



Prise en charge palliative des leucémies aiguës lymphoblastiques avec le protocole vincristine-prednisone au CHU de Yopougon.

Palliative management of acute lymphoblastic leukemia with the vincristine-prednisone protocol at Yopougon University Hospital.

Maman Brah M^{1*}, Chefou M², Almoustapha AD³, Garba AA¹, Kouakou B⁴, Malam-Abdou B³, Kamara I⁴, Botti RP⁴, Danho NC⁴, Tolo-Diebkilé A⁴, Sanogo I⁴.

Mots-clés	Résumé
<i>Leucémie aiguë, lymphoblastique, LAL-Traitement palliatif- Oncovin- Prednisone- survie.</i>	Introduction : Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des hémopathies malignes. C'est le cancer le plus fréquent chez l'enfant de moins de 15 ans. L'objectif était d'évaluer le protocole OP (Oncovin et Prednisone) dans la prise en charge palliative des LAL. Patients et Méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive à visée évaluative, allant de Janvier 2014 à Aout 2018. Cette étude a concerné tous les patients suivis dans le service d'Hématologie Clinique du CHU de Yopougon (Abidjan) pour LAL sous traitement palliatif. Résultats : L'âge moyen des patients était de $33,9 \pm 20,25$ ans (extrêmes : 2-76 ans). Il y avait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,29. Le délai moyen de consultation était de $73,2 \pm 49,05$ jours (extrêmes : 7-180 jours). L'hyperleucocytose était le principal motif consultation (84,6%) avec altération de l'état général (statut performance OMS3 dans 46,2% des cas). On notait une prédominance de syndrome anémique (94,8%) et une thrombopénie sévère entre 0 et 25G/l était observée dans 41,0 % des cas. Au myélogramme on notait une prédominance de type cytologique LAL2 dans 51,3%. La majorité de nos patients étaient pronostiqués Risque élevé dans 82,1%. La survie moyenne des patients sous traitement palliatif OP était de 94 jours, significative par rapport à la moyenne de survie sans traitement palliatif OP qui était de 20 jours. Conclusion : L'approche palliative par le protocole vincristine-prednisone (OP) permet d'améliorer la survie moyenne. Cette prise en charge palliative des patients en phase avancée ou en phase terminale d'une leucémie qui reste encore à approfondir peut être utilisée dans nos milieux à ressources limitées.
Keywords:	Abstract
<i>Acute leukemia, palliative care, vincristine, Oncovin, Prednisone- survival</i>	Introduction: Acute lymphoblastic leukemias (ALL) are malignant hemopathies. It is the most common cancer in children under 15 years old. The objective was to evaluate the OP protocol (Oncovin and Prednisone) in the palliative management of ALL. Patients and Methods: this is a retrospective, descriptive study with an evaluative aim, going from January 2014 to August 2018. This study concerned all the patients followed in the Clinical Hematology Department of the Yopougon University Hospital (Abidjan) for ALL under palliative treatment. Results: The mean age of the patients was 33.9 ± 20.25 years (range: 2-76 years). There was a male predominance with a sex ratio of 1.29. The mean time to consultation was 73.2 ± 49.05 days (range: 7-180 days). Hyperleukocytosis was the main reason for consultation (84.6%) with deterioration in general condition (WHO performance status3 in 46.2% of

cases). There was a predominance of anemic syndrome (94.8%) and severe thrombocytopenia between 0 and 25G / l was observed in 41.0% of cases. The myelogram showed a predominance of cytological type LAL2 in 51.3%. The majority of our patients were predicted to be High risk in 82.1%. The mean survival of patients on palliative OP treatment was 94 days, significant compared to the mean survival without palliative OP treatment which was 20 days.

Conclusion: The palliative approach using the vincristine-prednisone (OP) protocol improves average survival. This palliative care of patients in advanced or terminal phase of leukemia, which still remains to be studied, can be used in our settings with limited resources.

Introduction

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération médullaire monoclonale des cellules lymphoïdes immatures plus ou moins bloquées à un stade précoce de leur différenciation (blastes) [1–5]. Le tableau clinique des LAL est en général le reflet de l'insuffisance médullaire (signes d'intolérance à une anémie, infections favorisées par la granulopénie ou syndrome hémorragique par manque de plaquettes) et/ou de la prolifération blastique (hypertrophie des organes hématopoïétiques, syndrome de leucostase, atteintes diverses, en particulier neuroméningées) [2,3,6,7]. Il survient à tout âge et est le cancer le plus fréquent chez l'enfant de moins de 15 ans avec un pic entre 2 et 5 ans et représente 80% des LA de l'enfant [7–10]. Il représente 20% des leucémies aiguës de l'adulte avec un pic autour de 50 ans [1, 2]. Son étiologie est le plus souvent inconnue, mais des facteurs favorisants doivent être recherchés [3,7,11]. Son analyse est cytologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire, afin d'identifier au mieux les caractères des cellules leucémiques et de définir des critères pronostiques, indispensables à la prise en charge thérapeutique en milieu spécialisé [1,7,11]. Dans les pays développés, le traitement de cette hémopathie maligne permet de guérir près de 80% des enfants atteints [1,12,13]. Les résultats du traitement des LAL sont décevants dans la plupart des pays africains avec un taux de survie de moins de 10% [14]. Devant l'agressivité, le

coût et les résultats actuels des traitements dans nos pays en développement ne serait-il pas mieux d'envisager des soins palliatifs d'emblée comme alternative aux chimiothérapies conventionnelles, pour conserver en qualité ce qui peut être perdu en quantité de vie ? Quand on sait que dans l'ensemble, le traitement palliatif est assez bien toléré [15]. Le but de cette étude était d'évaluer la prise en charge palliative des leucémies aiguës lymphoblastiques avec le protocole vincristine-prednisone (OP).

Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et évaluative d'une durée de 4 ans et 08 mois, allant de Janvier 2014 à Aout 2018. Cette étude a concerné tous les patients suivis dans le service pour LAL pendant la période d'étude. Ils ont été constitués en groupe de ceux qui sont pris en charge par le protocole palliatif OP (Il existe des preuves substantielles que la vincristine et la prednisone induisent l'apoptose dans une série de types de cellules leucémiques et ceux qui sont traités autrement [6,16].

Affiliations :

1- Hôpital National de Zinder, Université de Zinder, 2- Hôpital de référence de Maradi, 3- Hôpital National de Niamey, Université Abdou Moumouni de Niamey, Niger, 4- Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, Abidjan, RCI.

*Auteur correspondant : Dr MAMAN BRAH Moustapha, mail : brahandine@gmail.com

Les dossiers ont servi de base pour l'exploitation des données dans une fiche préétablie qui a permis de rassembler les principaux caractères cliniques de chaque malade porteur d'une LAL, ainsi que les explorations biologiques dont il a bénéficié et enfin son évolution après traitement. Ont été inclus dans notre étude les patients de tout âge et de deux sexes suivis dans le service. Étaient considérés de niveau socio-économique bas les fonctionnaires, les élèves et les agriculteurs, qui n'avaient pas les moyens de faire face aux dépenses liées aux soins. Nous avons regroupé nos patients par groupes pronostiques (risque standard et risque élevé) tels que définis par le National cancer Institute Américain, déterminé comme suit [16] :

- Risque standard (4 critères) : L'âge > 1 an et < 10 ans ; GB < 50.000/mm³ ; immunophénotypage LAL B ; SNC non atteint.
- Risque élevé (un seul critère suffit) : L'âge < 1an et ≥ 10 ans ; GB ≥ 50.000/mm³ ; immunophénotypage LAL T ; SNC atteint.

Le protocole OP (Oncovin-Prednisone) se déroule comme suit :

Une phase initiale :

- Vincristine (Oncovin®), dose : 1,5 mg / m² en IV à j1, j8, j15, (j22)
- Prednisone (Cortancyl®), dose : 60 mg / m² en PO de j1 à j15.

Elle est destinée à obtenir un retour à des paramètres clinico-biologiques plus ou moins normaux : examen clinique normal, la numération formule sanguine avec plus de 100.000 plaquettes/mm³, PNN au-delà de 1000/mm³ et un taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dl et la moelle doit avoir une richesse normale et contenir moins de 5% de blastes.

Une phase de suivi :

En fonction du résultat de l'hémogramme :

- Vincristine (Oncovin®), Dose : 1,5 mg / m² en IV à j1, j8, j15, (j22)
- Prednisone (Cortancyl®), Dose : 60 mg / m² en PO de j1 à j15

pour leucémie aiguë lymphoblastique confirmée au myélogramme et autre examen adéquat pendant la période d'étude. Au total 39 patients ont été inclus. Les variables épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques (patients repartis en fonction de l'approche palliative utilisée pour la prise en charge de la LAL : réanimation seule ou protocole OP) et évolutives ont été étudiées.

Une surveillance est réalisée (Examen clinique, Numération formule sanguine toutes les semaines, Myélogramme au 28^{ième} jour) pour vérifier que le traitement est adapté et efficace, mais aussi pour détecter des effets indésirables qui seront traités par une thérapie de support.

Le dépouillement et les analyses statistiques ont été effectués avec Epi info 3.5.1. Nos résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de figures discutés, commentés et comparés aux données actuelles de la littérature. Les logiciels Word et Excel de Microsoft Office 2013 ont été utilisés pour la saisie du document et la conception des tableaux et figures. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type et en pourcentage d'individus. Le principal test statistique non paramétrique utilisé a été le test de Chi-deux ou de Fisher avec IC à 95%. Nos difficultés ont été le manque de moyens financiers qui a empêché nos patients de réaliser certains examens diagnostiques et pronostiques, mais aussi l'irrégularité dans la réalisation du traitement et du bilan d'évaluation.

Résultats

Durant la période d'étude, nous avons enregistré 39 patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique, traités selon le protocole OP. L'âge médian était 35 ans (extrêmes : 2 et 76 ans). La tranche de 15 à 30 ans représentait 25,7% (n=10). Le sexe masculin était à 56,4% (n=22) ; soit sex-ratio de 1,29. Les patients de bas niveau socio-économique (élèves, fonctionnaires, agriculteurs) constituaient 82% (n= 32). Les aspects

sociodémographiques sont résumés dans le **tableau I**.

Tableau I : répartition des patients selon les aspects sociodémographiques

Variables		Nombre (%)
Age (ans)	[2-10[	9 (23,1)
	[10-30]	10 (25,7)
	] 30-40]	8 (20,5)
	> 40 ans	12 (30,7)
Sexe	Féminin	17 (43,6)
	Masculin	22 (56,4)
Profession	Elèves	16 (41)
	Fonctionnaires	11 (28,2)
	Agriculteur	5 (12,8)
	Commerçant	2 (5,2)
	Autres	5 (12,8)
	(préscolaire)	

Les patients avec un délai moyen de consultation compris entre 30 et 90 jours étaient majoritaires dans 41,1% (n = 16). La moyenne de délai de consultation est de 73,2 ± 49,05 jours (extrêmes 7 et 180 jours), avec une médiane de 60,0 jours et une altération de l'état général (status performans OMS ≥ 3) dans 46,2% (n = 18). Le syndrome anémique était retrouvé dans 94,8% (n = 37). Les aspects cliniques sont résumés dans le **tableau II**.

Tableau II : Répartition des patients selon les aspects cliniques

Variables		n (%)
Délai de consultation (jours)	[0-30]	13 (33,2)
	] 30-90]	16 (41,1)
	> 90]	10 (25,6)
Status performans OMS	OMSI	7 (17,9)
	OMSII	14 (35,9)
	OMSIII	18 (46,2)
Signes	Syndrome anémique	37 (94,8)
	Syndrome infectieux	23 (58,9)
	Syndrome hémorragique	9 (23)
	Syndrome T *	3 (7,6)
	Syndrome IM **	13 (33,3)
	Syndromes T et d'IM	23 (58,9)

* T : tumoral ; ** IM : insuffisance médullaire

Le type cytologique LAL2 représentait 51,3% (n=20) et dans 74,4% (n=29) l'immunophénotypage n'a pas pu être réalisée. Avant le traitement OP la moyenne de leucocytes était de 55 G/l, celle du taux d'hémoglobine et de plaquettes était respectivement de 6,3 g/dl et de 55 G/l. La blastose sanguine était présente dans 69,2% (n = 27). Les aspects paracliniques sont résumés dans le **tableau III**.

Les patients étaient classés groupe Risque élevé dans 82,1% (n = 32) et ceux ayant bénéficié du traitement palliatif OP représentaient 48,7% (n=19). On notait une moyenne de survie longue de 94 jours sous traitement palliatif OP et 20 jours sans OP. Cette différence était statistiquement significative (p=0,0003; Khi²=23,57). Les aspects pronostiques et thérapeutiques sont résumés dans le **tableau IV**, **figure 1**.

Tableau III : Répartition des patients selon les aspects paracliniques

Variables		Moy.	Extrêmes
Résultats NFS	Leucocytes (Giga/l)	55	1-239
	Hémoglobine (g/dl)	6,3	3-10
	Plaquettes (G/l)	55	5-349
	Blastose sanguine	27	69,2%
Type cytologique		n	%
	LAL1	9	23,1%
	LAL2	20	51,3%
	LAL3	4	10,2%
Immuno-phéno-typage	LALT	6	60%
	LALB	4	40%

Discussion

Différents facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques interfèrent dans le traitement des LAL [4,7-12,17]. Cette prise en charge repose sur une polychimiothérapie administrée sur plusieurs années [1,10,15-18-20]. Dans nos pays d'Afrique subsaharienne, le traitement optimal serait difficilement applicable compte tenu des

capacités financières limitées des malades et de l'insuffisance du plateau technique dans la prise en charge des leucémies aiguës [8,9,13,14,21–24]. Ceci nous a amenés à évaluer un traitement palliatif à base d'Oncovin et de Prednisone des LAL. Cette étude rétrospective et descriptive à visée évaluative de 39 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, traités selon le protocole de la prise en charge palliative des LAL. Parmi ces patients inclus dans notre étude, 19 avaient bénéficié de l'approche palliative OP et les 20 autres avaient bénéficié uniquement des soins de support. Il faut reconnaître qu'il y'a beaucoup de différences dans le traitement de LAL entre différents pays et des difficultés à adapter un traitement décisionnel [10,15,16,19]. Surtout quand on sait que l'âge fait partie des facteurs pronostiques les plus importants influençant le devenir des patients avec LAL [1,12,25]. La fréquence hospitalière de la LAL dans notre étude (8 cas par an) est comparable à d'autres études africaines [8,13,14]. L'âge moyen de nos patients était de 33,9 ans.

Tableau IV : Répartition des patients selon les aspects thérapeutiques et pronostiques.

Variables		
Groupe	Patients sous OP	19 (48,7%)
	Patients sans OP	20 (51,3%)
Classification pronostique	Risque standard	7 (17,9%)
	Risque élevé	32 (82,1%)
Survie	Patients sous OP	94±80 (20-330)
Moyenne (jours)	Patients sans OP	20±23 (2-74)

Dans la littérature, la LAL touche beaucoup plus les enfants de moins de 10 ans et les personnes âgées après 60 ans [2,10,12,15,16]. La différence observée était probablement liée à la taille de notre échantillon. Dans notre série, il y'avait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,29 en concordance avec le constat fait par d'autres études [8,13,14,25]. On a constaté dans cette série la prédominance des

LAL chez les populations de bas niveau socio-économique, dont les élèves (41,0%), les fonctionnaires (28,2%), les agriculteurs (12,8%). Les commerçants ne représentaient que 5,2% des cas. Cette répartition n'a rien de spécifique par rapport à la maladie.

Dans l'étude de Togo et al [21], plus du tiers des patients avaient consulté cinq mois après le début de la maladie. Ce qui s'explique par le manque de couverture sanitaire, la pauvreté de la population et leur culture sanitaire très basse. Le status performans OMS ≥ 2 signes (mauvais pronostic) était retrouvé dans 82,1% des cas.

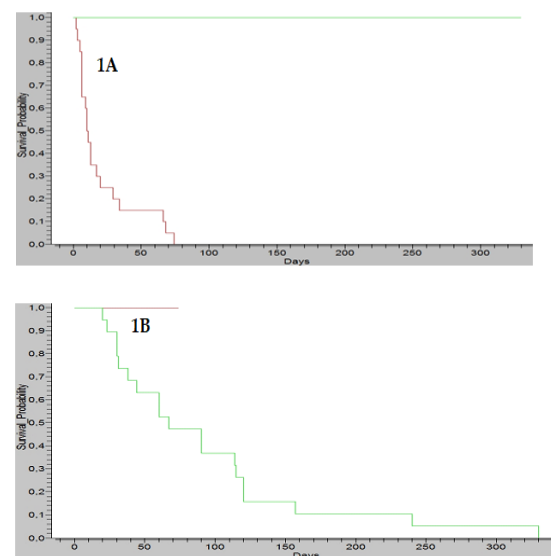


Figure 1 : A- Représentation de la courbe de survie des patients sans OP ; B- courbe de survie des patients sous OP.

L'altération de l'état général et la fièvre dans les LAL traduisent souvent le retard à la consultation, réduisant ainsi les chances de guérison, car les malades arrivaient à un stade déjà avancé de la maladie, ce qui rend difficile la prise en charge [2,6,9,10,21]. Dans notre étude, 48,7% des patients avaient bénéficié d'un traitement palliatif OP (à base de sulfate d'oncovin et de prednisone). Les moyennes de survie globale étaient de 94 jours sous traitement palliatif OP et de 20 jours sous réanimation seule. La comparaison de ces deux moyennes de survie était statistiquement significative ($p=0,0003$).

Dans une étude appliquée aux sujets âgés, réalisée au service d'hématologie clinique à l'Hôpital Edouard-Herriot de Lyon, la médiane de survie des patients recevant un traitement à visée palliative allait de 1 à 14 mois [15]. Autres approches, basées sur des chimiothérapies moins myélosuppressives ont permis d'augmenter le taux de réponse et de diminuer le risque de rechute avec un bénéfice en survie qui a pu s'observer jusqu'à l'âge de 50–60 ans [1]. Le résultat de notre série, bien que limitée, vient confirmer les données de la littérature africaine sur le bénéfice de la chimiothérapie palliative dans la LAL avancée [8,9,13,14,21–23]. Des nombreux obstacles expliquent cet état de fait observé dans les pays à ressources limitées : Les anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes sont fréquentes dans les LAL. La non-disponibilité des études cytogénétiques et moléculaires qui sont aujourd'hui essentielles non seulement à la classification, mais également à la stratification pronostique et à la décision thérapeutique [10], le retard à la consultation, les difficultés diagnostiques, le coût financier élevé du traitement, la non-disponibilité/ou rupture des médicaments anticancéreux, la difficulté de prise en charge des complications intercurrentes, l'absence de cadre adapté à la prise en charge, l'absence de service de radiothérapie fonctionnel, la lassitude des familles devant la longueur et les complications des traitements sont dissociables ou indissociables de la prise en charge spécifique de la maladie [2].

Conclusion

La prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) constitue un défi dans notre contexte. Les patients consultent en retard et ont un bas niveau socio-économique. L'approche palliative par le protocole vincristine-prednisone (OP) permet d'améliorer la survie. Cette prise en charge palliative des patients en phase avancée ou en

phase terminale d'une leucémie aiguë lymphoblastique qui reste encore à approfondir par d'autres études peut être utilisée dans nos milieux à ressources limitées.

Conflit d'intérêts : aucun

Références

1. Rabian F, Boissel N. LAL chez l'adulte: apport et limite de la prise en charge pédiatrique. *Bull Cancer (Paris)*. 2021;108(2):187-97.
2. Lara D, Gauthier M. Leucémies aiguës lymphoblastiques. *Hématologie*. 2014;20(2):116-29.
3. Farnault L, Boudjarane J, Baccini V E. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *EM-Consulte*. 2014; [13-018-G-40] - Doi : 10.1016/S1155-1984(14)62406-7.
4. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. mai 2018;59(5):1033-50.
5. Gregory S. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Treatment and Management Updates. *Semin Oncol Nurs*. 2019; 35(6):150951.
6. Thomas X, Tavernier E, Le Q-H. Leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé: pronostic et traitement. *Bull Cancer (Paris)*. 2004;91(9):713-20.
7. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577.
8. Koffi KG, Kueviakoe I, Nacoulma E, Sangare A, Sanogo I, Tchetcha B, et al. Aspects épidémiologiques des leucémies aiguës en Côte d'Ivoire. *Carcinol Prat En Afr*. 2000;3(1):14-5.
9. Nirina MH, Rakotoarivelo ZL, Ntoezara A, Rasolonjatovo AS, RakotoAlson AO, Rasamindrakotroka A. Épidémiologie et diagnostic des leucémies aiguës à l'hôpital Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo Madagascar. *J Afr CancerAfrican J Cancer*. 2015;7(4):186-9.
10. Ducassou S. Traitement des leucémies aiguës de l'enfant: aujourd'hui et demain. *Perfect En Pédiatrie*. 2018; 1(3):185-91.

11. Richard-Carpentier G, Kantarjian H, Jabbour E. Recent Advances in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* avr 2019;14(2):106-18.
12. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 1 nov 2020;105(11):2524-39.
13. Sawadogo D, Yapo A, Sangaré M, Tolo A, Yayo-Ayé M. Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'hémopathies malignes à Abidjan au cours de la décennie 1995–2004. *J Afr Cancer/African J Cancer.* 2009;1(1):4-10.
14. Douamba S, Diallo F, Nagalo K, Tamini L, Dao L, Yé D. Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à Ouagadougou (Burkina Faso): résultats de la prise en charge selon le protocole du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique 2005. *Pan Afr Med J.* 2018; 29(1):1-5.
15. Saygin C, Grieselhuber N, Blachly J, Byrd JC, Vasu S, Larkin K, et al. Outcomes of the cyclophosphamide, vincristine, prednisone (CVP) +/- rituximab (R-CVP) regimen in older patients with newly diagnosed Ph-acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2020; 89:106297.
16. Haque S, Vaiselbuh SR. Vincristine and prednisone regulates cellular and exosomal miR-181a expression differently within the first time diagnosed and the relapsed leukemia B cells. *Leuk Res Rep.* 2020; 14:100221.
17. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol/J Hematol Oncol.* 2020; 13(1):70.
18. Ganesan P, Kayal S. How I Treat Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2021, DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731979>.
19. Cook LB, Phillips AA. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2021; 137(4): 459-70.
20. Reid JH, Perissinotti AJ, Benitez LL, Boyer D, Lee W, Burke PW, et al. Hybrid chemotherapy regimen (FLAG-IDA-vincristine-prednisone) for acute leukemia with mixed-phenotype blasts. *Leuk Res.* 2021; 103:106539.
21. Togo B, Traoré F, Leverger G, Diakite A, Diallo S. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant: 12 observations au Mali. *Médecine Trop.* 2011;71(6):629-31.
22. Nikiéma M, Traoré W, Koulidiati J, Kaboré D, Sanou F, Ouattara A et al. Contribution du myélogramme au diagnostic des hémopathies au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou: à propos de 175 ponctions médullaires. *Rev Afr Malgache Rech Sci Santé.* 2020;2(1): 17-24.
23. Okello CD, Niyonzima N, Ferraresso M, Kadhumbula S, Ddungu H, Tarlock K, et al. Haematological malignancies in sub-Saharan Africa: east Africa as an example for improving care. *Lancet Haematol.* 2021; (10):e756-e769.
24. Ngolet LO, Galiba Atipo Tsiba FO, Malanda F, Nguelongo Ova J, Ibara G, Elira Dokekias A. Hémopathies malignes à Brazzaville (Congo): analyse de situation. *Médecine Afr Noire.* 2018;65(1):37-43.
25. Andrianarivony RT, Inzaki A, Rakotomahefa Narison ML, Rasolofo J, Rakoto Alson O, et al. Pronostic des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant traitées dans le protocole LAL GFAOP 2005. *Rev. Malg. Ped.* 2018;1(2):39-44.