SOCIÉTÉ DE LEUCÉMIE & LYMPHOME DU CANADA

La LEUCÉMIE lymphoblastique aiguë durant l'enfance ou l'adolescence

Tests, traitements et effets secondaires

Table des matières

Introduction 4

Leucémie 6

Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) 7

Signes et symptômes de la LLA 8

Faible nombre de globules rouges et de plaquettes 9

Faible nombre de globules blancs 9

Douleur 10

Tests réalisés avant le diagnostic 11

Antécédents médicaux 11

Examen physique 12

Hémogramme avec numération différentielle 12

Ponction et biopsie de moelle osseuse 13

Tests réalisés après le diagnostic 15

Tests de biomarqueurs 16

Immunophénotypage (cytométrie en flux) 16

Caryotypage 17

Hybridation in situ en fluorescence (FISH) 18

Réaction en chaîne de la polymérase (RCP) 18

Séquençage de nouvelle génération 19

Planification du traitement 20

Fertilité 20

Tests réalisés avant le traitement 21

Analyses de sang 21

Hémogramme avec numération différentielle 21

Bilan biochimique sanguin 22

Tests de la fonction hépatique 22

Tests de coagulation 22

Tests de diagnostic du syndrome de lyse tumorale (SLT) 23

Typage HLA 23

Ponction lombaire 24

Tests d'imagerie 24

Radiographie thoracique 24

Tomographie par émission de positons ou tomodensitométrie (TEP-CT) 24

Échographie 25

Échocardiogramme 25

Facteurs pronostiques 26
Facteurs pronostiques pour la LLA-B 26
Facteurs pronostiques pour la LLA-T 27
Catégories de risque associé à la LLA pédiatrique 28
Traitement 30
Chimiothérapie 31
Effets secondaires généraux de la chimiothérapie 32
Phase d'induction du traitement 33
Syndrome de lyse tumorale (SLT) 34
Corticostéroïdes 35
Effets secondaires des corticostéroïdes 35
Traitement ciblant le SNC 36
Effets secondaires du traitement ciblant le SNC 37
Effets secondaires psychosociaux des traitements 38
Tests réalisés après la phase d'induction 39
Phase de consolidation du traitement 41
Types de traitements de consolidation 42
Greffe allogénique de cellules souches 42
Radiothérapie 42
Phase d'entretien provisoire du traitement 44
Phase d'intensification différée du traitement 45
Phase d'entretien du traitement 45
Traitement de la LLA récidivante ou réfractaire 46
Traitement de la LLA récidivante 47
Traitement de la LLA réfractaire 47
Immunothérapie 49
Thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) 49
Autres types de traitement 50
Traitements ciblés 50
Essais cliniques 51
Conclusion 53

Introduction

Ce livret d'information fournit des renseignements sur la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), aussi appelée *leucémie lymphocytaire aiguë* ou *leucémie lymphoïde aiguë*, durant l'enfance ou l'adolescence.

La LLA peut se manifester à n'importe quel âge. Environ la moitié des diagnostics touchent des enfants ou des jeunes de moins de 18 ans, une patientèle dite « pédiatrique ».

Les scientifiques cherchent à comprendre la cause des mutations génétiques à l'origine de la LLA, particulièrement chez les enfants. Ces anomalies diffèrent d'une personne à l'autre, et certaines sont plus courantes que d'autres. La LLA n'est pas héréditaire; elle n'est donc pas transmise par les parents.

Grâce aux progrès réalisés en matière de traitement au cours des dernières décennies, les enfants, adolescentes et adolescents sont maintenant beaucoup plus nombreux à vaincre la LLA. Le taux de guérison figure maintenant parmi les plus élevés de tous les cancers pédiatriques. Bon nombre de jeunes survivent à la maladie, retournent à l'école, vont à l'université, font leur entrée sur le marché du travail et ont à leur tour des enfants.

Cependant, il reste beaucoup à faire. Les scientifiques mènent des essais cliniques sur de nouveaux traitements afin de trouver un remède pour chaque cas pédiatrique de LLA. Ils tentent également de mettre au point des médicaments moins toxiques et plus efficaces, spécialement conçus pour les enfants.

Ce livret d'information fournit des renseignements médicaux sur la LLA, y compris les signes et les symptômes, les tests avant et après le diagnostic, les types de traitement, leurs effets secondaires, et plus encore.

Le traitement d'un cancer pédiatrique est complexe et touche toute la famille. Chaque membre doit pouvoir bénéficier d'un appui, d'autant plus que le processus thérapeutique peut s'étaler sur une longue période. La Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC) offre gratuitement du soutien personnalisé. De plus, la section Mon enfant a un cancer du sang de notre site Web fournit de nombreuses ressources faciles à comprendre (vidéos, balados, fiches d'information et outils pour les enfants).

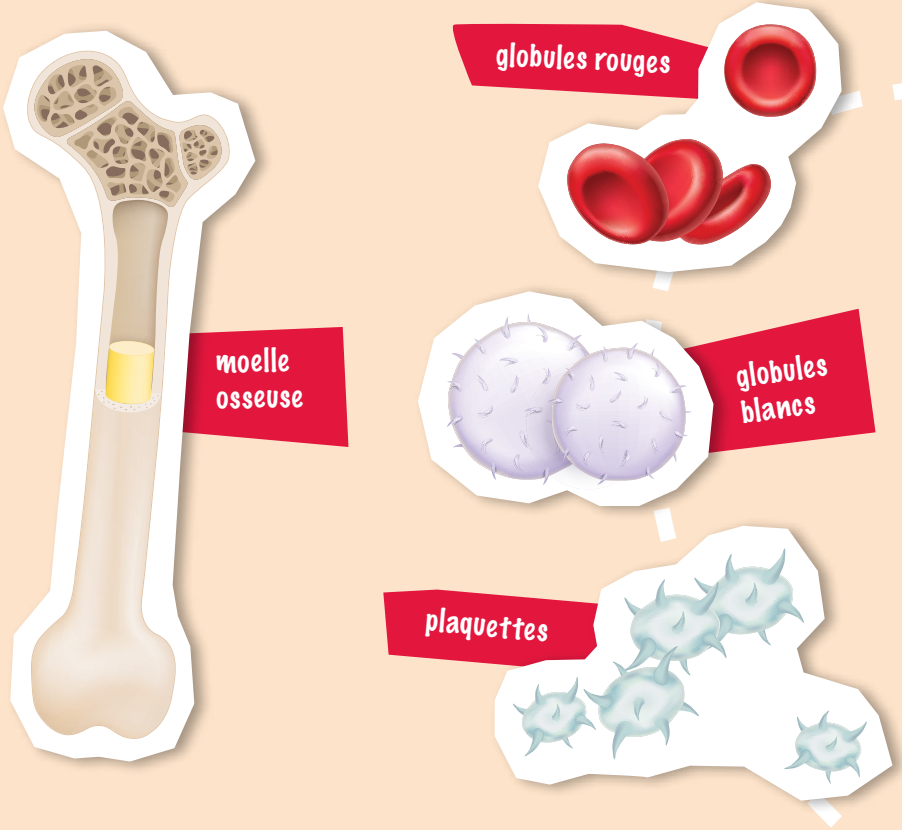
« Gardez l'esprit ouvert à tout ce qui peut réduire la charge émotionnelle du cancer pour votre enfant, ses frères et sœurs, votre conjoint ou conjointe, et vous-même. »

– Rechelle, maman de Theo, 8 ans, qui a survécu à un cancer du sang

LEUCÉMIE

Les cellules leucémiques, qui prolifèrent et s'accumulent rapidement dans la moelle osseuse, ralentissent ou interrompent la production de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs normaux et sains. Il en résulte une moelle osseuse qui contient trop de lymphoblastes, c'est-à-dire de cellules immatures, et pas assez de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs matures et fonctionnels.

Avec le temps, les cellules leucémiques sortent de la moelle osseuse et pénètrent dans la circulation sanguine. Elles peuvent alors se propager à d'autres parties du corps dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière), les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et les testicules.



LEUCÉMIE lymphoblastique aiguë (LLA)

La LLA est un cancer du sang à évolution rapide caractérisé par une production excessive de globules blancs immatures, appelés « lymphoblastes », dans la moelle osseuse. Chez les personnes atteintes de la maladie, une mutation ou une série de mutations dans l'ADN (matériel génétique) d'une cellule souche lymphoïde entraîne la formation d'un lymphoblaste anormal. Ce dernier ne se transforme pas en lymphocyte mature et sain qui aide le système immunitaire à combattre les infections. Il devient plutôt une cellule leucémique (également appelée « cellule de la LLA » ou « blaste leucémique »).

Il existe deux principaux types de lymphocytes sains : les cellules B et les cellules T. La LLA se présente quant à elle sous deux formes, selon la catégorie de lymphoblastes en cause :

- La LLA-B, le sous-type de LLA le plus courant, touche environ de 80 à 85 % des cas pédiatriques de LLA.
- La LLA-T représente quant à elle de 15 à 20 % des diagnostics de LLA en pédiatrie; elle se manifeste plus fréquemment durant l'adolescence et l'âge adulte que durant l'enfance.

Signes et symptômes de la **LLA**

Les signes et symptômes sont des changements corporels qui peuvent indiquer la présence d'une maladie. Un signe peut être constaté lors d'un examen médical ou d'une analyse en laboratoire. Un symptôme peut être observé ou ressenti par la personne malade, comme la douleur ou la fatigue.

L'accumulation de cellules de la LLA dans diverses parties du corps peut entraîner les symptômes suivants :

- Fièvre
- Perte de poids inexpliquée ou perte d'appétit
- Sueurs nocturnes
- Douleur aux os ou aux articulations pouvant causer une claudication ou une difficulté à marcher
- Nœuds lymphoïdes enflés
- Augmentation du volume de la rate ou du foie
- Douleur abdominale
- Toux ou respiration sifflante ou douloureuse
- Enflure ou saignement des gencives
- Apparition sur la peau de petites taches rouges ou violettes de la grosseur d'une tête d'épingle, appelées « pétéchies »
- Saignements de nez fréquents ou abondants
- Règles plus abondantes ou plus fréquentes
- Asymétrie faciale
- Gonflement des testicules ou accumulation de liquide dans les testicules

Au moment où la LLA est diagnostiquée, les taux de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs sains dans le sang sont généralement inférieurs à la normale.

Faible nombre de globules rouges et de plaquettes

En cas de baisse marquée ou prolongée du taux de globules rouges et de plaquettes, le traitement doit presque toujours inclure des transfusions pendant plusieurs semaines. Ensuite, le nombre de cellules sanguines revient généralement à la normale.

Symptômes d'anémie (faible nombre de globules rouges) :

- Fatigue
- Essoufflement durant les activités physiques normales
- Étourdissements
- Pâleur

Symptômes de thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) :

- Tendance à faire des bleus
- Saignement prolongé à la suite d'une coupure sans gravité

Faible nombre de globules blancs

Pendant le traitement de la LLA, le faible nombre de globules blancs peut ouvrir la porte à des infections causées par les bactéries, les virus et les champignons normalement présents dans l'environnement, sur la peau, dans le nez et la bouche, sur les gencives ou dans le côlon. La chimiothérapie peut accroître le risque d'infection en endommageant les cellules qui recouvrent la paroi intérieure de la bouche et des intestins, ce qui facilite la pénétration des bactéries dans le sang.

Lorsque le nombre de globules blancs est faible, l'administration d'antibiotiques permet de prévenir les infections bactériennes; d'autres médicaments sont aussi utilisés contre les infections fongiques et virales. En raison de l'augmentation du risque d'infection durant le traitement, le personnel médical et les proches doivent se laver les mains fréquemment et vigoureusement, et doivent prendre d'autres précautions pour éviter d'exposer l'enfant à des bactéries, à des virus et à d'autres agents infectieux.

En présence de signes d'infection, consultez immédiatement un ou une médecin. Des frissons ou une température de 38 °C (100,4 °F) ou plus peuvent à eux seuls révéler une infection. La toux persistante, les maux de gorge, les douleurs abdominales, les diarrhées ou les douleurs à la miction constituent aussi des signes d'infection.

Symptômes de neutropénie (faible nombre de neutrophiles, un type de globules blancs important pour lutter contre les infections) :

- Infections fréquentes
- Fièvre récurrente

Douleur

Les enfants atteints de LLA peuvent ressentir des douleurs osseuses au moment du diagnostic initial ou d'une rechute en raison de la présence de cellules leucémiques dans la moelle osseuse. Dans de rares cas, certains médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter la LLA durant l'enfance ou l'adolescence peuvent engendrer une neuropathie périphérique, un trouble nerveux qui peut causer de la douleur, des engourdissements et des picotements, généralement dans les mains ou les pieds. Les médicaments et la physiothérapie soulagent très efficacement les douleurs causées par la leucémie ou son traitement.

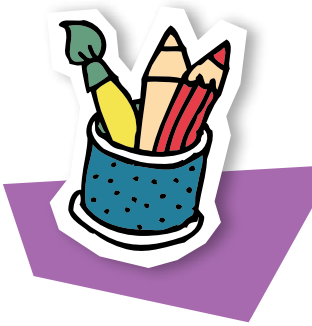
Si votre enfant présente l'un des symptômes ci-dessus, parlez-en à son ou sa médecin.

Tests réalisés avant le diagnostic

On oriente généralement les personnes présentant des signes ou des symptômes qui évoquent la possibilité d'une leucémie vers des « hémato-oncologues ». Ces médecins ont reçu une formation spécialisée pour diagnostiquer et traiter les troubles sanguins et les cancers du sang. Les hémato-oncologues pédiatres sont pour leur part spécialistes des soins aux enfants présentant des troubles sanguins ou des cancers du sang.

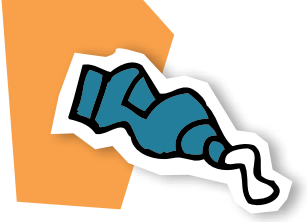
Les médecins utilisent plusieurs tests pour diagnostiquer la LLA. Certains d'entre eux peuvent être répétés pendant ou après le traitement de votre enfant. Informez-vous auprès de votre médecin sur :

- les tests diagnostiques effectués
- la signification des résultats
- la fréquence des tests et les raisons pour lesquelles ceux-ci doivent être répétés.



Antécédents médicaux

L'équipe soignante vous posera des questions sur les problèmes de santé et les traitements antérieurs de votre enfant. Les antécédents médicaux incluent les maladies, les blessures, les médicaments et les autres traitements passés.



Examen physique

L'équipe soignante voudra connaître les symptômes actuels de votre enfant et procédera à un examen physique. À cette occasion, il ou elle pourrait écouter ses poumons et son cœur et examiner avec soin son corps en vue de déceler des signes d'infection ou de maladie. Pour vérifier les organes internes, il ou elle pourrait également palper différentes parties du corps de votre enfant, par exemple l'abdomen afin de déceler toute hypertrophie de la rate ou du foie.

Comme la LLA peut provoquer une hypertrophie des ganglions lymphatiques, les médecins vérifient souvent les ganglions lymphatiques du cou, des aisselles et de l'aine (partie supérieure interne de la cuisse). Ils ou elles peuvent également examiner les testicules de l'enfant, s'il y a lieu, afin de vérifier la présence de masses ou d'une enflure.

Hémogramme avec numération différentielle

Ce test sert à compter les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes dans un échantillon de sang. Il permet également de mesurer la quantité d'hémoglobine dans les globules rouges. L'hémogramme doit comprendre une numération différentielle pour dénombrer les différents types de globules blancs présents dans l'échantillon.

Les enfants ayant la LLA présentent souvent un nombre élevé de globules blancs, mais la plupart sont des cellules leucémiques, c'est-à-dire des lymphoblastes (globules blancs immatures) qui ne protègent pas contre les infections. Par ailleurs, ces enfants peuvent ne pas avoir suffisamment de globules blancs matures, de globules rouges ou de plaquettes.

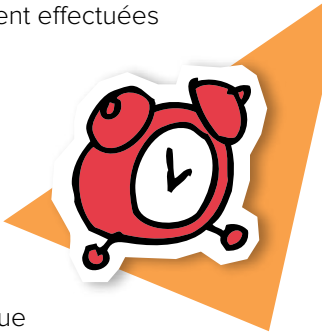
Même si les résultats de l'hémogramme suggèrent une leucémie, on ne pose généralement le diagnostic de LLA qu'après l'analyse d'un échantillon de cellules de la moelle osseuse, qui peut être obtenu par ponction et biopsie de moelle osseuse.

Ponction et biopsie de moelle osseuse

La leucémie se développe dans la moelle osseuse, le tissu spongieux situé à l'intérieur des os. Lorsque les analyses sanguines révèlent une cytopénie (faible nombre de cellules sanguines) ou la présence de cellules blastiques (cellules immatures) dans le sang, les médecins peuvent recommander une ponction ou une biopsie pour vérifier si la moelle osseuse est saine et si elle produit des quantités normales de cellules sanguines. Les résultats de ces tests servent au diagnostic et à la surveillance des maladies du sang et de la moelle osseuse, y compris la leucémie.

La moelle osseuse comporte une partie liquide et une partie solide. La ponction consiste à prélever un échantillon de liquide. La biopsie vise quant à elle à prélever un petit morceau de la partie solide et spongieuse.

La ponction de moelle osseuse suffit souvent, mais il arrive que les deux tests soient nécessaires pour établir le diagnostic. La ponction et la biopsie de moelle osseuse sont habituellement effectuées à l'hôpital ou à la clinique médicale. Durant ces interventions, la plupart des enfants se trouvent sous sédation ou sous anesthésie générale. On prélève habituellement les échantillons dans la partie supérieure de l'os de la hanche, à l'avant ou à l'arrière.



On réalise la ponction, c'est-à-dire le prélèvement de liquide, à l'aide d'une aiguille creuse spéciale que l'on insère dans l'os de la hanche jusqu'à la moelle. Dans le cadre de la biopsie, on extrait un fragment solide de moelle osseuse à l'aide d'une aiguille plus grosse.

On envoie les deux échantillons au laboratoire, où on les examine au microscope. On dénombre les divers types de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes, et on les examine pour vérifier leur composition et déceler toute anomalie.

Les médecins déterminent aussi le pourcentage de cellules blastiques dans la moelle osseuse. Une moelle osseuse saine ne contient habituellement pas plus de 5 % de cellules blastiques. En général, elle doit compter au moins 25 % de lymphoblastes pour qu'un diagnostic de LLA soit posé en pédiatrie.

« La quantité d'information dans les jours suivant le diagnostic est si grande et si rapide qu'il est souvent difficile de tout assimiler. Trouvez des moments de calme pour vivre vos émotions et comprendre les renseignements fournis. »

- Kirstin, dont le fils a reçu un diagnostic de LLA à l'âge de 5 ans

Tests réalisés après le diagnostic

Après le diagnostic de LLA, les médecins peuvent effectuer des tests supplémentaires sur les échantillons de sang et de moelle osseuse afin de recueillir des informations importantes sur le sous-type de cancer et de déterminer le traitement adéquat. Tous les enfants n'ont pas besoin de chacun de ces tests. Votre équipe soignante décidera lesquels sont nécessaires dans le cas précis de votre enfant.

En général, pour qu'un enfant reçoive un diagnostic de LLA, sa moelle osseuse doit contenir au moins 25 % de lymphoblastes. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe la LLA selon les critères suivants :

- le type de lymphocytes touchés (cellules B ou cellules T)
- les anomalies génétiques ou chromosomiques dans les cellules leucémiques.

Le sous-type de LLA qui touche votre enfant déterminera la stratégie de traitement. Vous pourrez alors discuter des options thérapeutiques avec votre médecin.

Tests de biomarqueurs

Les tests de biomarqueurs ont pour but d'examiner les cellules cancéreuses dans le sang, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques ou les autres tissus afin de vérifier la présence de certains gènes, de certaines protéines ou d'autres molécules. Le profil de biomarqueurs varie d'une personne à l'autre. Ces tests sont généralement effectués au moment du diagnostic initial, mais peuvent aussi être utilisés en cas de rechute. En effet, certaines personnes peuvent présenter de nouvelles anomalies génétiques après le traitement de première intention (initial). Dans les cas de LLA, les tests de biomarqueurs effectués sont les suivants :

Immunophénotypage (cytométrie en flux)

Ce test de laboratoire permet de détecter les cellules cancéreuses à partir de marqueurs appelés « antigènes », des protéines présentes à la surface ou à l'intérieur des globules blancs. La découverte (ou l'absence) de certains antigènes peut aider à déterminer le type de leucémie. Le mot « immunophénotype » désigne les caractéristiques observables des protéines de surface. On réalise souvent ce test sur un échantillon de moelle osseuse, mais il est également possible d'utiliser des cellules blastiques provenant du sang, des ganglions lymphatiques ou d'autres tissus.

On effectue l'immunophénotypage à l'aide d'un instrument appelé « cytomètre en flux ». On ajoute un colorant sensible à la lumière à l'échantillon de cellules, qui est ensuite exposé à un faisceau laser dans le cytomètre en flux. Les cellules portant un marqueur de surface spécifique qui se lie à l'anticorps utilisé émettent alors de la lumière, ce qui permet de les dénombrer. Grâce à la cytométrie en flux, on peut détecter une cellule cancéreuse parmi 100 000 cellules normales de moelle osseuse.

Caryotypage

Le cancer est une maladie causée par des mutations (changements) génétiques à l'intérieur des cellules, c'est-à-dire l'ADN, qui est organisé en structures filiformes appelées « chromosomes ». L'analyse cytogénétique permet de déceler les anomalies structurales chromosomiques dans les cellules leucémiques chez les personnes atteintes de LLA. Les cellules humaines normales contiennent 23 paires de chromosomes, soit un total de 46 chromosomes. Chaque paire de chromosomes a une taille, une forme et une structure particulières. Dans les cas de LLA, les chromosomes des cellules leucémiques présentent souvent des anomalies visibles au microscope. On réalise l'analyse cytogénétique des cellules leucémiques à partir d'un échantillon de moelle osseuse ou de sang. L'échantillon de cellules leucémiques est mis en culture en laboratoire pour permettre leur multiplication et leur coloration. L'échantillon coloré est ensuite examiné au microscope et photographié, ce qui permet d'observer la disposition des chromosomes, ou le « caryotype ». Le caryotype met en évidence toute anomalie touchant la taille, la forme, la structure ou le nombre de chromosomes des cellules leucémiques.

Le caryotypage fait partie des tests de biomarqueurs génétiques de la leucémie qui fournissent des renseignements essentiels pour établir un pronostic (l'issue probable de la maladie) et déterminer les choix de traitement.

Grâce à ces informations, il est possible de prédire comment la maladie réagira au traitement. Par exemple, la LLA à chromosome Philadelphie positif (Ph+), un sous-type de LLA dont le traitement diffère des autres, est associée à un arrangement chromosomique particulier.

Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Les médecins se servent de ce test très sensible pour détecter certaines anomalies chromosomiques et génétiques dans les cellules leucémiques. Lors de la FISH (de l'anglais *Fluorescence In Situ Hybridization*), on prépare en laboratoire des fragments d'ADN contenant des colorants fluorescents spéciaux et on les ajoute aux cellules leucémiques sur une lame de verre. Les fragments d'ADN qui se lient à certains gènes ou à certaines parties des chromosomes émettent de la lumière lorsqu'on les observe au microscope à fluorescence. La FISH permet non seulement de déceler la plupart des anomalies visibles au microscope, mais aussi certaines altérations trop petites pour être observées lors de l'analyse cytogénétique de base. On ne l'utilise cependant pas comme outil de dépistage général.
Elle présente un inconvénient : les médecins doivent préalablement déterminer précisément quels chromosomes ou gènes doivent être ciblés.

Réaction en chaîne de la polymérase (RCP)

Cette analyse en laboratoire est également très sensible. Les médecins l'utilisent pour détecter et mesurer certaines mutations génétiques et altérations chromosomiques dans les cellules leucémiques qui sont trop petites pour être vues au microscope. Essentiellement, la RCP amplifie (réplique) une séquence précise d'ARN ou d'ADN à partir d'une faible quantité de cellules pour la rendre plus facile à détecter et à mesurer dans un échantillon. Elle permet de déceler une cellule leucémique dans un groupe de 100 000 à 1 million de cellules saines. La RCP fait partie des méthodes utilisées pour repérer la maladie résiduelle minime (MRM), c'est-à-dire la petite quantité de cellules cancéreuses qui peut rester dans l'organisme après le traitement. Elle peut être réalisée à partir d'un échantillon de moelle osseuse ou de sang.

Séquençage de nouvelle génération

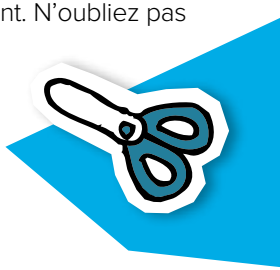
« Séquençage de nouvelle génération » est un terme générique qui désigne diverses techniques modernes de séquençage. On peut également parler de « tests moléculaires » ou de « tests génomiques ».

Ces techniques déterminent l'ordre exact (la séquence) de l'ADN et de l'ARN de façon beaucoup plus rapide et économique que les méthodes de séquençage utilisées dans le passé. Le séquençage de nouvelle génération permet de repérer diverses altérations génétiques dans les cellules cancéreuses, ce qui peut éclairer l'évaluation des risques et le pronostic. On peut également prendre en compte ces anomalies dans la planification du traitement.

Les informations résultant de ces tests peuvent aider à déterminer quelles personnes présentent un risque élevé et pourraient avoir besoin d'un traitement plus intensif ou bénéficier de nouvelles approches thérapeutiques. Les médecins peuvent demander le séquençage de tout l'ADN des cellules cancéreuses ou des cellules normales du corps, soit le « séquençage du génome entier ». Toutes les personnes atteintes de LLA ne présentent pas les mêmes modifications génétiques. Certaines anomalies sont plus courantes, et d'autres ont une plus grande incidence sur le « pronostic ». Le séquençage de nouvelle génération permet de déceler une cellule leucémique parmi un million de cellules de moelle osseuse.

Planification du traitement

En général, chez les jeunes de moins de 18 ans qui reçoivent un diagnostic de LLA, le traitement doit être amorcé le plus rapidement possible. Si vous envisagez de demander un deuxième avis médical, parlez-en à votre équipe soignante. Elle pourra vous expliquer quand le traitement doit être entamé et vous aider à prendre la meilleure décision possible pour votre enfant. N'oubliez pas que l'équipe soignante ne prend pas les décisions en vase clos. Les équipes soignantes en cancérologie pédiatrique sont composées de plusieurs experts multidisciplinaires.



Fertilité

Les traitements contre le cancer, y compris certains médicaments de chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, peuvent avoir des répercussions sur la fertilité de votre enfant (sa capacité à avoir des enfants un jour). Ces effets, qui surviennent tant chez les filles que chez les garçons, peuvent être temporaires ou permanents.

Avant que votre enfant commence le traitement, il est important de demander à son ou sa médecin quelles peuvent être les répercussions sur la fertilité. Vous pouvez également consulter un ou une médecin spécialiste de la fertilité, c'est-à-dire une personne qui diagnostique et traite les problèmes d'infertilité et qui pourra vous renseigner sur les moyens de préserver la fertilité de votre enfant.

Toutefois, il n'est pas toujours souhaitable de retarder le traitement, qui doit souvent être entrepris immédiatement. Un ou une spécialiste de la fertilité pourrait tout de même être en mesure de vous aider à préserver la fertilité de votre enfant une fois la phase d'induction terminée, avant la poursuite d'autres traitements intensifs suivant la rémission.

Tests réalisés avant le traitement

Avant que votre enfant commence le traitement, son ou sa médecin effectuera des tests pour en savoir plus sur sa leucémie et sur son état de santé général, et pour déterminer si la maladie s'est propagée à d'autres parties du corps. Les médecins utilisent les résultats de ces tests pour planifier le traitement. Quelques-uns sont décrits brièvement ci-dessous.

Analyses de sang

Pour orienter le traitement, les médecins demandent des analyses sanguines, y compris les suivantes.

Hémogramme avec numération différentielle

Ce test sert à compter les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes dans un échantillon de sang. Il permet également de mesurer la quantité d'hémoglobine dans les globules rouges. L'hémogramme doit comprendre une numération différentielle pour dénombrer les différents types de globules blancs présents dans l'échantillon.

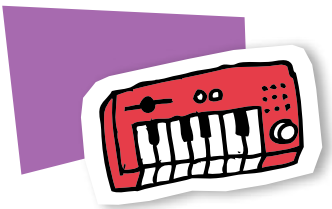
Bilan biochimique sanguin

Le bilan biochimique sanguin mesure le taux de certaines substances que les organes et les tissus de l'organisme libèrent dans le sang, comme les électrolytes (par exemple, le sodium, le potassium et le chlorure), les graisses, les protéines, le glucose (sucre contenu dans le sang), l'acide urique et les enzymes.

Un bilan biologique sanguin permet d'évaluer l'état de fonctionnement des reins, du foie et d'autres organes. Il fournit également des informations utiles sur les dommages que les cellules leucémiques ou les traitements contre le cancer pourraient avoir causés aux organes.

Tests de la fonction hépatique

Les tests de la fonction hépatique permettent de vérifier le bon fonctionnement du foie, le plus grand organe du corps humain, qui se situe dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Le foie aide l'organisme à digérer les aliments, à stocker l'énergie et à éliminer les toxines du sang. La présence de cellules leucémiques dans le foie peut affecter son fonctionnement. De plus, certains médicaments de chimiothérapie peuvent l'endommager et ainsi nuire à la fonction hépatique.



Tests de coagulation

La coagulation (passage du sang à l'état solide) permet d'éviter le saignement excessif lors d'une coupure ou d'une blessure. La formation de caillots sanguins à l'intérieur des vaisseaux peut toutefois s'avérer dangereuse. Les tests de coagulation mesurent la capacité du sang à coaguler et le temps nécessaire à cette coagulation. Pour se solidifier, le sang a besoin de certaines protéines, appelées « facteurs de coagulation », dont la plupart sont produites par le foie.

En plus de déterminer la capacité de coagulation, ces tests permettent de déceler la présence de certains déficits en protéines, comme le fibrinogène, une protéine qui aide le sang à coaguler.

Tests de diagnostic du syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les enfants atteints de LLA présentent un risque élevé de SLT. Cette affection peut survenir après le début du traitement, lorsqu'un grand nombre de cellules cancéreuses meurent en peu de temps. Elles se désagrègent alors et libèrent leur contenu dans la circulation sanguine, ce qui brise l'équilibre normal des substances chimiques dans le sang. Surchargés, les reins n'arrivent plus à évacuer les substances toxiques.

Le SLT peut avoir des effets graves, voire mettre la vie en danger, pendant les premières phases du traitement, surtout si le nombre de globules blancs est très élevé avant la phase d'induction.
En plus de diagnostiquer le SLT, les tests de diagnostic peuvent aider à déterminer si votre enfant est à risque de SLT.

Typage HLA

Cette analyse sanguine permet d'identifier certaines protéines, appelées « antigènes leucocytaires humains » (HLA, de l'anglais *human leukocyte antigens*), présentes à la surface de la plupart des cellules de l'organisme. Les antigènes HLA confèrent à la personne un type de tissu unique et jouent un rôle important dans la réponse immunitaire de l'organisme aux substances étrangères en l'aidant à distinguer ses propres cellules des cellules étrangères.

On recourt au typage HLA avant une greffe allogénique de cellules souches afin de déterminer s'il existe une compatibilité entre la personne donneuse et la personne receveuse. Il s'agit d'un test important réalisé le plus souvent après une rechute, lorsqu'on envisage la greffe allogénique de cellules souches comme option thérapeutique.

Ponction lombaire

Les cellules de la LLA peuvent atteindre le liquide dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière. Pour déterminer si les cellules leucémiques se sont propagées dans cette zone, on prélève un échantillon de liquide cérébrospinal lors d'une intervention appelée « ponction lombaire » ou « rachicentèse ».

Après avoir insensibilisé la zone recouvrant la colonne vertébrale dans la partie inférieure du dos au moyen d'un anesthésique local, on insère une fine aiguille entre deux os de la colonne vertébrale (vertèbres), dans le liquide cérébrospinal. On prélève un échantillon du liquide et on l'examine au microscope pour rechercher des cellules leucémiques qui auraient infiltré le cerveau et la moelle épinière.

Tests d'imagerie

Les enfants atteints de LLA n'ont généralement pas à subir de tests d'imagerie, sauf dans des cas particuliers. Ces tests permettent d'obtenir des images (photos) de l'intérieur du corps. Les radiologues sont des médecins spécialistes de la lecture de ces images, qui permettent de localiser un cancer dans le corps.

Radiographie thoracique

Ce test utilise un type de rayonnement à haute énergie capable de traverser le corps et de se fixer sur un film pour produire des images de zones situées à l'intérieur du thorax. On utilise la radiographie thoracique pour rechercher une masse (une tumeur) dans le médiastin; cette région de la cavité thoracique, comprise entre les poumons, contient le cœur, la trachée, l'œsophage, le thymus et des ganglions lymphatiques.

Tomographie par émission de positons ou tomodensitométrie (TEP-CT)

Ce test combine les images produites au moyen de la TEP et de la tomodensitométrie. Ensemble, ces technologies permettent de brosser un portrait plus détaillé de l'intérieur de l'organisme que lorsqu'elles sont utilisées de manière séparée. Si la présence d'un lymphome lymphoblastique est soupçonnée, un examen par TEP-CT du corps entier est recommandé.

Échographie

Ce test d'imagerie utilise des ultrasons (ondes sonores à haute fréquence) pour représenter les tissus et les organes internes. Par exemple, il permet de détecter un cancer dans les testicules. Si les testicules ne sont pas de la même taille ou présentent des bosses, l'équipe soignante peut demander une échographie afin de déterminer si les cellules leucémiques se sont propagées dans cette partie du corps.

Échocardiogramme

Certains traitements contre le cancer peuvent endommager le cœur. Lors de la planification du traitement, un échocardiogramme peut servir à vérifier la capacité du cœur à pomper le sang. Ce test crée une image informatisée du cœur en faisant rebondir des ultrasons sur les tissus ou les organes internes du thorax. L'échocardiogramme montre la taille, la forme et la position du cœur, ainsi que ses structures internes. Il indique également si le cœur bat et pompe le sang normalement.

Facteurs pronostiques

Le pronostic est l'issue probable d'une maladie ou d'une affection. Certains facteurs peuvent l'influencer. Les médecins utilisent des facteurs pronostiques pour évaluer la probabilité que la maladie réponde au traitement. Ces facteurs aident également à détermine le meilleur schéma thérapeutique pour chaque jeune patient ou patiente.

En pédiatrie, les facteurs pronostiques diffèrent pour la LLA-B et la LLA-T.

Facteurs pronostiques pour la LLA-B

- **Âge :** La LLA a tendance à être plus agressive chez les nourrissons de moins d'un an et les enfants de plus de 10 ans.
- **Nombre de globules blancs :** Les enfants dont le taux de globules blancs est supérieur ou égal à 50 000 par microlitre (µl) au moment du diagnostic ont besoin d'un traitement plus puissant que les autres.
- **Biomarqueurs :** Certaines anomalies chromosomiques ou génétiques peuvent rendre les cellules leucémiques plus faciles ou plus difficiles à traiter. Les scientifiques ont découvert que, chez les personnes atteintes de LLA-B, certaines mutations génétiques répondent mieux au traitement que d'autres. L'identification de certaines anomalies génétiques est essentielle pour l'évaluation de la maladie, la stratification du risque et la planification du traitement.

- **Tumeur extramédullaire :** La présence de cellules leucémiques dans le système nerveux central ou les testicules au moment du diagnostic chez l'enfant est associée à un risque de rechute plus élevé.

- **Réponse au traitement :** Les enfants qui réagissent bien à l'induction, la première phase du traitement, sont moins susceptibles que les autres de faire une rechute. On mesure la réponse au traitement au moyen de tests sensibles ayant pour but de dépister la maladie résiduelle minime (MRM), le facteur pronostique le plus important pour la LLA-B.

Facteurs pronostiques pour la LLA-T

Pour les cas pédiatriques de LLA-T, la stratification du risque repose principalement sur la réponse au traitement, c'est-à-dire sur la maladie résiduelle minime (MRM) détectée dans l'organisme après les phases d'induction et de consolidation. Bien que les scientifiques aient également repéré des anomalies génétiques propres à la LLA-T, celles-ci ne sont d'ordinaire pas utilisées dans le diagnostic et la planification du traitement.

Catégories de risque associé à la LLA pédiatrique

Les cas pédiatriques de LLA sont souvent classés dans l'une des catégories de risque suivantes en fonction des facteurs pronostiques : risque faible, risque normal, risque élevé ou risque très élevé. C'est ce qu'on appelle la stratification du risque. Généralement, les cas à risque faible ou normal présentent un meilleur pronostic et reçoivent un traitement moins intensif que les cas des deux groupes à risque plus élevé.

Votre médecin pourrait décrire la LLA de votre enfant en fonction de la catégorie de risque qui lui a été attribuée selon les facteurs pronostiques énumérés ci-dessus. Connaître la catégorie de risque de votre enfant aide les médecins à élaborer le plan de traitement le plus efficace. Les jeunes atteints d'une LLA à risque faible sont plus susceptibles d'obtenir des résultats favorables et de nécessiter un traitement moins agressif que les autres.
Les personnes classées dans les catégories à risque élevé ou très élevé reçoivent habituellement un traitement plus puissant que celles qui présentent un risque moindre.

Les facteurs pronostiques à partir desquels les catégories de risque sont attribuées peuvent varier selon les établissements. La présence des facteurs suivants au moment du diagnostic permet d'attribuer une catégorie de risque initiale pour le premier mois de traitement d'induction :

Risque normal (faible)

Les enfants de 1 à 10 ans qui présentent un nombre de globules blancs inférieur à 50 000/µl au moment du diagnostic

Risque élevé

Les enfants de 10 ans et plus ou qui présentent un nombre de globules blancs de 50 000/µl ou plus au moment du diagnostic.

Risque très élevé

- Les enfants de moins d'un an
- Les enfants présentant certaines anomalies génétiques
- Les enfants dont la réponse au traitement initial est lente
- Les enfants atteints d'une maladie résiduelle minime (MRM) après quatre semaines de traitement d'induction pour la LLA-B, ce qui révèle la présence dans l'organisme de cellules cancéreuses invisibles au microscope.

Traitement

Le traitement a pour objectif de tuer les cellules leucémiques et d'empêcher la moelle osseuse d'en fabriquer d'autres. Pour la LLA, il repose principalement sur la chimiothérapie. Celle-ci peut être administrée par voie orale ou intraveineuse, ou dans le liquide dans lequel baigne la colonne vertébrale. Les plans de traitement peuvent aussi inclure des agents ciblés, voire une greffe de cellules souches.

Avant le début du traitement, l'équipe soignante discutera avec vous des options thérapeutiques. Tous les enfants présentant une LLA ne reçoivent pas le même type de traitement. Le traitement sera adapté à votre enfant en fonction de plusieurs facteurs, dont le sous-type de maladie.

Le traitement de la LLA se compose de plusieurs phases, qui diffèrent par leur durée et par les types de médicaments employés. Le terme « schéma thérapeutique » est employé pour désigner le plan de traitement complet de votre enfant, qui comprend les phases suivantes : induction, consolidation, entretien provisoire, intensification différée et entretien. Les termes employés pour nommer les phases du traitement peuvent changer d'un hôpital à l'autre.

Chimiothérapie

La plupart des enfants atteints d'une LLA sont traités par chimiothérapie intensive. Les médicaments de chimiothérapie s'attaquent aux cellules qui se divisent rapidement, c'est pourquoi ils agissent contre les cellules cancéreuses. Les médicaments de chimiothérapie suivants sont utilisés pour traiter la LLA pédiatrique :

- Les **agents alkylants** empêchent les cellules de proliférer (de se diviser) en endommageant leur ADN.
- Les **anthracyclines** dégradent l'ADN des cellules cancéreuses, ce qui les fait mourir avant qu'elles se multiplient.
- Les **antimétabolites** entravent la division et la fonction normales des cellules cancéreuses. Les antimétabolites imitent les éléments qui servent à fabriquer l'ADN ou l'ARN dont les cellules cancéreuses ont besoin pour survivre et se développer. Quand une cellule cancéreuse utilise un antimétabolite au lieu d'un élément naturel, elle est incapable de fabriquer un ADN ou un ARN normal et elle meurt.
- Les **alcaloïdes végétaux**, fabriqués à partir de certains types de plantes, attaquent les cellules cancéreuses à des phases précises de leur cycle de division.

Theo, 5 ans, pendant son traitement de chimiothérapie pour un cancer du sang, aide son père à se raser la tête.

Effets secondaires généraux de la chimiothérapie

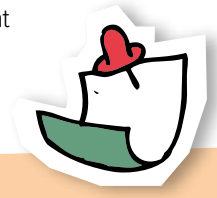
Puisque les médicaments de chimiothérapie agissent également sur les cellules saines de l'organisme qui se divisent rapidement, comme celles de la paroi des intestins, de la peau et des follicules pileux, ils ont souvent les effets secondaires suivants :

- Perte de cheveux
- Fatigue
- Nausées et vomissements
- Perte d'appétit
- Infections
- Ulcères buccaux
- Éruptions cutanées
- Diarrhée
- Maux de tête

Ces effets secondaires à court terme disparaissent généralement une fois le traitement terminé. Heureusement, certains médicaments contre les nausées et les vomissements peuvent être administrés pour prévenir ou atténuer ces problèmes pénibles.

Phase d'induction du traitement

La première phase de la chimiothérapie, qui s'appelle « induction », a pour but de détruire autant de cellules cancéreuses que possible pour induire (obtenir) une rémission, un état qui se caractérise par une disparition des lymphoblastes, dans la mesure du possible, ainsi que par un retour des plaquettes, des globules blancs et des globules rouges normaux dans la moelle osseuse. Le traitement d'induction dure de quatre à six semaines et est la plupart du temps administré à l'hôpital.



« De l'équipe d'oncologie au personnel de la salle de jeux et de la cafétéria de l'hôpital, tout le monde était formidable et jouait bien son rôle, le sourire aux lèvres. Ces gens font tout pour alléger le fardeau des enfants, comme apprendre quelle est leur chaise préférée. »

- Veronica Vardy, dont la fille a reçu un diagnostic de LLA à l'âge de 2 ans

Le choix des médicaments, la posologie et le calendrier d'administration dépendent de facteurs comme l'âge de votre enfant, les caractéristiques particulières des cellules leucémiques et le type de risque. Les médicaments administrés lors de l'induction peuvent comprendre divers types d'agents de chimiothérapie, des corticostéroïdes et des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI, de l'anglais *tyrosine kinase inhibitor*), ainsi qu'un traitement ciblant le système nerveux central (SNC).

Si votre enfant est porteur d'un cathéter central port-à-cath, vous et les autres personnes soignantes devez suivre scrupuleusement les instructions de l'équipe médicale concernant le nettoyage des points d'insertion et des cathéters.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les enfants atteints de LLA peuvent développer un SLT au début de la phase d'induction. Cette affection survient lorsqu'un grand nombre de cellules cancéreuses meurent en peu de temps et libèrent leur contenu dans le sang.

Le SLT peut être sévère pendant les premières phases du traitement, surtout si le nombre de globules blancs était très élevé avant l'induction. En mourant, les cellules cancéreuses libèrent entre autres de l'acide urique. Des taux très élevés d'acide urique et d'autres substances chimiques peuvent causer des dommages importants aux reins et au cœur. Si le SLT n'est pas traité, il peut entraîner des arythmies cardiaques, des convulsions, une perte du contrôle musculaire, une insuffisance rénale aiguë et même la mort. Heureusement, ces complications sont extrêmement rares.

Afin de réduire le risque de SLT, on inclut généralement de l'hydratation dans le traitement. L'administration de fluides par voie intraveineuse (IV) est habituellement entreprise dès le diagnostic et maintenue aussi longtemps que nécessaire afin de prévenir les déséquilibres chimiques dans le sang et de préserver la fonction rénale. Le SLT fait l'objet d'un suivi dès le début de la chimiothérapie. Les enfants atteints de LLA reçoivent aussi des médicaments pour prévenir cette affection ou en atténuer les effets.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des hormones synthétiques (ressemblant au cortisol, une hormone naturelle) qui peuvent tuer les lymphocytes. On pense qu'ils bloquent le métabolisme des cellules en agissant sur certains gènes. À forte dose, ils peuvent tuer les cellules leucémiques. Ils jouent un rôle important dans pratiquement tous les traitements d'induction de la LLA et sont aussi souvent inclus dans les phases de consolidation et d'entretien.

Effets secondaires des corticostéroïdes

Les corticostéroïdes peuvent avoir les effets secondaires aigus suivants :

- Gain de poids
- Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang)
- Hypertension (tension artérielle élevée)
- Augmentation de l'appétit
- Changement d'humeur
- Ulcères gastriques

L'administration de corticostéroïdes requiert un suivi de la glycémie (taux de glucose sanguin). Pour diminuer le risque d'ulcères gastriques pendant la corticothérapie, on peut recommander des médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, tels que des antagonistes des récepteurs H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons.

Pour la **LLA à risque normal**, on administre souvent trois médicaments au cours du premier mois de traitement : des agents de chimiothérapie et des corticostéroïdes.

En cas de **LLA pédiatrique à risque élevé ou très élevé**, on ajoute habituellement un autre médicament de chimiothérapie de la famille des anthracyclines.

Dans les cas de LLA à chromosome Philadelphie positif (Ph+), et de certains types de LLA de type Philadelphie (Ph-*like*), les enfants reçoivent un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) en plus des autres médicaments. Les TKI sont des substances bloquant l'action d'enzymes appelées « tyrosine kinases », qui peuvent être trop actives ou présentes en grande quantité dans certains types de cellules cancéreuses.

Traitement ciblant le SNC

Dès la phase d'induction et pendant toute la durée du traitement de votre enfant, l'équipe soignante prendra des mesures pour empêcher la propagation des cellules leucémiques à la moelle épinière, au cerveau et au liquide cérébrospinal qui les baigne. Ce « traitement ciblant le système nerveux central » (SNC) tue également les cellules leucémiques déjà présentes à ces endroits.

La présence de cellules leucémiques dans le liquide cérébrospinal au moment du diagnostic est rare; elle ne concerne que 3 à 7 % des cas. Cependant, si un traitement ciblant le SNC n'est pas administré systématiquement, les cellules leucémiques finissent par se répandre dans le liquide cérébrospinal chez un grand pourcentage de personnes atteintes de LLA. Le traitement ciblant le SNC peut comprendre les éléments suivants :

- **Chimiothérapie intrathécale :** On injecte des médicaments contre le cancer dans l'espace rempli de liquide entre les fines couches de tissu qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière. Le méthotrexate est l'agent chimiothérapeutique intrathécal le plus couramment utilisé dans la LLA chez l'enfant. Parfois, on utilise d'autres médicaments associés à un corticostéroïde, en particulier chez les enfants atteints de LLA à risque élevé.

- **Chimiothérapie systémique :** On injecte dans une veine des médicaments anticancéreux qui peuvent ensuite circuler dans le sang vers les cellules de tout l'organisme.
- **Irradiation crânienne :** Ce traitement, qui consiste à irradier le cerveau pour tuer les cellules cancéreuses, n'est plus utilisé systématiquement chez les enfants atteints de LLA, sauf lorsqu'un nombre élevé de cellules leucémiques est détecté dans le liquide cérébrospinal au moment du diagnostic, ou en cas de rechute touchant le SNC. On évite presque toujours l'irradiation crânienne chez les enfants en très bas âge. Elle s'avère toutefois très efficace lorsqu'elle est indiquée pour traiter une leucémie du SNC.

Effets secondaires du traitement ciblant le SNC

Le traitement ciblant le SNC peut causer divers effets secondaires, à court et à long terme : changements cognitifs, perturbations de l'humeur, troubles du sommeil, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements et complications neurologiques. Les effets secondaires varient selon le type de traitement et la personne.

Effets secondaires psychosociaux des traitements

Outre les effets secondaires physiques des traitements contre la LLA, le cancer peut modifier la façon dont votre enfant se sent, apprend et interagit avec les autres. L'expérience peut aussi s'avérer difficile pour toute la famille. Si vous remarquez des changements dans l'humeur, le comportement ou les facultés d'apprentissage de votre enfant, ou si vous sentez que vous en avez trop sur les épaules, parlez-en à votre équipe soignante. Elle pourra vous mettre en contact avec des services de soutien ou une aide professionnelle en santé mentale, au besoin. Vous n'êtes pas seul ou seule.

« Pendant la chimiothérapie, Theo a beaucoup changé. Il était toujours mécontent; on n'arrivait pas à le calmer. Il pleurait durant des heures. Pour alléger son expérience du cancer, qui était déjà assez traumatisante, nous avons convenu d'essayer temporairement les anxiolytiques. J'aurais dû demander de l'aide plus tôt. »

- Rechelle, mère de Theo

Tests réalisés après la phase d'induction

À la fin de la phase d'induction, l'équipe soignante de votre enfant demandera une nouvelle ponction de moelle osseuse pour vérifier s'il y a rémission complète. Une rémission complète est obtenue lorsque :

- ✓ la moelle osseuse ne contient pas plus de 5 % de cellules blastiques;
- ✓ la circulation sanguine, le liquide cérébrospinal et les testicules sont exempts de blastes;
- ✓ la numération globulaire est revenue à la normale;
- ✓ tous les signes et symptômes de LLA ont disparu.

Plus de 95 % des enfants obtiennent une rémission à la fin de l'induction, mais cela ne signifie pas qu'ils sont guéris; un traitement supplémentaire est nécessaire pour éviter que la maladie revienne (rechute).

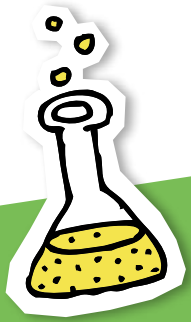
En l'absence de rémission après le premier cycle de chimiothérapie d'induction, on administre un deuxième cycle de chimiothérapie en utilisant généralement des médicaments différents. Si, à la fin de l'induction, les cellules leucémiques présentes dans les testicules au moment du diagnostic ne sont pas disparues, les enfants peuvent recevoir une radiothérapie des testicules pendant la consolidation, à savoir la phase suivante du traitement.

Même en cas de rémission complète, certaines cellules leucémiques invisibles au microscope peuvent subsister dans l'organisme. La présence de ces cellules est appelée « maladie résiduelle minime » (MRM). La MRM augmente le risque de rechute (retour de la maladie). Il est important que votre enfant subisse des tests de dépistage de la MRM même s'il a obtenu une rémission.

Les médecins ont besoin des résultats du dépistage de la MRM à la fin de la phase d'induction pour déterminer le niveau de risque de rechute et la nécessité d'administrer d'autres traitements plus intensifs. Des tests très sensibles permettent de détecter la MRM. Les plus courants sont la cytométrie en flux, la réaction en chaîne de la polymérase (RCP) et le séquençage de nouvelle génération.

Un résultat positif au dépistage de la MRM signifie que des cellules leucémiques peuvent encore être détectées dans la moelle osseuse. Le risque de rechute est donc plus grand. Selon le nombre de cellules leucémiques détectées, le plan de traitement pourrait être modifié. Dans la LLA-T, les tests de MRM le plus souvent utilisés pour orienter les décisions de traitement ont lieu après la phase de consolidation.

Un résultat négatif au dépistage de la MRM signifie qu'aucune cellule leucémique résiduelle n'a pu être détectée et que le risque de rechute est donc moins élevé. Cependant, on pense que des cellules cancéreuses résiduelles indétectables subsistent dans l'organisme même lorsque les résultats des tests de MRM sont négatifs. Par conséquent, l'ensemble des jeunes atteints de LLA ont besoin de phases de traitement supplémentaires après la rémission. On administre la plupart de ces traitements en consultation externe, bien que certaines chimiothérapies requièrent une brève hospitalisation.



Phase de consolidation du traitement

La consolidation suit l'induction. Elle vise à tuer toutes les cellules leucémiques résiduelles qui pourraient provoquer une rechute. Les enfants à faible risque reçoivent généralement un traitement de consolidation moins intensif que ceux à risque élevé.

La phase de consolidation dure habituellement de quatre à huit semaines, selon la catégorie de risque de la LLA de votre enfant et le protocole de traitement. La chimiothérapie de consolidation ne nécessite pas d'hospitalisation. On l'administre souvent en consultation externe, ce qui permet à votre enfant de retourner à la maison après chaque traitement planifié. Un enfant peut cependant être admis à l'hôpital en cas de complication, par exemple de fièvre ou d'infection.

L'association de médicaments et la durée du traitement de consolidation varient. Les médicaments peuvent toutefois ressembler à ceux employés en induction. Souvent, on combine plusieurs médicaments chimiothérapeutiques pour éviter que les cellules leucémiques développent une pharmacorésistance.

Types de traitements de consolidation

Greffe allogénique de cellules souches

Dans le cadre de la consolidation, de très rares enfants en rémission reçoivent une greffe allogénique de cellules souches (GCS allogénique) provenant d'une personne avec qui, idéalement, ils ou elles ont un lien de parenté génétique. La GCS allogénique n'est pas utilisée comme traitement initial chez la plupart des enfants. Elle peut servir à traiter :

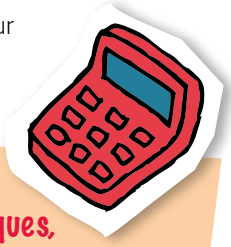
- les cas de LLA à risque très élevé;
- les enfants qui présentent un risque particulièrement élevé de rechute en raison de caractéristiques génétiques;
- les enfants qui n'ont répondu à aucun autre traitement;
- les personnes qui présentent un niveau de MRM très élevé après l'induction ou la consolidation.

Radiothérapie

Parfois, les cellules leucémiques se cachent à l'intérieur des testicules. Si les testicules de votre enfant présentent encore des signes de leucémie après l'induction, on pourrait recourir à la radiothérapie pour cibler cette partie du corps directement. Ce traitement a lieu durant la phase de consolidation.

La radiothérapie utilise des rayons X à haute énergie ou d'autres types de radiations pour tuer les cellules cancéreuses dans une petite zone ciblée du corps. La radiothérapie détruit les cellules leucémiques et endommage leur ADN, mais on ne peut ni les voir ni les sentir. Parce que les rayons peuvent également abîmer les cellules normales, on les dirige uniquement vers les zones touchées par le cancer, dans la mesure du possible, afin de réduire les effets secondaires à long terme.

La radiothérapie est divisée en plusieurs traitements appelés « fractions », qui sont administrés chaque jour du lundi au vendredi sur une période de plusieurs semaines. Le nombre de jours de traitement dépend de la dose de rayonnements nécessaire pour traiter les cellules leucémiques dans les testicules.

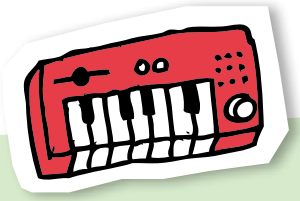


> « Dans le traitement des cancers pédiatriques, des retards surviennent pour diverses raisons. Parfois, les protocoles changent. Il n'est souvent pas possible de faire des plans concrets plus d'un jour ou deux à l'avance. Il faut apprendre à accepter l'inconfort. »
>
> - Kristin, dont l'enfant a reçu un diagnostic de LLA

Blinatumomab

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T (BiTE, de l'anglais *bispecific T-Cell engager*). Les anticorps BiTE sont des traitements à base d'anticorps monoclonaux qui se fixent à deux protéines différentes en même temps. L'un d'eux se lie à une protéine appelée « CD19 » sur les cellules B, y compris certaines cellules leucémiques. L'autre s'attache à une protéine appelée « CD3 » sur des cellules immunitaires appelées « cellules T ». En se fixant aux deux protéines, le médicament rapproche les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires, ce qui amène le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses. On utilise le blinatumomab chez certaines personnes atteintes de leucémie, selon leur catégorie de risque, car ce médicament contribue à réduire le risque de rechute. Il n'est généralement pas nécessaire chez les personnes qui ont une génétique favorable au traitement de la leucémie et qui ne présentent aucune maladie mesurable après la phase d'induction.

On administre le blinatumomab en perfusion intraveineuse continue pendant 28 jours. Le traitement commence généralement par une courte hospitalisation d'un à deux jours et peut ensuite être poursuivi à domicile. Un retour à l'hôpital est nécessaire tous les 4 à 7 jours pour le remplacement de la poche à perfusion. Le blinatumomab est considéré comme moins intensif que la chimiothérapie conventionnelle. La fièvre est fréquente au début du traitement parce que le système immunitaire réagit au médicament. Les effets secondaires plus graves, comme les maux de tête ou les convulsions, sont rares. Normalement, les cellules B de l'organisme produisent des anticorps qui aident à combattre les infections. Parce que le blinatumomab affecte également les cellules B normales, les médecins vérifient régulièrement les taux d'anticorps et peuvent administrer des anticorps de remplacement (immunoglobulines), au besoin.



Phase d'entretien provisoire du traitement

Une période de récupération moins intensive appelée « entretien provisoire » suit la phase de consolidation et la phase de blinatumomab (s'il y a lieu). Elle dure en général jusqu'à 8 semaines, entre les phases de consolidation (ou le bloc de traitement par blinatumomab) et d'intensification différée.

L'entretien provisoire comprend une chimiothérapie qui ne réduit pas la numération globulaire de manière importante. Votre enfant recevra généralement, par voie intraveineuse, un agent chimiothérapeutique et un immunosuppresseur en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Si la dose prescrite est faible, on peut administrer les médicaments en consultation externe. Les doses élevées peuvent nécessiter plusieurs jours d'hospitalisation (habituellement de 2 à 5 jours).

Phase d'intensification différée du traitement

La phase d'intensification différée vise à éliminer de l'organisme les cellules leucémiques résiduelles et résistantes aux médicaments. Elle dure la plupart du temps 8 semaines et comprend des associations chimiothérapeutiques comme celles utilisées dans les phases d'induction et de consolidation.

Le calendrier d'administration des doses et les médicaments précis varieront selon les caractéristiques de la maladie de votre enfant. La chimiothérapie en phase d'intensification différée ne nécessite généralement pas de séjour à l'hôpital, mais les enfants sont parfois admis à l'hôpital pour des complications, telles que de la fièvre ou une infection.

Phase d'entretien du traitement

L'entretien est la dernière phase du traitement, et la plus longue. Elle vise à maintenir la rémission. Les enfants reçoivent alors de plus faibles doses de chimiothérapie. Par conséquent, les effets secondaires s'avèrent souvent moins graves.

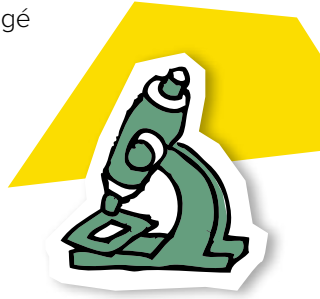
D'ordinaire, le traitement d'entretien dure deux ans à partir du début de la première phase d'entretien provisoire. Puisque certains de ces médicaments sont pris par voie orale à la maison, il est extrêmement important que les parents ou les personnes qui s'occupent de l'enfant veillent à ce que celui-ci respecte la posologie. Le non-respect de la prescription peut augmenter le risque de récidive du cancer

Traitement de la LLA récidivante ou réfractaire

La LLA récidivante est caractérisée par un retour du cancer après la rémission, ce qui se produit environ dans 10% à 15 % des cas pédiatriques de LLA. Il arrive également que des jeunes ne parviennent pas à obtenir de rémission parce que leur cancer ne répond pas au traitement; c'est ce qu'on appelle la « LLA réfractaire ».

Très grave, la LLA récidivante ou réfractaire peut être plus difficile à traiter que le cancer initial. Mais des options thérapeutiques existent. Le traitement de la LLA récidivante ou réfractaire est généralement plus intensif que le premier traitement.

Dans les cas pédiatriques de LLA récidivante ou réfractaire, on recommande d'effectuer un test génétique sur les cellules leucémiques avant le début du traitement. Le schéma de mutation des cellules leucémiques peut avoir changé depuis le diagnostic initial, ce qui peut avoir une incidence sur les décisions thérapeutiques.

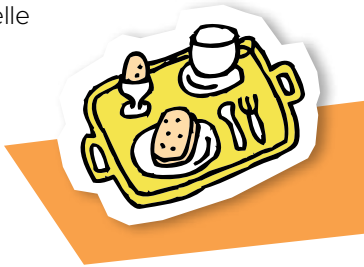


Chez les personnes atteintes de LLA Ph+, de nouvelles mutations du gène BCR-ABL1 surviennent parfois au fil du temps. Certaines peuvent être à l'origine d'une résistance à certains inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) spécifiques. Avant que votre enfant entreprenne un traitement pour une LLA Ph+ récidivante ou réfractaire, il est conseillé d'effectuer le dépistage des mutations du gène BCR-ABL1 afin de repérer tout changement pouvant limiter l'efficacité des TKI.

Traitement de la LLA récidivante

Le traitement de la LLA récidivante a pour but d'obtenir une nouvelle rémission complète et d'empêcher le retour de la leucémie. Plusieurs facteurs influent sur la détermination du traitement dont votre enfant a besoin, comme :

- le type de LLA (cellules B ou cellules T);
- le temps écoulé entre le diagnostic initial et la détection de la rechute (les récidives qui surviennent trois ans ou plus après le diagnostic sont associées à un meilleur pronostic);
- les résultats des tests génétiques réalisés sur les cellules leucémiques;
- les traitements antérieurs reçus par votre enfant pour la LLA;
- l'endroit du corps touché par la récidive :
  - si le cancer revient uniquement dans la moelle osseuse, on parle de « rechute médullaire isolée »;
  - si le cancer récidive en dehors de la moelle osseuse (par exemple, dans le système nerveux central ou les testicules), on parle de « rechute extramédullaire isolée »;
  - si le cancer réapparaît dans la moelle osseuse et à l'extérieur, on parle de « rechute combinée ».



Traitement de la LLA réfractaire

L'objectif du traitement de la LLA réfractaire est d'essayer de vaincre la maladie différemment. L'équipe soignante de votre enfant utilisera d'autres médicaments seuls ou en association pour obtenir une rémission, puis d'autres traitements pour augmenter les chances de guérison. Le type de traitement variera selon les facteurs suivants :

- Le type de LLA (cellules B ou cellules T)
- L'endroit du corps où la maladie persiste
- Les résultats des tests génétiques réalisés sur les cellules leucémiques
- Les traitements antérieurs reçus par votre enfant pour la LLA

Les traitements contre la LLA récidivante ou réfractaire peuvent comprendre les éléments suivants :

- Un essai clinique
- Des médicaments de chimiothérapie différents ou nouveaux, seuls ou en association
- Pour les cas pédiatriques de LLA Ph+, une chimiothérapie utilisant un TKI différent de celui employé lors du traitement initial des jeunes atteints de LLA-B
- Du blinatumomab, de l'inotuzumab ou une thérapie CAR-T en cas de LLA-B pédiatrique
- Une greffe allogénique de cellules souches provenant d'une personne compatible

Greffe allogénique de cellules souches

La GCS allogénique a pour objectif d'administrer une chimiothérapie intensive, puis de donner à votre enfant une transfusion de cellules souches saines provenant d'une autre personne pour remplacer celles que le traitement a détruites. Les cellules souches sanguines saines se développent et se multiplient ensuite, formant de nouvelles cellules de la moelle osseuse et du sang.

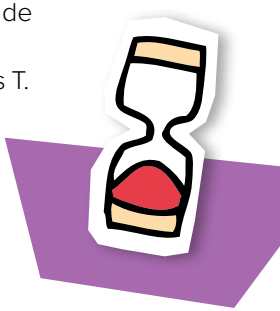
La GCS allogénique crée un nouveau système immunitaire qui aide l'organisme à lutter contre les infections et d'autres maladies. Ce nouveau système immunitaire présente aussi le potentiel de reconnaître et d'attaquer les cellules cancéreuses résiduelles dans l'organisme. Les cellules immunitaires greffées (appelées « greffon ») identifient les cellules leucémiques présentes dans l'organisme comme étant étrangères et les détruisent. On parle alors de l'effet du greffon contre la leucémie.

Malheureusement, un effet secondaire grave appelé « maladie du greffon contre l'hôte » (GVHD, de l'anglais *graft-versus-host disease*) peut parfois se développer après la GCS. Celui-ci se produit lorsque les cellules immunitaires du donneur ou de la donneuse (le greffon) identifient les cellules du corps du receveur ou de la receveuse (l'hôte) comme étrangères et les attaquent. Les parties de l'organisme le plus souvent endommagées par la GVHD sont la peau, le foie, l'estomac, les intestins et les yeux. La GVHD peut survenir dans les semaines suivant la greffe, ou beaucoup plus tard. Les médecins peuvent prescrire des médicaments pour la prévenir ou en réduire les complications.

Immunothérapie

L'immunothérapie, y compris le blinatumomab, l'inotuzumab et la thérapie CAR-T dirigée contre CD19, est devenue une partie importante du traitement de la LLA-B récidivante ou réfractaire chez les jeunes.

Les **anticorps monoclonaux** sont des protéines fabriquées en laboratoire qui visent certains antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses, de manière à nuire au fonctionnement des cellules et à les détruire. Une fois que l'anticorps trouve sa cible et s'y fixe, il « recrute » (exploite) d'autres parties du système immunitaire pour détruire la cellule qui contient l'antigène. En cas de LLA-T récidivante ou réfractaire, on utilise parfois le daratumumab, qui cible la protéine CD38 sur les cellules T.



On emploie souvent les **anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE)**, tels que le blinatumomab, qui ciblent la protéine CD19 sur les lymphoblastes B, dans le traitement de la rechute après un bloc de chimiothérapie.

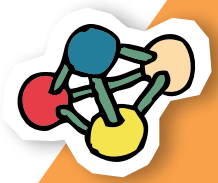
Les **conjugués anticorps-médicament (CAM)** sont composés d'un anticorps monoclonal chimiquement lié à un médicament. Autrement dit, on peut les considérer comme une association d'immunothérapie et de chimiothérapie ciblée. Dans le traitement de la LLA-B, on utilise l'inotuzumab, un anticorps monoclonal qui cible la protéine CD22 présente sur certains lymphoblastes B, lié (sous forme de CAM) à un agent cytotoxique (une calichéamicine), qui libère le médicament directement dans les cellules leucémiques.

Thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

La thérapie CAR-T est un type d'immunothérapie qui consiste à modifier les cellules immunitaires d'une personne afin qu'elles reconnaissent, puis attaquent les tumeurs cancéreuses. On prélève d'abord des lymphocytes T (globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les infections et le cancer) dans l'organisme de votre enfant. On les modifie ensuite par génie génétique en laboratoire pour produire à leur surface des récepteurs appelés « récepteurs antigéniques chimériques » (CAR, de l'anglais *chimeric antigen receptors*). Ces récepteurs reconnaissent une cible spécifique à la surface des cellules cancéreuses et s'y fixent. L'antigène le plus souvent ciblé par l'immunothérapie CAR-T dans la leucémie

à cellules B est appelé « classe de différenciation (CD) 19 ». L'antigène CD19 est exprimé à la surface de presque toutes les cellules B saines et cancéreuses, y compris les cellules de LLA-B. La thérapie CAR-T cible aussi parfois l'antigène CD22 dans les cas de LLA-B.

Les cellules modifiées sont réinjectées dans la circulation sanguine pour tuer les cellules cancéreuses. Bien que la thérapie CAR-T puisse constituer un traitement efficace, elle est également associée à un taux relativement élevé de complications graves, comme une fièvre élevée, de l'hypotension artérielle, des difficultés respiratoires, un état confusionnel aigu, une aphasie (perte de la capacité de parler et de comprendre le langage) et des complications neurologiques. Par conséquent, elle ne peut être administrée que dans des centres spécialisés qui possèdent l'expertise requise.



Autres types de traitement

La LLA pédiatrique étant une maladie complexe, l'équipe soignante de votre enfant pourrait utiliser divers autres types de traitements, en plus ou à la place de ceux qui sont décrits ici. Il peut par exemple s'agir de traitements ciblés, dont beaucoup ne sont proposés que dans le cadre d'essais cliniques.

Traitements ciblés

Inhibiteurs de kinase : D'autres inhibiteurs que les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) peuvent bloquer un type d'enzyme appelé « kinase ». Les cellules humaines comptent de nombreuses kinases différentes, qui contribuent à réguler des fonctions importantes, comme la signalisation, la division et la survie cellulaires. Certaines kinases sont plus actives dans certains types de cellules cancéreuses, et leur blocage peut empêcher la croissance des cellules cancéreuses. En cas de rechute de LLA-B comportant le gène BCR-ABL, on peut administrer un TKI qui n'a jamais été utilisé précédemment.

Les **inhibiteurs de la ménine** constituent une nouvelle classe de traitement ciblé contre le cancer qui ne peut être utilisée que chez les personnes atteintes de LLA présentant des altérations génétiques spécifiques, à savoir des translocations du gène KMT2A. La ménine est une protéine qui interagit avec les protéines hybrides anormales de la leucémie. Cette interaction est nécessaire à la croissance des cellules leucémiques. Lorsque les inhibiteurs de la ménine bloquent l'interaction de la protéine hybride avec la ménine, les cellules leucémiques meurent.

Les **inhibiteurs du protéasome** sont des médicaments qui bloquent l'action du protéasome, un type de complexe protéique dans les cellules leucémiques qui leur permet de survivre.

Les **inhibiteurs de BCL-2** (comme le vénétoclax) sont des médicaments proapoptotiques, c'est-à-dire qui favorisent la mort des cellules leucémiques.

Essais cliniques

On soumet chaque nouveau médicament contre le cancer à une série d'études soigneusement contrôlées avant de l'intégrer aux soins usuels en oncologie. On parle alors d'« essais cliniques ». Santé Canada exige que tous les nouveaux médicaments et autres traitements soient testés dans le cadre d'essais cliniques avant d'être soumis pour approbation. Les scientifiques utilisent les essais cliniques sur le cancer aux fins suivantes :

- Mettre au point un nouveau médicament
- Utiliser un médicament approuvé pour traiter un autre type de cancer
- Mettre à l'essai une association de médicaments
- Trouver une nouvelle façon d'administrer un médicament (pilule, voie intraveineuse, etc.)
- Prendre en charge les symptômes du cancer et atténuer les effets secondaires du traitement
- Dépister et diagnostiquer le cancer
- Empêcher la réapparition du cancer après le traitement
- Gérer les effets secondaires à long terme

Les tests de biomarqueurs que votre enfant a subis, avant le diagnostic et à la fin de son traitement de première intention, peuvent aider à trouver un essai clinique approprié. Les personnes participant à certaines de ces études sont recrutées en fonction de leurs biomarqueurs du cancer.

En prenant part à un essai clinique, votre enfant pourra consulter des médecins spécialistes de sa maladie, avoir accès à de nouveaux traitements de pointe et fournir des informations qui amélioreront les perspectives des personnes atteintes de LLA. Nous devons une grande partie des traitements et des informations dont nous disposons aujourd'hui aux personnes qui ont accepté de participer à des essais cliniques.

Toute personne souhaitant prendre part à un essai clinique est invitée à en parler à son hémato-oncologue. Ce spécialiste pourra la diriger vers les études qui pourraient lui convenir. Afin de vous préparer à avoir cette conversation, il peut être utile de :

- dresser une liste de questions à poser sur les risques et les avantages de chaque essai clinique;
- demander à un ou une proche de vous accompagner lors de votre visite médicale, à la fois pour vous soutenir et pour prendre des notes.

Conclusion

Grâce aux progrès réalisés en matière de traitement au cours des dernières décennies, les enfants, adolescentes et adolescents qui reçoivent un diagnostic de LLA sont maintenant beaucoup plus nombreux à vaincre la maladie. Le taux de guérison figure maintenant parmi les plus élevés de tous les cancers pédiatriques. Bon nombre de jeunes survivent à la maladie, retournent à l'école, vont à l'université, font leur entrée sur le marché du travail et ont à leur tour des enfants.

> « Ezra, aujourd'hui âgé de 8 ans, s'épanouit à l'école, même s'il a manqué toute l'année de maternelle et une grande partie de la première année d'école pendant son traitement. Il peut de nouveau suivre ses frères et n'a plus besoin de mesures particulières pour faire du sport ou participer à un camp d'été. »
>
> - Kristin, mère d'Ezra

Le traitement d'un cancer pédiatrique est complexe et touche toute la famille. Chaque membre doit pouvoir bénéficier d'un appui, d'autant plus que le processus thérapeutique peut s'étaler sur une longue période. La SLLC offre gratuitement du soutien personnalisé (1 833 222-4884). De plus, la section Mon enfant a un cancer du sang de notre site Web fournit de nombreuses ressources faciles à comprendre (vidéos, balados, fiches d'information et outils pour les enfants).

Nous sommes là pour vous aider.

La Société de leucémie et lymphome du Canada tient à remercier la Dre Nawar Dakhallah, M.D., hémato-oncologue pédiatre au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et professeure adjointe à l'Université de Montréal, pour son apport important au contenu de cette publication.

Cette publication a été rendue possible grâce au soutien de

SERVIER

SOCIÉTÉ DE LEUCÉMIE & LYMPHOME DU CANADA

LLS1882 2026-01