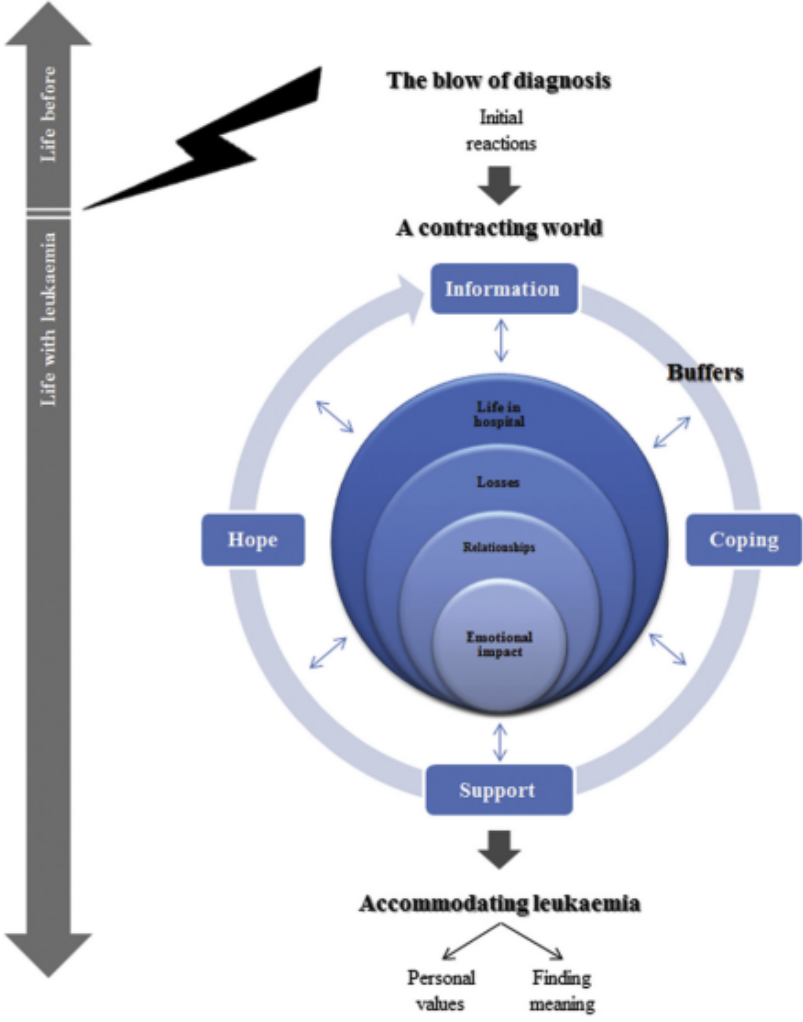
* Cytogenetic aberrations in bold indicate primary events in T-ALL.

Annexe 4. Le partage des couts suivant les types de services.⁶⁷

Appendix A: Service Category Descriptions

<p>Bone Marrow Transplant</p> <p>All costs incurred within 30 days prior to 100 days following an inpatient or outpatient bone marrow transplant procedure.</p>	<p>Radiation Oncology</p> <p>Outpatient facility and professional claims reporting a Revenue code of 0333 or a radiation oncology procedure code.</p>
<p>Anticancer Drug Therapy and Supportive Services</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescription-administered anticancer target drugs: Chemotherapy, immunotherapy, and biologic agents. • Physician-administered anticancer target drugs: Chemotherapy, immunotherapy, and biologic agents. • Professional chemotherapy administration. • Inpatient facility admissions for chemotherapy. • Hematopoietic agents. • Chemotherapy adjuncts. • Antiemetics. 	<p>Inpatient Facility</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute inpatient admissions excluding those billed under chemotherapy MS-DRGs. <ul style="list-style-type: none"> ○ Medical admissions ○ Surgical (cancer and non-cancer-related) admissions ○ Radiation oncology services if administered as part of an inpatient stay ○ Anticancer drug therapy services if administered as part of an inpatient stay not billed under a chemotherapy MS-DRG • Non-acute inpatient admissions <ul style="list-style-type: none"> ○ Inpatient rehabilitation facility (IRF), long-term acute care facility (LTAC), and skilled nursing facility (SNF) stays ○ Radiation oncology services if administered as part of an inpatient stay ○ Anticancer drug therapy services if administered as part of an inpatient stay not billed under a chemotherapy MS-DRG
<p>Outpatient Facility</p> <p>All non-chemotherapy and non-radiation oncology services billed by a hospital outpatient facility or ambulatory surgical center.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Outpatient surgery (cancer and non-cancer-related) • Emergency room visits not resulting in an inpatient admission • Radiology (excluding radiation oncology), laboratory, and pathology services • All other facility fees (operating room [OR], nursing, anesthesia, durable medical equipment, prosthetics, orthotics, and supplies [DMEPOS], etc.) 	<p>Professional Services</p> <p>All non-chemotherapy and radiation oncology-related services billed by medical professionals</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inpatient professional services • Emergency room professional services • Surgical and anesthesia professional services • Observation, urgent care, and office visits • Professional charges related to radiology (excluding radiation oncology), laboratory, and pathology services
<p>Other Services</p> <ul style="list-style-type: none"> • Home Health • Transportation • Other Drugs and Administration • Hospice • Vision • DMEPOS 	

Annexe 5. Vivre la leucémie : Le cheminement d'une personne pour construire un soi renouvelé.⁸⁷



Annexe 6. Questions types dans le cadre d'un interview suite au diagnostic et au traitement d'une LAL-T.¹⁰³

Topic	Research question	Interview question
	Introduction question	How did you find out you were ill?
The initial period after diagnosis	How is the initial period experienced after the diagnosis of acute leukemia? Which physical, psychological or social changes and/or symptoms are experienced during the initial period of treatment of acute leukemia?	What has your experience been of the initial period following your diagnosis, and the beginning of your treatment? Which physical symptoms have you experienced since you received your diagnosis and started treatment? What emotional reactions have you experienced since you received your diagnosis and started treatment? Have you had any symptoms as a result of these emotional reactions? Have you experienced any practical challenges in the initial period following your diagnosis and since you started treatment, and if so, which? What impact has this had on your daily life? Have you experienced any change in your social life? – has there been any change in other's behaviour towards you in a social context?
Coping with the new situation	How do patients with acute leukemia cope with their diagnosis, and intensive chemotherapy treatment?	In what way have you been able to deal with becoming ill? What has helped you to deal with becoming ill? What is the hardest thing for you at the present time?
The need for social support	What kind of social support is needed in the initial period after being diagnosed with acute leukemia?	What kind of support did you need in the initial period after you were diagnosed with acute leukemia? Can you describe what you have done when/if you have needed support during this period? Which daily tasks did you need help with after you started treatment? Were you able to do them yourself or did you receive assistance? Who did you talk to when/if you needed support, and what have they helped you with? Did you ask for help yourself? What do you discuss with healthcare professionals, and what do you feel you cannot talk to them about? What have you missed the most since you became ill?
The need for support from other patients	To what extent is there a need for contact to, and support from, other patients with the same diagnosis? What influence/effect does talking to other patients have?	Have you talked to other patients about your diagnosis during your treatment? <i>If yes</i> , who has taken the initiative? yourself, healthcare professionals or other patients? What areas concerning your illness have you discussed? How often have you talked to other patients about your illness and the course of disease? Have these been planned conversations or spur-of-the moment chats, and how did you get in touch? How has it helped you to talk to other patients? <i>If no</i> , what considerations have stopped you from talking to other patients?

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Intégration Clinique et Psychosociale dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique de Type T : Diagnostic Avancé, Perspectives Thérapeutiques et Accompagnement du Patient

Cette thèse explore la gestion intégrée de la leucémie aiguë lymphoblastique de type T (LAL-T), une forme agressive de cancer du sang. Malgré les avancées dans les méthodes de diagnostic et les options thérapeutiques, comprenant la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées, la prise en charge de la LAL-T reste complexe en raison de la diversité des réponses au traitement et de la difficulté d'adhérence des patients. En plus du traitement médical, cette recherche met en évidence l'importance des stratégies psychosociales, nutritionnelles et économiques. Cela inclut le soutien psychologique pour renforcer la résilience des patients, des interventions nutritionnelles adaptées aux besoins diététiques spécifiques induits par le traitement, ainsi qu'une assistance économique destinée à alléger le fardeau financier des familles. Cette thèse appelle à une collaboration accrue entre les professionnels de santé, les services sociaux et les autorités sanitaires pour optimiser le soutien et améliorer les résultats de santé pour les patients atteints de LAL-T.

Mots-clés : Leucémie aiguë lymphoblastique de type T, Stratégies thérapeutiques, Maladie résiduelle minimale, Soutien psychosocial, Interventions nutritionnelles, Impact économique du traitement, Sensibilisation

Clinical and Psychosocial Integration in T-type Acute Lymphoblastic Leukemia: Advanced Diagnostics, Therapeutic Perspectives, and Patient Support

This thesis examines the integrated management of T-type acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), an aggressive form of blood cancer. Despite advances in diagnostic methods and therapeutic options, including chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapies, the management of T-ALL remains complex due to the diversity of treatment responses and patient adherence challenges. Beyond medical treatment, this research highlights the importance of psychosocial, nutritional, and economic strategies. This includes psychological support to enhance patient resilience, nutritional interventions tailored to specific dietary needs induced by treatment, and economic assistance designed to alleviate the financial burden on families. This thesis calls for increased collaboration among healthcare professionals, social services, and health authorities to optimize support and improve health outcomes for patients with T-ALL.

Keywords : T-type acute lymphoblastic leukemia, Therapeutic strategies, Minimal residual disease, Psychosocial support, Nutritional interventions, Economic impact of treatment, Awareness

