

**PROFILS EPIDEMIO-CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DES LEUCEMIES
AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT : A PROPOS DE 72 CAS
COLLIGES A L'UNITE PILOTE D'ANTANANARIVO**

**EPIDEMIO-CLINICAL AND THERAPEUTIC PROFILE OF PEDIATRIC
LYMPHOBLASTIC ACUTE LEUKEMIAS: 72 CASES SEEN AT THE PILOT UNITY OF
PEDIATRIC ONCOLOGY, ANTANANARIVO**

RASOLOFO Joaly¹, TSIFIREGNA Rosa Lalao¹, RAKOTOMAHEFA NARISON Mbolanirina Lala², Andrianjanahary Onja¹,
RAKOTOMALALA Lova¹, ROBINSON Annick Lalaina³, RAOBIJAONA Honoré Solofoniaina³

¹Ancien interne de l'internat qualifiant en Pédiatrie, Faculté de Médecine d'Antananarivo ;

²Ancien chef de clinique en Pédiatrie, Faculté de Médecine d'Antananarivo

³Professeur Titulaire d'enseignement supérieur et de recherche en Pédiatrie, Faculté de Médecine d'Antananarivo

Nombre de tableaux : 01

Nombre de figures : 05

Reçu le 06 Novembre 2016

Accepté le 28 Mai 2022

RESUME

Introduction : Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce de différenciation. Elles représentent la pathologie maligne la plus fréquente chez l'enfant. Notre objectif était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques des LAL de l'enfant suivis au sein de l'unité pilote d'oncologie pédiatrique d'Antananarivo.

Méthodes : C'était une étude rétrospective descriptive portant sur les enfants suivis dans cette unité de 2006 à 2013.

Résultats : Nous avons recensé 72 nouveaux cas. L'âge moyen était de 5,6 ans et la sex-ratio de 1.8/1. A l'admission, un syndrome anémique a été observé chez 65% des enfants. Cinquante-quatre pourcent des cas ont présenté une fièvre, 52% une adénopathie et dans plus de 50% une hépatosplénomégalie. Quatre virgule un pourcent des patients présentaient un élargissement médiastinal. Les atteintes neurologiques et testiculaires étaient rares. Une hyperleucocytose a été observée chez 12,5% des patients et la blastose périphérique a été notée dans plus de 60% des cas. La LAL était de type L2 dans 62% des cas. Quatre-vingt-sept pourcent des patients ont été traités par le protocole LAL GFAOP 2005 avec une rémission complète en fin d'induction chez 76,8% des cas et une rechute chez 23,8% des patients.

Conclusion : Le pronostic des LAL s'est nettement amélioré dans les pays développés tandis que l'Afrique et Madagascar semblent encore à la traîne. Les résultats du protocole du GFAOP sont encourageants et le suivi à long terme des enfants traités et l'analyse des taux de survie feront l'objet d'une étude ultérieure.

Mots clés: Aspects cliniques-Enfants-Epidémiologie-Leucémie aiguë lymphoblastique-Traitement.

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia is a malignant proliferation of lymphoid cells blocked at an early stage of differentiation. They represent the most common malignancy in children. Our Aim was to describe the epidemiological, clinical, biological and therapeutic aspects of children treated in the pediatric oncology unit of Antananarivo.

Methods: This was a retrospective descriptive study of children treated in the pediatric oncology unit of Antananarivo, during 8 years from 2006 to 2013.

Results: We identified 72 cases. The average age was 5.6 years and the sex ratio was 1.8 / 1. On admission, an anemic syndrome was observed in 65% of children. 54% had a fever, 52% lymphadenopathy; over 50% hepatosplenomegaly and 4.1% of patients had a mediastinal widening. Neurological and testicular damage were rare. Leukocytosis was observed in 12.5% and peripheral blasts were noted in 60% of cases. The LAL was L2 type in 62%. In total, 87% of patients were treated with LAL protocol GFAOP 2005. We found a complete remission at the end of induction in 76.8% of cases, a relapse in 23.8% of patients.

Conclusion: The prognosis has improved significantly in developed countries while Africa and Madagascar situation still seem to lag behind. The results of GFAOP protocol are encouraging and the long term follow up of treated children and analysis of survival rates will be subject to further study.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia - Children- Clinical aspect- Epidemiology- Treatment

INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique ou LAL est caractérisée par une expansion clonale de cellules de la lignée lymphoïde, bloquées à un stade immature, envahissant la moelle osseuse, le sang et parfois les différents organes hématopoïétiques (1). Elle représente l'affection maligne la plus fréquente à l'âge pédiatrique et constitue environ 30% de l'ensemble des cancers de l'enfant (2,3).

L'incidence globale des LAL varie selon les pays : l'incidence la plus élevée est observée dans les populations hispaniques (3). Dans les pays en voie de développement comme l'Afrique et Madagascar, les informations sont plus rares : il y a peu de grandes statistiques et peu de registres du cancer en général. Le lymphome de Burkitt y est plus fréquent que les LAL (4). Les taux de guérison sont très difficiles à évaluer et il est vraisemblable que la majorité des cas n'est pas diagnostiquée, donc pas traitée (4).

En 2004, l'unité pilote d'oncologie pédiatrique d'Antananarivo a été créée avec le soutien du Groupe

Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP). Elle regroupe les trois services qui prennent en charge les pathologies malignes de l'enfant : le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (CHUJRB), l'unité d'oncologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire Mère-enfants Tsaralalana (CHUMET) et le service d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUJRA). Les LAL sont principalement traitées dans les deux services de pédiatrie du CHUJRB et CHUMET. Notre étude avait pour objectif de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cas de LAL de l'enfant observés dans ces deux services

METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective et descriptive des cas de LAL de l'enfant de moins de 15 ans diagnostiqués et admis dans les deux services de pédiatrie du CHUJRB et CHUMET de 2006 à 2013. Les variables analysées étaient : l'âge au diagnostic, le sexe, le tableau

clinique initial, le type de LAL selon la classification Franco-américano-britannique (FAB), la numération formule sanguine (NFS) au diagnostic, la radiographie pulmonaire, l'atteinte méningée, le protocole thérapeutique adopté, le résultat à la fin du traitement d'induction et l'aspect évolutif.

RESULTATS

Aspects épidémiologiques

De 2006 à 2013, nous avons enregistré 72 cas de LAL de l'enfant de moins de 15 ans. L'âge des enfants variait de 14 mois à 15 ans avec un âge moyen de 5.4 +/- 1.47 ans. La tranche d'âge de 4-6 ans était la plus touchée car concernait 38,8% des cas (figure 1). Nous avons noté une prédominance masculine avec 40 garçons (55,5%) et 32 filles (44,5%). La sex-ratio était de 1.8/1.

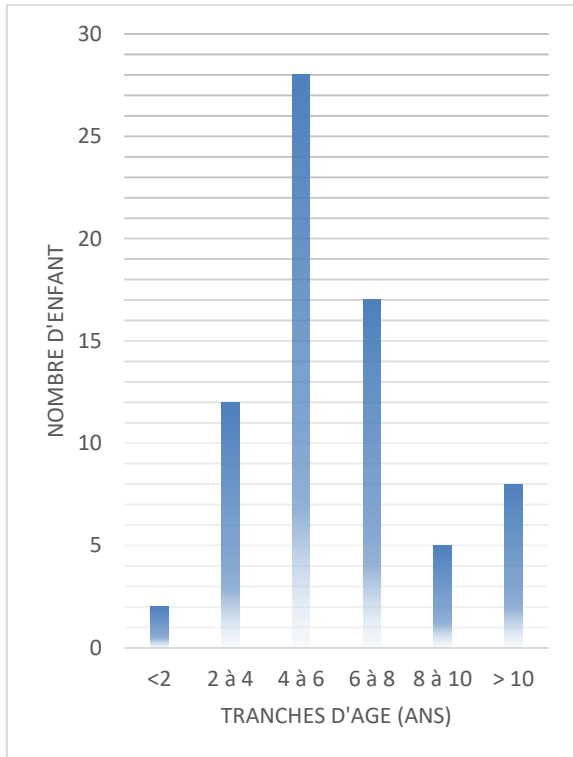


Figure 1 : Répartition des LAL selon la tranche d'âge

Présentations cliniques

La figure 2 illustre les signes cliniques présentés par les patients à l'admission, dominés par les signes en faveur d'une insuffisance médullaire (anémie, syndrome hémorragique), le syndrome infectieux et le syndrome tumoral (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies). Une douleur osseuse a été notée dans 55,5% des cas. Cinq patients (6,9%) avaient eu une atteinte pleurale.

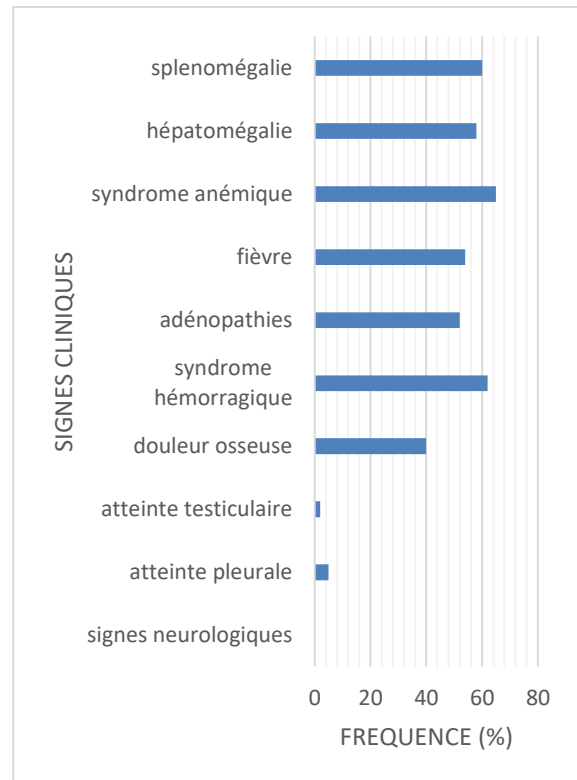


Figure 2 : Signes cliniques au diagnostic

L'état nutritionnel a été évalué selon le rapport poids sur taille rapporté sur les standards de référence de l'OMS 2006. Six patients (8,3%) étaient en état de malnutrition sévère et 20 patients (27,7%) malnutrition modérée. Par ailleurs, nous avons noté deux cas de drépanocytoses hétérozygotes documentés associés à la LAL et un enfant présentant une trisomie 21.

L'étude de la numération formule sanguine a montré les différentes anomalies illustrées par la figure 3. Une anémie a été observée dans 90,2 % des cas, avec une thrombopénie dans 79,1% des cas.

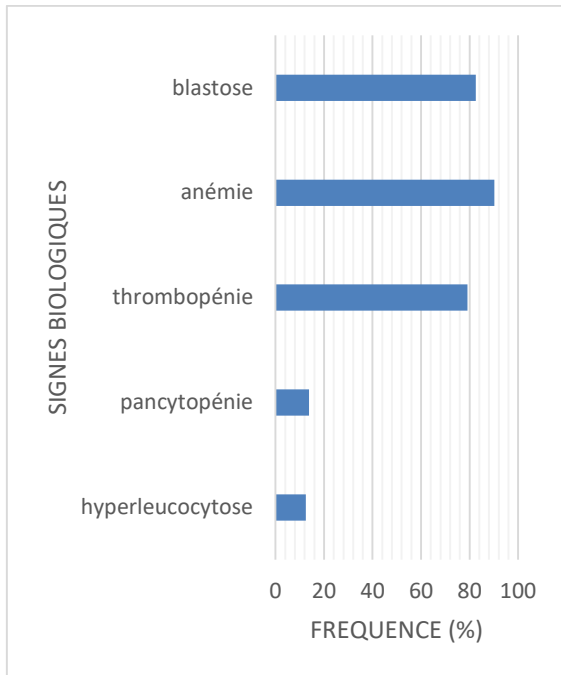


Figure 3 : Hémogramme au diagnostic

Treize virgule huit pourcent (13,8%) des enfants ont présenté une pancytopénie. Par contre, chez 12,5% des cas, la NFS a montré une hyperleucocytose (figure 4). Une blastose sanguine a été notée dans plus de 80% des cas. Selon la classification FAB, 62% des enfants ont présenté une LAL 2. La LAL 1 n'a été observée que chez 38% des malades. Aucun enfant n'a bénéficié d'un immunophénotypage ni d'une étude cytogénétique. L'étude du LCR a mis en évidence la présence de blastes chez 4 patients soit 5,5% des cas. La radiographie pulmonaire a mis en évidence un élargissement médiastinal chez 3 patients (4,1%).

Traitement

Selon le protocole de traitement élaboré par le GFAOP, la LAL était de risque standard lorsque l'enfant était âgé de 1 à 15 ans avec un taux de globule blanc initial à moins de 50000/mm3 avant 10 ans et moins de 100000/mm3 avant 15 ans et une absence d'élargissement médiastinal à la radiographie du thorax. Soixante-trois patients (87,5% des cas) ont été traités selon le protocole LAL-GFAOP 2005.

Les 9 autres patients avaient présenté une LAL de haut risque et étaient traités par autres protocoles : les protocoles du French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE 2000) ou ceux de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ces protocoles ont été modifiés et adaptés selon la disponibilité des médicaments.

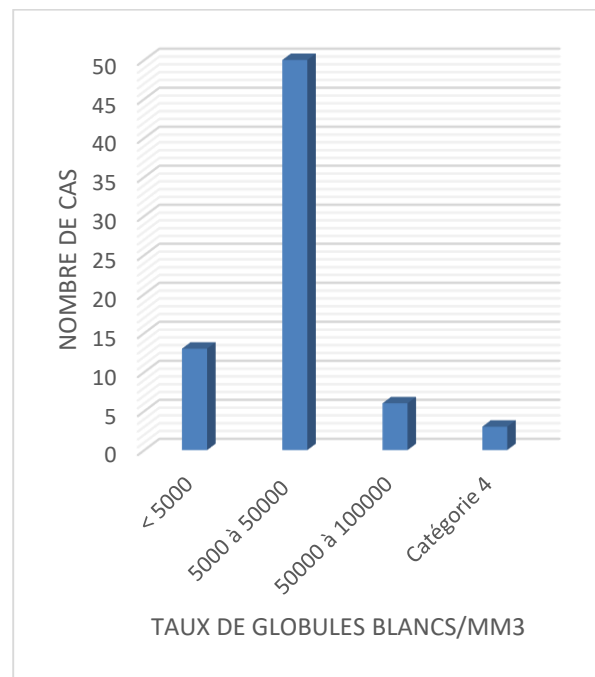


Figure 4 : Taux de globules blancs initial

Parmi les 63 enfants traités selon le protocole LAL GFAOP 2005, 48 cas soit 76,8% ont obtenu une rémission complète à l'issue du traitement d'induction. Un échec à l'induction a été observé chez 15 patients (23,8%) et 5 enfants (7,9%) sont décédés pendant cette phase de traitement. Les décès sont survenus après évolution leucémique (1cas), syndrome hémorragique (3 cas) ou infection (1cas). Pour les 9 enfants traités par autre protocole que celui du GFAOP, la rémission en fin d'induction a été obtenue chez 4 patients (44,4%). 5 cas soit 38,4% sont décédés pendant la phase d'induction. Les

causes de décès ont été un syndrome de lyse (3 cas), syndrome hémorragique (1 cas) et évolution leucémique (1 cas).

Avec un recul de 2 ans, le suivi des enfants en rémission complète en fin d'induction est illustré par le tableau II

Tableau I : Evolution des enfants en rémission complète à 2 ans après le traitement d'induction

Issue / Protocole	LAL GFAOP 2005 (n=48)	Autre protocole (n=4)
Rechute	15	2
Décès	15	2
Perdue de vue	2	0
Vivants ou en cours de traitement	31	2

DISCUSSION

Dans le Monde, la leucémie est le cancer le plus commun de l'enfant, surtout chez les moins de 15 ans et la LAL tient une place importante puisqu'elle représente 80% des leucémies de l'enfant (5,6). La LAL est fréquente chez l'enfant entre 2 et 10 ans (7). En France, Clavel J. et al ont rapporté un pic de prévalence entre 1 et 4 ans (8) Aux Etats-Unis, Pui C-H et al ont observé un pic entre 2 et 5 ans (5). Au Kinshasa, Mbensa et al ont rapporté que l'incidence la plus élevée s'observe entre 2 et 4 ans, suivis par la tranche d'âge comprise entre 5 et 9 ans et qu'à partir de 10 ans l'incidence diminue (9). Les résultats de notre

étude sont superposables aux données de la littérature car plus d'un tiers des patients ont un âge compris entre 4 et 6 ans. Dans notre série, on note une prédominance masculine avec un sex ratio de 1.8 comparable à la littérature qui montre un sex ratio de 1.2 à 4 (1,5)

L'expression clinique de la maladie se traduit par deux types de signes : ceux liés à l'insuffisance médullaire et ceux liés à la prolifération tumorale. Ces signes ont été retrouvés chez nos patients dans la grande majorité des cas : syndrome anémique, syndrome hémorragique, adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie, ... (1). L'infiltration des tissus extra-hématopoïétiques conditionne l'apparition de symptômes cliniques variés, comme par exemple des manifestations neurologiques, conséquence de l'atteinte méningée, ou d'autres localisations du système nerveux central (diabète insipide, obésité, paralysie des nerfs crâniens...). Les localisations gonadiques initiales sont rares, se manifestant par une tuméfaction testiculaire (11). Nos données sont comparables à celles rapportées dans la littérature avec une faible proportion d'atteinte testiculaire initiale et l'absence d'atteinte neurologique clinique

L'anémie est fréquente et significative avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl chez les enfants atteints de LAL et joue un rôle critique dans la qualité de vie des enfants (12,13). Dans notre étude, 90,2% de nos patients avaient une anémie inférieure à 8g/dl d'hémoglobine. La leucocytose constitue un facteur pronostique majeur avec un pronostic favorable quand elle est inférieure à 50.000 éléments /mm³. Ce groupe définit le groupe à risque standard qui représente près de 70% des LAL (14). Dans notre série, 12,5% de nos patients ont présenté une hyperleucocytose initiale dont trois cas avaient un chiffre dépassant les 100.000/mm³. Le myélogramme est

nécessaire au diagnostic, l'étude cytologique des blastes permet de les rattacher à la lignée lymphoïde complétée par l'étude cytochimique de l'activité myélopéroxydase des blastes qui est négative(15,16). La classification du groupe FAB est celle utilisée dans notre étude à défaut de typage immunologique et de biologie moléculaire. L'incidence des LAL de type L1 est plus élevée chez les enfants jusqu'à 74%(17). Des chiffres similaires ont été observés au CHU de Yopougon à Abidjan avec 65,21% de LAL type L1 (18). Dans notre cas, nous avons retrouvé une incidence élevée de LAL de type L2 dans 62% des cas pouvant être expliqué par le nombre restreint des cas.

Elle fait partie du bilan initial dont le but est de dépister une tumeur médiastinale évoquant un phénotype T de pronostic péjoratif chez l'enfant (1). Dans notre série, 3 patients ont présenté un élargissement du médiastin évoquant des formes de mauvais pronostic car tous sont décédés des suites d'un syndrome de lyse tumoral.

Le traitement de la LAL fait appel à la polychimiothérapie comportant plusieurs phases. Ces phases sont l'induction visant à obtenir la rémission complète, la consolidation, l'intensification tardive et l'entretien. La durée totale du traitement est de 2 à 3 ans (1,4). Depuis 2006, Madagascar bénéficie du soutien du GFAOP dans la prise en charge des principaux cancers de l'enfant. Ainsi, l'Unité Pilote d'Antananarivo a été mis en place. Pour les LAL et comme dans tous les pays du GFAOP, le protocole LAL GFAOP 2005 est utilisé pour traiter les formes de risque standard de bon pronostic. Dans notre série, 63 enfants soit 87% des cas ont été traités par ce protocole. Quelques études menées dans les pays en voie de développement ont confirmé qu'il est possible d'améliorer considérablement le pronostic des LAL de l'enfant à condition que les centres puissent bénéficier d'un protocole précis et adapté et d'un

soutien logistique, médical et financier (4). Nous avons eu recours à d'autres protocoles tels que le FRALLE 2000 modifié ou le protocole du groupe EORTC modifié pour traiter les 9 autres patients du fait soit d'une hyperleucocytose pour l'âge (5 cas) soit d'un élargissement médiastinal (3 cas) soit d'une trisomie 21 (1 cas). En effet, un âge plus élevé, un syndrome tumoral important, la présence d'une masse médiastinale ou une hyperleucocytose marquée est souvent associé à une LAL de la lignée T qui représente 15 à 20 % des LAL de l'enfant et qui est un facteur de mauvais pronostic (19).

Pour les enfants traités selon le protocole LAL GFAOP 2005, la rémission complète après la phase d'induction est de l'ordre de 76,8 %. Dans la littérature, les taux de RC varient entre 80% et 98% dans les pays développés comme les Etats-Unis (20,21). Au Pakistan, d'après une étude menée par Idris M et al une rémission complète a été obtenue dans 94% des cas(22). En Afrique, les chiffres sont rares et moins bons que dans les pays développés. En Abidjan, Koffi et al ont rapporté un taux de RC à 58% (18). Ce faible taux de RC des LAL en Afrique, comparativement aux données de la littérature pourrait s'expliquer par l'absence de logistiques d'immunohématologies adéquates nous permettant d'établir le profil pronostique en fonction de l'immunophénotypage et également l'utilisation d'une chimiothérapie lourde et ciblée par rapport à la stratification des risques dont les conséquences prévisibles sont maîtrisées par une réanimation hématologique de pointe. Le recul et les effectifs encore insuffisants ne nous ont pas permis de conclure sur les taux de survie. Néanmoins, il est probablement possible de guérir plus d'1 enfant sur 2 ayant une LAL de risque standard.

CONCLUSION

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des pathologies rares mais représentent le cancer le plus fréquemment rencontré chez les moins de 15 ans. Le pronostic s'est nettement amélioré dans les pays développés tandis que l'Afrique et Madagascar semblent encore à la traîne. Le diagnostic doit toujours être évoqué devant un tableau de syndrome tumoral fébrile et de signes d'insuffisance médullaire. Un hémogramme avec recherche de cellules anormales, éventuellement complété par l'étude cytochimique du myélogramme confirmeront le diagnostic. La classification FAB est la seule applicable dans le pays à défaut d'un arsenal d'immunophénotypage, de cytogénétique et de biologie moléculaire. Ainsi, nous avons eu une nette prédominance de la forme L2 au cours de l'étude. Le traitement est essentiellement médical avec une chimiothérapie définie selon un protocole déjà préétabli et un arsenal de traitement adjuvant afin de prévenir et de traiter les complications. L'amélioration de la stratification des groupes à risque et la meilleure prise en charge des éventuelles complications surtout infectieuses et hémorragiques contribueront à améliorer le pronostic des patients leucémiques. Les résultats du protocole du GFAOP sont encourageants et le suivi à long terme des enfants traités et l'analyse des taux de survie feront l'objet d'une étude ultérieure.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

RJ a contribué à la conception, à l'acquisition, à l'interprétation et l'analyse des données et à la rédaction préliminaire et a donné son approbation finale de la version à publier et s'engage à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la présente recherche.

TRL a contribué à la conception, à l'acquisition, à l'interprétation et l'analyse des données et à la rédaction préliminaire et a donné son approbation finale de la

version à publier et s'engage à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la présente recherche.

RNML a contribué à l'acquisition, à l'interprétation données et à la rédaction préliminaire et a donné son approbation finale de la version à publier.

AO a contribué à la recherche, à l'amélioration du manuscrit dans la partie discussion et a donné son approbation finale de la version à publier et s'engage à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la présente recherche.

RL a contribué à la recherche bibliographique, à l'interprétation données et a donné son approbation finale de la version à publier et s'engage à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la présente recherche.

RAL a contribué à la révision critique et à l'interprétation des données, à la correction de la mise en forme globale du manuscrit et a donné son approbation finale de la version à publier et s'engage à assumer l'imputabilité pour tous les aspects de la présente recherche

RHS a contribué la supervision, à l'analyse et à l'interprétation des données, à l'amélioration du manuscrit dans la partie discussion et a apporté son point de vue critique et a donné son approbation finale de la version à publier

REMERCIEMENTS

A nos Maîtres qui nous ont formés à la méthodologie de recherche, à tout le personnel des services d'oncologie pédiatrique des deux CHU d'Antananarivo (CHUJRB et CHUMET) de nous avoir permis de réaliser l'enquête.

CONFLITS D'INTERETS : Aucun

REFERENCES

1. Maillard N, Buzin A. Leucémies aiguës lymphoblastiques: diagnostic, évolution. Revue du Praticien. 2006;56:303-8.
2. Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA. Acute Lymphoblastic leukemia, Diagnosis and classification. Brest Pract Res Clin Hematol. 2002; 15:597-621

3. Lewis B, Silverman MD. Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:1070-3
4. Lemerle J, Barsaoui S, Arif M. Le traitement des cancers de l'enfant en Afrique. *Travaux du groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique*. *Med Trop*. 2007 ;67(5): 497-504.
5. Pui.C-H, Leslie L, Robison, Look A.T. Acute lymphonlastic leukemia. *Lancet*. 2008 ;371:1030-43.
6. Belson M.,Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*. 2007 ;115(1):138-45.
7. Parkin M, Nectoux J, Stiller C, Draper G. L'incidence des cancers de l'enfant dans le monde. *Pédiatrie*. 1989;44 :725-73.
8. Clavel J, Goubin A, Auclerk MF. Incidence of childhood leukemia and non Hodgkin's lymphoma in France. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:97-103.
9. Mbesa L, Ngyiulu R, Binda P, Lukuni L. La leucémie aigue de l'enfant: incidence et manifestation clinique en milieu tropical. *Médecine d'Afrique Noire*. 1993; 40(8/9):555-7.
10. Bauduer F. Aspects cliniques des leucémies aigues. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 2002. 13-018-G-10:965-972.
11. Poplack DG, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shat Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ and al. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology basic principles and practice*. New York : Churchill Livingstone, 1999: 776-784.
12. Pui C-H. Acute lymphoblastic leukemia. In ; Pui CH. *Childhood leukemias*. New York : CambridgeUniversity Press ; 2006. P 439-72.
13. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey. *Med Pediatr Oncol*. 2002 ;39(4): 448-50.
14. Smith M. Uniform approach to risk classification and treatment assisment for children with acute lymphoblastic leukémie. *J Clin Oncol*. 1996;14:18-24.
15. Baruchel A. Biologie et leucémies aigues lymphoblastiques de l'enfant. *Revue Française des Laboratoires*. 2003 ;349.
16. Liesner R J, Goldstone A. ABC of clinical haematology: the acute leukemias. *Br Med J*. 2001 ;314:733-743.
17. Larizza P. Leucémie aigue lymphoblastique. In : Larizza P. *Diagnostic des maladies du sang*. France : Piccin ; 1990. P 258.
18. Koffi K.G, Emmou A.S, Diop S. Résultats et complications du traitement d'induction des leucémies aigues chez l'Africain noir. *Médecine d'Afrique Noire*. 1997 ;44(12):642-5.
19. Sébahoun G. *Hématologie clinique et biologique*. Deuxième édition. France : Arnette ; 2005. P 136.
20. Pui C.-H, Evans W.E, Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006 ;354(2):166-78.
21. Maloney K, Shuster J. Long term results of treatment studies for acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group Studies from 1986-1994. *Leukemia*. 2000 ;14: 2276-85.
22. Idris M., Farid J. Response rate of Pakistani children with acute lymphoblastic leukémie. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22:8-11.