

QUEL ESPOIR POUR LES LLA DE L'ENFANT ?

Bilan du CHR de la Citadelle

S. PANIZZOTO (2), M.F. DRESSE (1), V. SCHMITZ (1), P. FORGET (1), X. KURZ (3), CL. HOYOUX (1)

RÉSUMÉ : Dans cet article, nous relatons l'expérience clinique du secteur universitaire d'Hémo-Oncologie pédiatrique de Liège (CHU Sart Tilman - CHR Citadelle) dans le traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) de l'enfant au cours des 17 dernières années (1985-2002). Les leucémies sont la forme de cancer la plus fréquente chez l'enfant, représentant 30 à 35 % des cas de pathologie maligne en pédiatrie. Elles se répartissent en leucémies aiguës (LA) (95 à 97 %) et leucémies chroniques/syndromes myéloprolifératifs (3 à 5 %). Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LLA) sont, chez l'enfant, beaucoup plus fréquentes (80 à 85 % des LA) que les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).

INTRODUCTION

Les progrès obtenus dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant au cours de ces quarante dernières années, représentent probablement le plus grand succès de la médecine moderne. Actuellement, plus de 3 enfants sur 4 souffrant de LLA guérissent alors que cette maladie était fatale dans les années 50.

Cette histoire thérapeutique a commencé par la découverte de drogues cytotoxiques (vincristine, ...) qui pouvaient, en monothérapie, conduire ces enfants leucémiques à la rémission complète, malheureusement de très courte durée.

Dans les années 60, le taux et la durée de ces rémissions complètes ont été améliorés grâce à des combinaisons thérapeutiques et à l'instauration d'un traitement de maintenance.

C'est au cours des années 70 que la nécessité d'une prophylaxie méningée est apparue; elle a d'abord été réalisée par radiothérapie, puis des options chimiothérapeutiques (méthotrexate à haute dose) ont ensuite été préférées car moins toxiques.

Actuellement, les protocoles thérapeutiques évoluent au sein de groupes internationaux multicentriques.

Les progrès actuels sont le résultat non seulement de nouveaux schémas de chimiothérapie intensive, associés à une grande disponibilité de produits sanguins et à une vigilance particulière concernant le traitement supportif (infection, nutrition,...), mais également à une meilleure connaissance de la maladie. En effet, l'hétérogénéité de la maladie déjà soupçonnée auparavant sur base des variations dans la présentation cli-

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

SUMMARY : We report our experience over the last seventeen years (1985-2002) of the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children at the University of Liege Pediatric Department of Hematology-Oncology (CHU-Sart Tilman and CHR-Citadelle). Seventy seven children are enrolled in our study; the mean follow-up is 6,7 years.

The 5 years over all survival and the disease free survival for the entire group are respectively 83 % and 79 %. Prognostic factors shown in our study are sex, high white blood cells counts at diagnosis and immunophenotypes

KEYWORDS : *Acute Myeloblastic Leukemia - Acute Lymphoblastic Leukemia - Pediatrics - Hemato-Oncology*

nique, dans l'étude morphologique, immunologique et caryotypique des cellules leucémiques, a été confirmée par l'approche moléculaire de la maladie. Ces précisions dans la définition de la leucémie associées à la notion de rapidité de réponse thérapeutique, ont permis de définir des facteurs pronostiques et, par conséquent, des sous-groupes de patients de bon pronostic ou, au contraire, à risque élevé de rechute. Ceci permet donc l'application de protocoles "adaptés" à "l'agressivité" de la leucémie.

Des schémas thérapeutiques intensifiés seront utilisés lorsque des éléments susceptibles d'être associés à une résistance thérapeutique sont mis en évidence et, au contraire, les enfants de "bon pronostic" verront leur schéma "allégé" dans le but de réduire la toxicité sans néanmoins compromettre l'efficacité thérapeutique.

MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 77 enfants (38 garçons et 39 filles), âgés de 6 semaines à 15 ans et 11 mois (âge moyen : 6,1 ans) souffrant de LLA.

Tous les enfants (77) qui se sont présentés dans le service pédiatrique universitaire de Liège (CHU Sart Tilman - CHR Citadelle) avec un nouveau diagnostic de LLA sont inclus dans ce travail; aucun enfant n'a été exclu, ni perdu au follow-up. Le follow-up moyen des enfants est de 6,7 ans.

L'étude porte essentiellement sur la survie sans événement (SSE) de ces 77 enfants, calculée à partir de la date du diagnostic (Dx) jusqu'au jour de la 1^{ère} rechute (R) (survie sans rechute : SSR) ou du décès (DC) éventuel en rémission complète (RC).

(1) Pédiatre, Secteur Hémo-Oncologie pédiatrique de Liège (CHR Citadelle, CHU Sart Tilman)

(2) Assistante en Pédiatrie, CHR Citadelle

(3) Docteur, Laboratoire de Pharmacologie, ULg

MATÉRIEL

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques de ces 77 enfants sont illustrées dans les figures 1, 2, 3 et 4 : 68 % des patients étaient âgés de 2 à 10 ans; le plus jeune a été diagnostiqué à l'âge de 6 semaines.

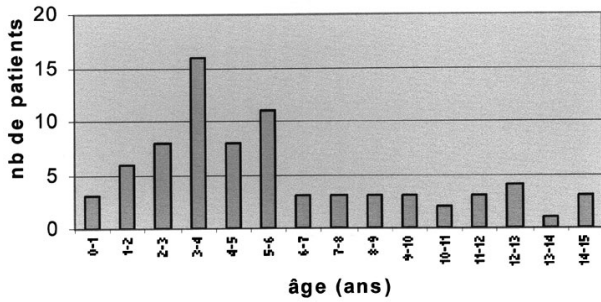
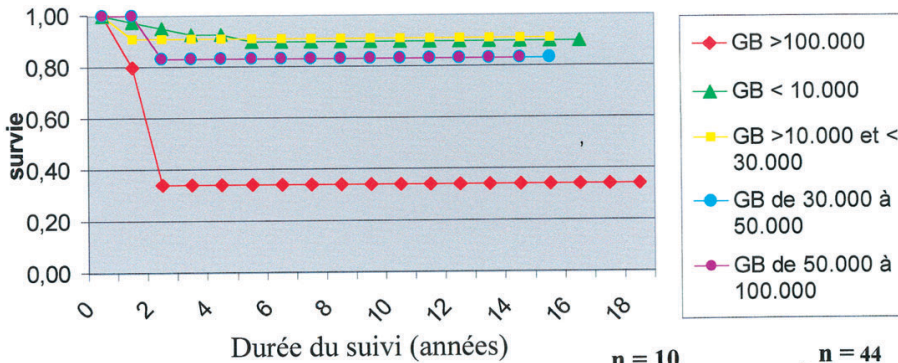


Fig. 1. Age au diagnostic.

La majorité des enfants (58.5 %) présentait moins de 10 000 GB/mm³ (fig. 2) au diagnostic; les extrêmes étant de 800 et de 1 850 000 GB/mm³. Dans le groupe des patients hyperleucocytaires au diagnostic (> 100 000 GB/mm³) on observe une majorité de garçons, une prédominance de LLA T, peu de LLA hyperdiploïdes et jamais de translocation 12-21 (t12-21) (tableau I). Seuls 2 patients présentaient une atteinte du LCR au diagnostic; aucune infiltration testiculaire clinique n'a été mise en évidence à l'admission.

D'un point de vue immunologique (fig.3), nous avons observé une leucémie aiguë indifférenciée (AUL) chez notre plus jeune patiente (6 semaines); 11 leucémies d'immunophénotype T (14,2 %) et 65 leucémies appartenant à la lignée B (84,4 %) dont 60 sont qualifiées de LLA "communes" (calla +). Les LLA T sont rencon-



GB < 100.000 SSR= 85 % (n = 67)
GB > 100.000 SSR= 34 % (n = 10)
 (p < 0,0005)

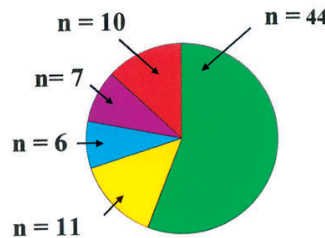
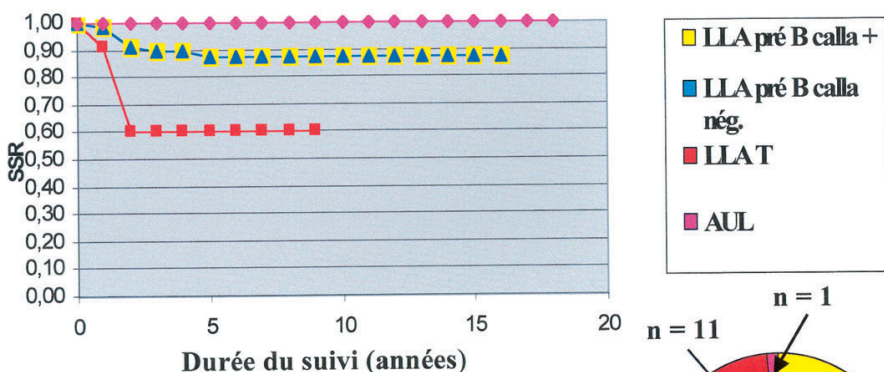


Fig. 2. Survie en fonction du taux de GB au diagnostic.



LLA calla + : SSR= 87 %
LLA T : SSR= 61 %
 (p < 0,005)

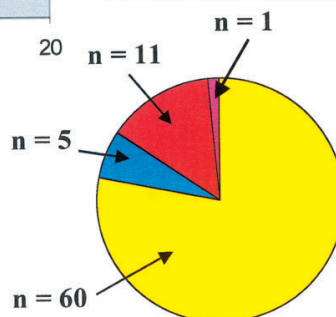


Fig. 3. Survie LLA en fonction de l'immunologie.

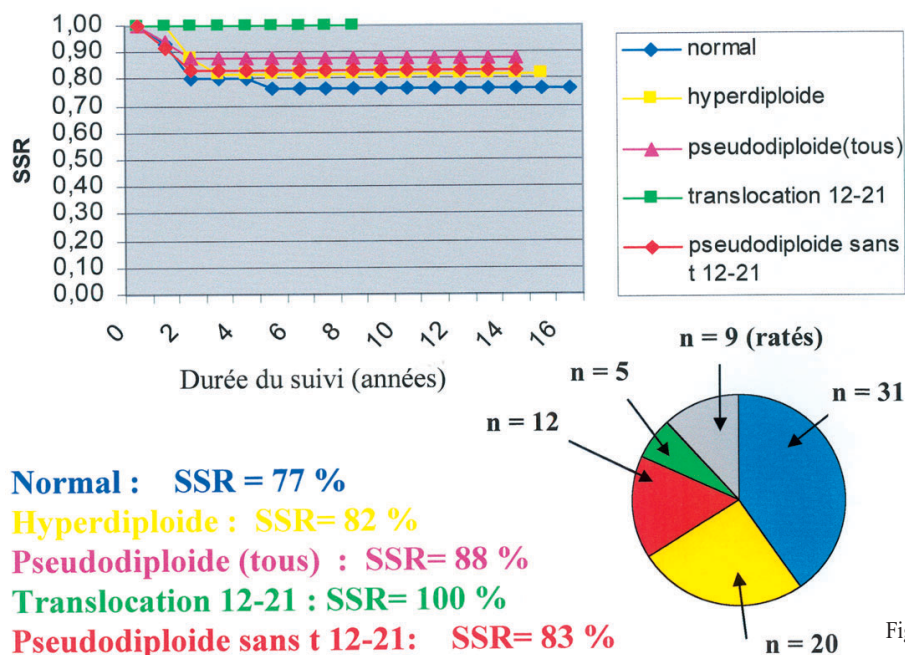


Fig. 4. Survie en fonction de la cytogénétique.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES LLA EN FONCTION DE LA LEUCOCYTOSE AU DIAGNOSTIC.

	GB < 100.000	GB > 100.000
Sexe (G/F)	30/37 (44,7 %)	8/2 (80 %)
Age moyen	5,7	4,8
T/B	6/61 (8,9 %)	5/50 (10 %)
Hyperdiploïdie	19/58 (32,8 %)	1/10 (10 %)
T 12-21	5/58 (8,6 %)	0 (0 %)

trées plus fréquemment chez les garçons, à un âge un peu plus avancé; contrairement aux LLA B, elles se montrent plus souvent hyper-leucocytaires au diagnostic, sont rarement hyperdiploïdes et dans notre série, ne présentent jamais de t₁₂₋₂₁ (tableau II).

Une étude caryotypique des cellules leucémiques a été demandée chez tous les patients. En raison de l'évolution des techniques de laboratoire, le taux de réussite de cet examen a augmenté au fil du temps (64,6 % entre 1985 et 1989; 86,8 % entre 1990 et 1996 et 100 % après 1996). Au total, 68 (88 %) des caryotypes prélevés ont conduit à une analyse interprétable. Les

TABLEAU II. COMPARAISON LLA B ET T.

	LLA B	LLA T
n	65	7,3
Age moyen	5,3 ans	7,3 ans
G/F	31/34 (47,7 %)	7/4 (63,6 %)
GB moy. au Dx	57.878	128.492
GB > 100.000	5/65 (7,7 %)	5/11 (45,4 %)
Hyperdiploïdie	20/57 (38,6 %)	2/11 (18,2 %)
T 12-21	5/65 (7,7 %)	0
Echecs thérapeutiques	9,65 (13,8 %)	4/11 (36,3 %)
Délai rechute	32 mois (12-60 mois)	15 mois (12-20 mois)

techniques de biologie moléculaire sont disponibles dans notre institution depuis 1998 (n = 21).

L'étude de la maladie résiduelle (MR) par la méthode semiquantitative de "finger printing" est instaurée depuis 1999 (protocole 58951 - n = 20).

45,6 % (n = 31) des caryotypes se sont révélés normaux, 29,4 % (n = 20) étaient hyperdiploïdes et 25 % (n = 12) pseudodiploïdes dont 29,4 % (n = 5) présentaient une t₁₂₋₂₁ [fig. 4]. Nous n'avons observé aucun caryotype hyperdiploïde ni aucune t₁₂₋₂₁ chez les enfants âgés de + de 10 ans au diagnostic; aucune t₁₂₋₂₁ n'a été mise en évidence chez les patients présentant = 100 000 GB au diagnostic ou porteur d'une LLA T.

Aucun de nos patients ne présentait de critère cytogénétique de haut risque (t_{9;22} - t_{4;11} - 11q23 ou hypodiploïdie sévère).

TRAITEMENT

Ces 77 enfants ont tous été traités selon les protocoles successifs de l'EORTC (58831/32 de 1985 à 1989 - n = 9; 58881/82 de 1989 à 1999 - n = 48; et 58951 de 1999 à 2002 - n = 20).

Ces schémas thérapeutiques, dérivés du protocole allemand de Riehm, proposent plusieurs bras de traitement stratifiés en fonction du facteur de risque (FR) de la leucémie et sont constitués d'une succession de phases thérapeutiques :

A. Schéma thérapeutique initial

- Une *préphase* de 8 jours - corticoïdes en monothérapie et 1 chimiothérapie intrathécale (ch-IT) - dont l'objectif est de prévenir les com-

plications métaboliques et d'évaluer la sensibilité des cellules leucémiques aux corticoïdes.

- Une *induction* - 4 semaines (vincristine, corticoïdes, anthracycline, asparaginase + 2 ch-IT) - au terme de laquelle une ponction médullaire apprécie le degré de rémission : les études morphologique - immunologique et cytogénétique étant complétées depuis 1999 par une étude de maladie résiduelle (MR) en biologie moléculaire.

- Une *consolidation* - 4 semaines (6 mercaptopurine, aracytine, cyclophosphamide ± asparaginase + 2 ch-IT) - débutant immédiatement après l'induction.

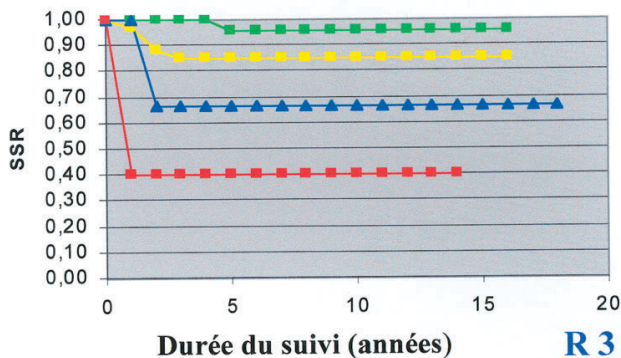
- Une *prophylaxie méningée* - 8 semaines - constituée de 4 cures de méthotrexate haute dose (5 g/m²) avec ch-IT. Seul un enfant a reçu une radiothérapie craniospinale prophylactique, en raison d'une encéphalopathie au méthotrexate.

- Une *réinduction* - 8 semaines - (corticoïdes, anthracycline, vincristine, asparaginase, aracytine, 6-thioguanine + 1 ch-IT).

Ce protocole de polychimiothérapie est *intensifié* chez les patients considérés à risque très élevé de rechutes (RTE) et s'étale sur une période d'environ 9 mois (avec en sus VP16 et vindesine).

B. Le traitement d'entretien

Ce traitement (6-mercaptopurine, méthotrexate ± réinduction de vincristine et corticoïdes + 6 ch-IT) termine ce schéma thérapeutique dont la durée totale est de 2 ans environ.



Risque 1 : SSR= 95 % (n = 22)
Risque 2 : SSR= 85 % (n = 35)
Risque 3 : SSR= 67 % (n = 14)
Risque 4 : SSR= 40 % (n = 5)

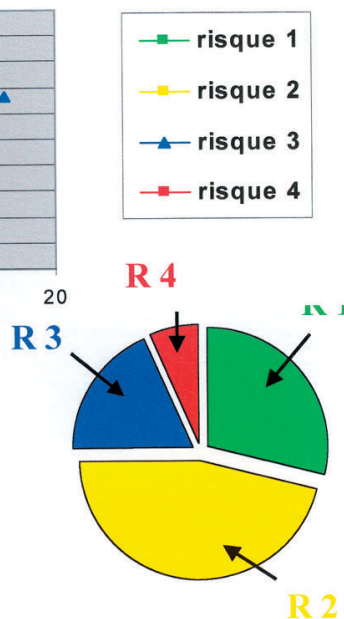


Fig. 5. Survie LLA et groupes de risque.

C. Les greffes de moelle osseuse (GMO)

En première RC, elles ne sont envisagées que dans les LLA de pronostic très sévère [absence de RC après l'induction, immunophénotype indifférencié, anomalies cytogénétiques spécifiques : t 9;22, t 4;11, 11q23 - ou hypodiploïdie sévère (< 40 chromosomes)].

Dans le but de faciliter l'étude comparative des enfants, nous avons "uniformisé" les facteurs de risque de ces 3 protocoles comme décrit tableau 3.

Notre série comprend 22 risque 1 (R₁) = 28 %, 35 risque 2 (R₂) = 46 %, 14 risque 3 (R₃) = 18.5 % et 5 risque 4 (R₄) = 6.6 % [fig. 5].

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES - SSR

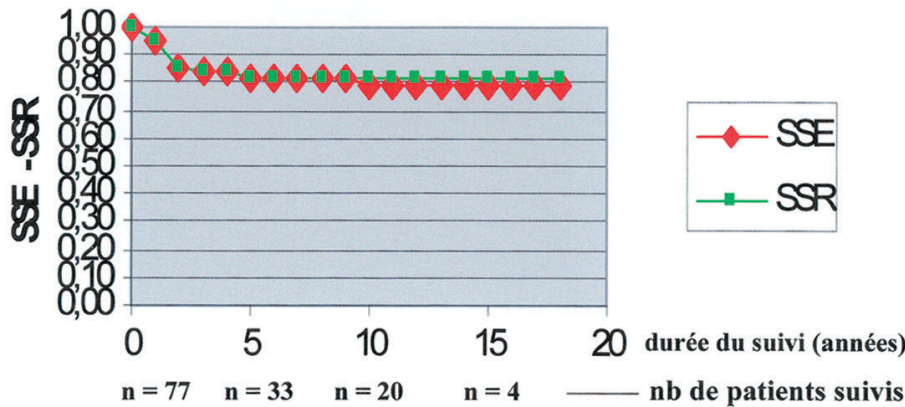
- La *survie sans récidive (SSR)* du groupe total (n = 77) est de 83 % à 15 ans, la *survie sans événement (SSE)* est de 79 % à 15 ans (fig. 6).

Cette différence est liée à l'apparition d'un 2^{ème} cancer (pulmonaire), 9 ans après le diagnostic de LLA (1^{ère} RC) chez une patiente appartenant à une famille suspecte de syndrome de Li Fraumeni.

Aucun décès toxique en 1^{ère} RC n'est survenu dans notre série.

- Tous les patients sauf 1 (98,7 %) ont bien répondu à la *préphase* par corticoïdes; le patient cortico-résistant n'a jamais été mis en RC et est décédé en maladie progressive.

- Le *taux de RC après l'induction* est de 94,8 %. 4 patients réfractaires ont été identifiés : 3 présentaient plus de 25 % de blastes dans la moelle osseuse faite après l'induction, 1 patient



Survie sans récurrence : 83 %
Survie sans événement : 79 %

Fig. 6. Survie du groupe total (n = 77).

- bien qu'en rémission cytologique - présentait une MR à l'échelle moléculaire.

- Dans notre série, la SSR des *filles* (89,3 %) est meilleure que la SSR des *garçons* (74 % - P = 0,06) [fig. 7].

- Nous n'avons pas observé de différence dans la SSR des enfants de *moins de 10 ans* par rapport à celle des *plus de 10 ans* (83 % versus 77 %).

- Un taux de *GB > 100 000* au diagnostic et/ou un *immunophénotype T* constituent des facteurs péjoratifs (fig. 2 et 3) (respectivement p < 0,0005 et p < 0,005).

- D'un point de vue cytogénétique, la *t12-21* constitue dans notre groupe un facteur d'excellent pronostic puisque la SSR est de 100 % (n = 5) (fig.4).

- Les taux de SSR sont parfaitement corrélés au *facteur de risque* (fig. 5), ce qui signifie que malgré l'intensification du protocole thérapeutique, le pronostic des patients à haut risque reste significativement plus péjoratif.

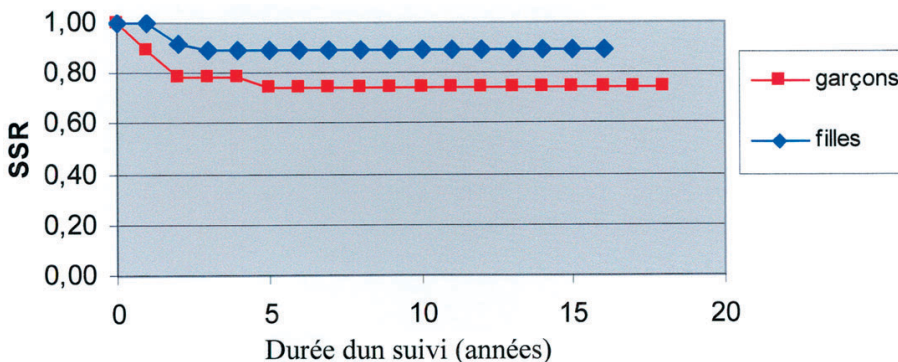
RECHUTES (R) – ÉCHECS THÉRAPEUTIQUES

- 10 enfants (12,9 %) ont *rechuté* : 1 R testiculaire (LLA B), 2 R méningées (1 LLA B et 1 LLA T) et 7 R médullaires ou combinées (5 LLA B et 2 LLA T).

Toutes les rechutes ont été observées *dans les 5 ans après le diagnostic (Dx)*; elles sont plus précoces dans les LLA T (de 12 à 20 mois – en moyenne 15 mois après le Dx) que dans les LLA B (de 12 à 60 mois - en moyenne 32 mois) (tableau II).

- Le *taux d'échecs thérapeutiques* (patients réfractaires et rechutes) est de 16,8 % (13/77); ce taux est plus élevé pour les LLA T (4/11 = 36,4 %) que pour les LLA B (9/65 = 13,8 %) (p = 0,06) (tableau II).

- Connaissant cette évolution péjorative des *LLA T* et devant nos premiers échecs, nous avons décidé, en 1994, de traiter de façon plus intensive les LLA T en leur administrant le protocole réservé aux LLA à RTE sans néanmoins leur proposer de GMO en 1^{ère} RC. Cette nouvelle



Filles : SSR = 89,3 % (n=39)
Garçons : SSR = 74 % (n=38) } (p=0,06)

Fig. 7. Survie en fonction du sexe.

TABLEAU III. GROUPES DE RISQUE

Risque 1	- LLA B avec moins de 10.000 GB au diagnostic - FR < 0,8
Risque 2	- LLA B avec 10.000 à 100.000 GB au diagnostic - FR > 0,8 et < 1,6
Risque 3	- LLA B avec > 100.000 GB au diagnostic - toutes les LLA T - FR > 1,6
Risque 4	- pas de réponse à la préphase (> 1.000 blastes à J8) - pas de RC après l'induction - LLA indifférenciée - présence de t 9;22, t 4;11, 11q23 ou haploïdie sévère

optique thérapeutique (qui constitue en réalité une violation protocolaire puisque les LLA T sont considérées comme des "risques accrus" et non des "risques très élevés") a permis d'améliorer de façon spectaculaire la survie des LLA T [tableau IV].

TABLEAU IV. EVOLUTION DES LLA T EN FONCTION DU TRAITEMENT

	Traitement	
	"Classique"	"intensifié"
n	4	7
RC	1	6

Le recul est suffisant pour juger de l'efficacité de cette nouvelle option thérapeutique puisque tous les échecs des LLA T sont survenus dans les 20 premiers mois du diagnostic, or le délai moyen d'observation des enfants traités après 1994 est de 52 mois (6 à 97 mois).

- L'évolution des patients réfractaires et en rechute est décrite figure 8. Neuf des 10 enfants en rechute sont décédés, 6 après GMO (2 familiales, 3 non apparentées et 1 auto GMO) et 3 après chimiothérapie de rattrapage; 1 enfant est actuellement en traitement. Des 3 patients réfractaires (> 25 % de blastes après induction), 1 a été greffé (donneur = mère) et est actuelle-

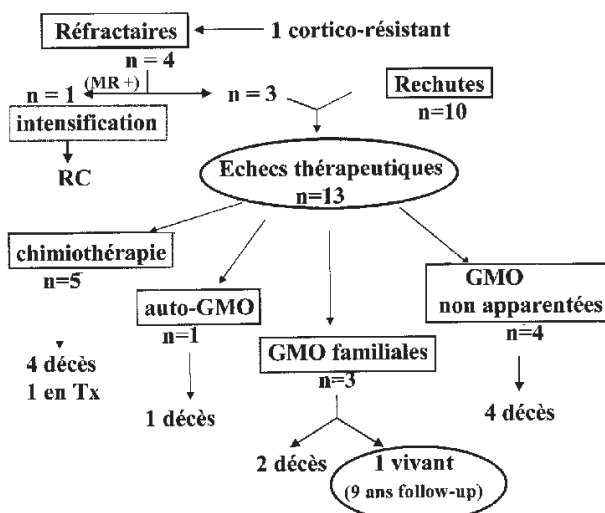


Fig. 8. Evolution des patients réfractaires et en rechute.

ment en 1^{ère} RC (9 1/2 ans de suivi), 1 patient a progressé avant l'identification d'un donneur non apparenté et 1 patient a progressé après greffe non familiale; le patient réfractaire à l'échelle moléculaire est actuellement en 1^{ère} RC après intensification du protocole chimiothérapeutique (pas de donneur).

- Parmi les 5 enfants qui auraient dû bénéficier d'une GMO - d'après les critères EORTC (1 AUL et 4 réfractaires) - 1 seul avait 1 donneur familial LLA compatible (mère) et est actuellement en 1^{ère} RC après greffe; 1 patient a subi une greffe non apparentée et est décédé; 1 enfant a progressé avant l'identification d'un donneur; les parents du bébé avec AUL ont refusé la greffe et le patient réfractaire à l'échelle moléculaire, sans donneur familial, est en 1^{ère} RC sous chimiothérapie.

DISCUSSION

L'étude de notre groupe de patients (âge, GB au diagnostic, immunologie,...) montre que notre série constitue un échantillon représentatif de la population des enfants inclus dans les différents protocoles internationaux (ex : LLA - EORTC) et par conséquent, les résultats thérapeutiques peuvent donc être comparés (étude contrôle de qualité de notre institution).

Les résultats thérapeutiques obtenus dans notre service (SSR = 83 %) sont excellents et tout à fait comparables aux résultats publiés par les différents groupes internationaux (SSR de 70 à 80 %).

La SSR à 15 ans du diagnostic est identique à la SSR à 5 ans puisque nous n'avons observé aucune rechute, passé le cap des 5 ans après le diagnostic.

Un fait remarquable dans notre série est l'absence de décès toxique en 1^{ère} RC qui, dans la plupart des études, touche de 0,5 à 5 % des patients.

Les facteurs pronostiques mis en évidence dans notre travail (sexe, hyperleucocytose, immunophénotype T, ...) sont identiques à ceux observés par les autres groupes.

La bonne évolution des LLA avec t12-21 a déjà été démontrée, notamment par le POG qui observe également 100 % de SSE à 5 ans.

Par contre, contrairement à certaines études, nous n'observons pas de meilleure évolution chez les patients porteurs d'une LLA hyperdiploïde et ceci, vraisemblablement parce que notre série est trop petite (nous avons regroupé toutes les LLA à + de 46 chromosomes) et nous ne pouvons, par conséquent, pas étudier de façon statistiquement valable les LLA contenant

plus de 56 chromosomes, qui constituent en réalité le groupe des LLA hyperdiploïdes de meilleur pronostic.

L'évolution plus péjorative des *LLA T* est reconnue par toutes les équipes et l'intérêt de notre travail est de montrer le bénéfice d'un traitement plus intensif pour ces patients, que nous continuons à traiter selon le schéma des RTE.

Le nombre (n = 13 soit 16,5 %) d'échecs thérapeutiques (rechutes et patients réfractaires : plus de 25 % de blastes après l'induction) que nous avons observé est bas mais le taux de "rat-trapage" est faible puisque seuls 2 patients (15,4 %) sont actuellement vivants en RC et 1 seul présente un recul suffisant (9 1/2 ans) pour affirmer sa guérison. Il faut cependant préciser que 11 de ces 13 échecs sont précoces, survenus pendant la chimiothérapie (dans les 2 ans après le diagnostic); or, le pronostic des rechutes précoces est significativement plus péjoratif (survie : 15 - 20 % à 5 ans) que le pronostic des rechutes tardives (survie : 40 - 60 % à 5 ans).

Une de nos patientes a présenté à l'âge de 22 ans - soit 9 1/2 ans après le diagnostic de LLA - un 2^{ème} cancer (pulmonaire-métastatique d'emblée).

L'incidence des tumeurs solides est estimée, selon diverses études, à 8 - 10 %, 20 ans après le diagnostic de LLA; beaucoup de ces deuxièmes cancers surviennent chez des patients ayant subi une radiothérapie (réalisée systématiquement auparavant à titre de prophylaxie méningée dans les LLA) et le plus souvent dans le champ d'irradiation (p.e. tumeurs cérébrales). Notre patiente n'avait pas reçu de radiothérapie mais par contre, l'anamnèse suggère un syndrome de Li Fraumeni familial (susceptibilité génétique aux cancers); les études génétiques sont en cours.

Ceci nous conduit à penser que les cancers secondaires peuvent être favorisés ou déclenchés par l'approche thérapeutique (chimiothérapie et/ou radiothérapie) mais également que le terrain génétique sous-jacent est probablement susceptible de créer un "environnement de prédilection" pour l'éclosion de ce type de complications.

CONCLUSION

Guérir plus de 80 % des enfants souffrant de LLA était un défi que l'on ne pouvait espérer gagner dans les années 50; sera-t-il possible d'encore améliorer les taux de survie dans les prochaines années ? Nous l'espérons. Les recherches actuelles portent essentiellement sur une meilleure définition des patients à haut

risque de rechute (notamment par la biologie moléculaire : MR ...) et une approche thérapeutique plus performante chez ces mêmes patients.

Il est également important de souligner que, parallèlement à cette augmentation du *taux de survie* des patients leucémiques, la *qualité de vie* de ces enfants s'est considérablement améliorée au fil des années, grâce non seulement aux progrès techniques réalisés (matériel de ponction, de perfusion, cathéters centraux, ...), à une plus grande attention et une meilleure prise en charge de la douleur mais également à une infrastructure intrahospitalière plus adaptée (éducateurs, psychologues, ...), à une réduction de la durée des hospitalisations par la création des hôpitaux de jour pédiatriques et à une prise en charge à domicile plus sécurisée grâce à l'organisation d'un service de soins infirmiers pédiatriques à domicile (antibiothérapies à domicile, ...).

Bien que les *effets tardifs* ne soient pas l'objet de notre travail, nous pouvons néanmoins préciser que la toxicité observée à long terme dans notre groupe de patients est limitée puisque les séquelles les plus graves consistent en la mise en évidence de 2 contaminations par le virus de l'hépatite C, asymptomatiques et sans altération du bilan hépatique (biologie et biopsie du foie).

D'autre part, nous avons le plaisir d'annoncer que 3 de nos jeunes patientes ont donné naissance à 5 enfants, tous en bonne santé.

LECTURES CONSEILLÉES

1. Margolin JF.— *Acute lymphoblastic leukemia*. Pediatric Oncology. 4th ed.
2. Pizzo PA, Poplack DG.— Lippincott Williams & Wilkins 2002, 489-544.
3. Lanzkowsky Ph.— *Leukemias. Manual of pediatric hematology and oncology*. 3rd ed. Academic Press, 2000, 359-411.
4. Baruchel A, et al.— *Pathology of acute lymphoblastic leukemias. Pediatric Hematology*. Ed. J. Lilleyman Churchill Livingstone. 2nd ed. 2001.
5. Ritter J, et al.— *Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. Pediatric Hematology*. Ed. J. Lilleyman Churchill Livingstone. 2nd Ed. 2001.
6. Gustafsson, et al.— *Acute leukaemias. Cancer in children*. 4th ed. P.A. Voute-C-Kalifa Oxford. 1999.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Cl. Hoyoux, Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, 4000 Liège.