

**Les leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant :
profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et
évolutif, dans l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique de
Marrakech.**

G.Chkil, J.Elhoudzi

Unité d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique

Service d'hématologie - Centre d'oncologie et d'hématologie -
CHU Mohammed VI- Marrakech

Introduction :

- Leucémie aigue myéloblastique (LAM) :
 - Groupe de maladie génétiquement hétérogène,
 - Présence dans la moelle de plus de 20% (OMS) ou de 30% (FAB), de cellules immatures ou blastes non lymphoïdes, définissant le type myéloïde.

- LAM pédiatriques sont rares :
 - 20% des leucémies aigues de l'enfant, et 18% de l'ensemble des LAM.

- Pronostic reste insatisfaisant, environ 50% de survie à long terme.

Introduction :

- Les moyens thérapeutiques de cette maladie :
 - Enormes progrès, basés actuellement sur la chimiothérapie intensive,
 - Permettent une rémission complète dans environ 80% des cas,
 - Plus de la moitié rechutent, et le taux de survie sans événement varient entre 25 et 55%.

Objectif de l'étude :

- Analyser le profil épidémiologique, clinique, para-clinique, thérapeutique, et évolutif, de la leucémie aigue myéloïde, chez les enfants hospitalisés au service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Matériel et méthodes :

- ❖ Etude rétrospective étalée sur une période de 7 ans.
- ❖ Juin 2009 au Novembre 2016.
- ❖ Enfants atteints d'une LAM et hospitalisés à l'unité d'onco-hématologie pédiatrique du C.H.U Mohammed VI de Marrakech.
- ❖ Etude analytique et descriptive des dossiers des malades, avec relevé de tous les items considérés dans la fiche d'exploitation.

Matériel et méthodes :

- ❖ Bilan pré-thérapeutique pour tous les malades :
- ✓ Examen clinique
- ✓ Examens biologiques : numération formule sanguine, bilan d'hémostase, bilan hépatique et hydro-électrolytique, dosage de la lactate déshydrogénase, et sérologies virales.
- ✓ Bilan radiologique : radiographie du thorax, échographie abdomino-pelvienne et échographie cardiaque.
- ✓ Etude cytologique du LCR.

Matériel et méthodes:

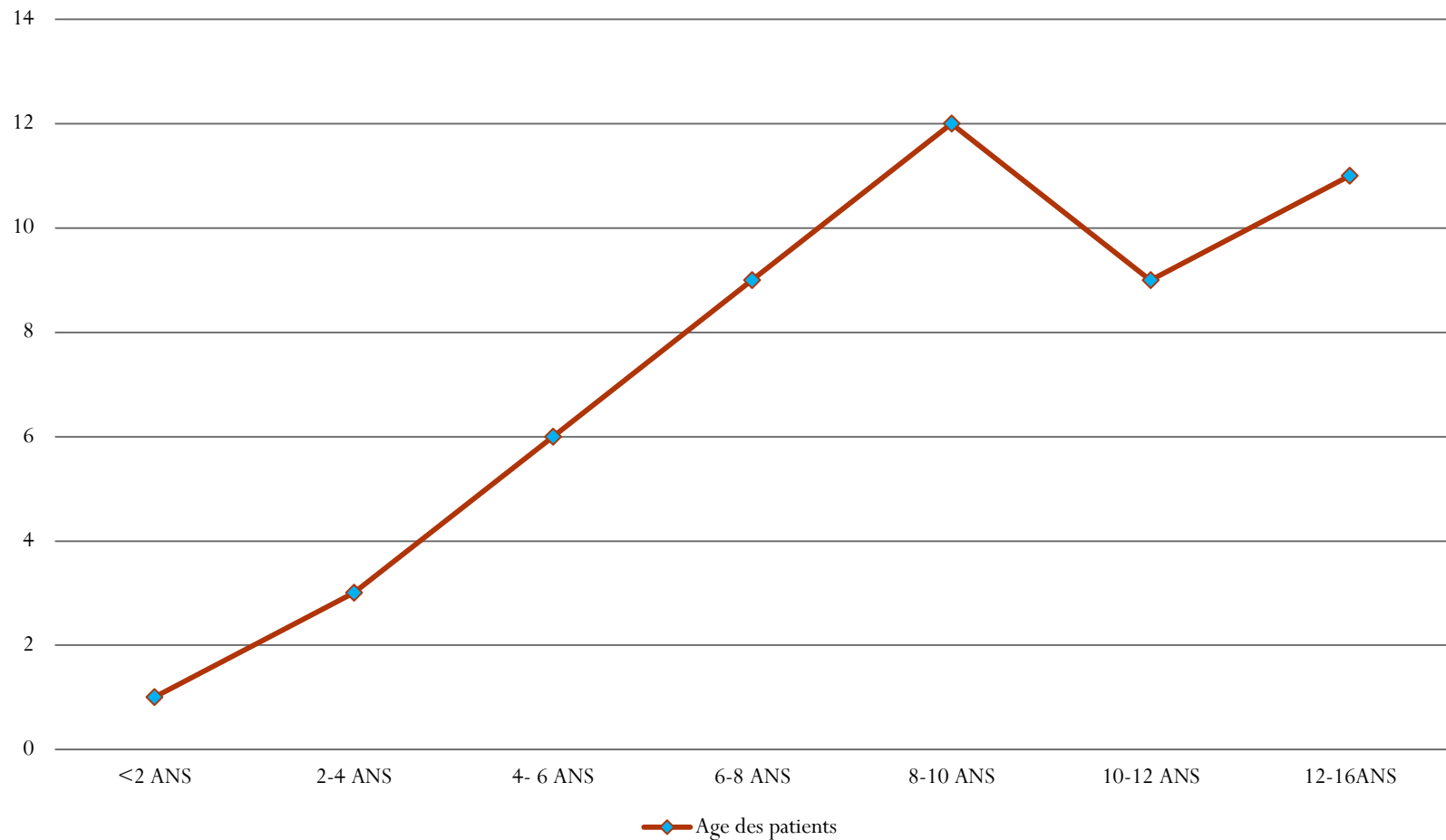
- ❖ Traités selon les protocoles nationaux de LAM (AML-2003 ou AML-2011).
- ❖ Evaluation de la toxicité a été réalisée selon les critères de l'OMS.
- ❖ Etude de la maladie résiduelle a été réalisée, par étude cytologique de la moelle, à j 15 ou j 28 de l'induction.
- ❖ Rémission complète a été définie par la présence de < de 5% de blastes dans la moelle.

Résultats :

Profil épidémiologique-clinique :

1- Age :

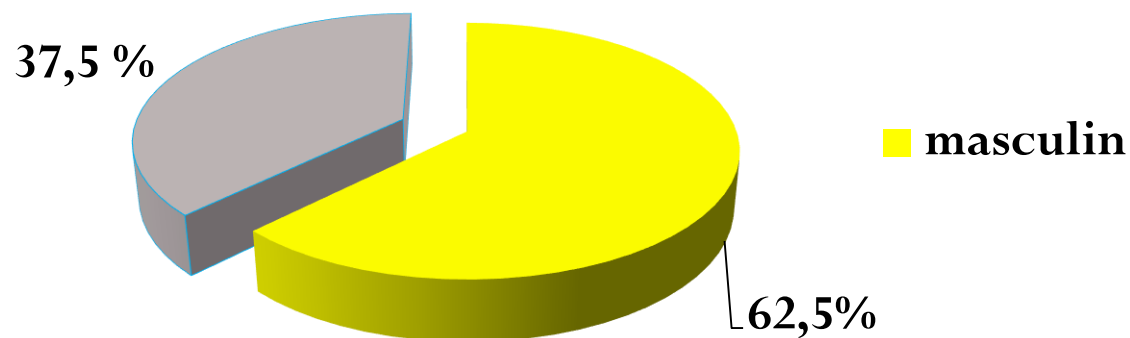
- Age moyen est de 10,23 ans, avec des extrêmes allant de 2 ans à 16 ans.



Répartition des patients selon l'âge

2- Sexe :

- Nous avons noté une prédominance du sexe masculin : 62,5% pour le sexe masculin contre 37,5% pour le sexe féminin.



3- Signes cliniques :

- Principaux symptômes révélant la maladie :

	Nombre de patients	%
Syndrome anémique	55	98
Syndrome hémorragique	48	86
Syndrome tumoral	35	62
Syndrome infiltratif	14	25

- Circonstances de découverte de la maladie, étaient au stade de complications.

- ❖ Seul facteur de risque suspecté, était une trisomie 21 retrouvée chez 2 enfants.
- ❖ Signes infectieux étaient présent chez 10 patients (17 %).
- ❖ Syndrome méningé en rapport avec un envahissement méningé leucémique, était présent chez 2 cas (3,5%).
- ❖ Syndrome infiltratif été dominé par les douleurs osseuses, présentes chez 11 patients (19%), des chloromes orbitaires ont été observés chez seulement 2 patients.
- ❖ Syndrome tumorale était dominé par la splénomégalie , observée chez 9 patients (16%), puis les poly adénopathies retrouvées dans 7 cas, et l'hépatomégalie notée chez 3 enfants.

Profil biologique :

Paramètres	Nombre de cas
Anémie :	
< 5	16 (28,57 %)
5 - 8	23 (41 %)
> 8	8 (14,28 %)
Hyperleucocytose	30 (53%)
Leucopénie	8 (14%)
Thrombopénie	30 (53,57%)
Blastose sanguine	31 (55,35%)

- Etude cytologique :

❖ L'étude cytologique avait montré une prédominance de **LAM type 2**, de la classification FAB, notée chez 20 enfants (36%).

Paramètres	Nombre de cas
<u>Blastose médullaire</u>	
> 90%	13 (23,21 %)
MPO +	6 (10%)
<u>Classification FAB :</u>	
LAM1	7 (12,5%)
LAM2	20 (35,71%)
LAM4	9 (16 %)
LAM5	1 (1,7%)
LAM6	3 (5,35 %)
LAM7	4 (7,14%)

- Etude cytogénétique:

- ❖ L'étude cytologique a été complétée par une étude cytogénétique, chez seulement 15 patients (26,78 %).

Anomalies génétiques	Nombre de patients
Translocation t(8, 21)	7
Trisomie du ch 8	4
Trisomie du ch 20	2
Inversion du ch 16	1
Translocation t(11, 19)	1

Profil thérapeutique et évolutif :

- ❖ Chimiothérapie avait pu être instaurée chez 52 enfants :
 - protocole AML 2011, chez 39 enfants (75%)
 - protocole AML 2003, chez 15 enfants (25%)

- ❖ Rémission complète après chimiothérapie, avait été observée chez 11 enfants sous AML-MA-11, et seulement chez 3 patients sous le protocole AML-MA-03.

- ❖ Echec thérapeutique chez 8 patients (15,38%), dont 4 cas ont pu être rattrapés après intensification, et seulement 22 patients (39%) ont pu compléter la dernière consolidation.

- ❖ Survie globale était de 11,53 %, et la survie sans événement à 1an était à 7,96 %.

❖ Etude de la toxicité :

- Toxicité aiguë a été dominée par les problèmes digestifs (89%), et hématologiques (98%), qui ont nécessité des transfusions en culots globulaire, et unités plaquettaires.
- Bi antibiothérapie à large spectre a été démarrée dès l'apparition de la fièvre, chez les patients neutropéniques.
- Quatorze patients ont eu des complications infectieuses graves, et ils sont décédés dans un tableau de septicémie, et deux autres dans un tableau hémorragique.

❖ Etude des rechutes :

- Dix patients (33%) avaient rechuté après un délai de 6 mois en moyenne de la fin du traitement.
- Un enfant avait bénéficié d'une **allo greffe** à l'étranger, alors que les autres ont été mis sous traitement palliatif devant l'absence d'un donneur HLA compatible, ou devant les difficultés techniques de la réalisation de l'allo greffe dans les délais.

Discussion :

- ❑ Moyenne d'âge et le sexe ratio, ne diffèrent pas des moyennes rapportées dans la littérature.
- Discrète prédominance masculine, est retrouvé dans la plupart des publications.
- 42% de nos patient avaient un âge supérieur à 10 ans, ce qui représente un facteur de mauvais pronostic selon plusieurs équipes.

- ❑ Diagnostic au stade de complication chez nos patients, est présent dans la plus part des rapports des leucémies chez l'enfant, dans les pays en voix de développement.

❑ Concernant la symptomatologie clinique, plus que la moitié de nos enfants (62%) présentait un syndrome tumoral, représenté essentiellement par la splénomégalie, un taux comparable (50%) a été rapporté par Hoffman et all.

❑ Taux faible des chloromes retrouvé dans notre série (3,5%), ne rejoint pas les taux rapportés par les séries africaines, où le sarcome myéloïde extra médullaire est très fréquent chez l'enfant, et impliquent le plus souvent les yeux et/ou des tissus périorbitaires.

Shome et all ont rapporté une incidence de 17,9 % pour le chlorome orbitaire, souvent associé à LAM 4 qui était aussi le sous-type chez nos patients.

❑ Ces localisations extra médullaire ont été rapportées comme facteur pronostic qui diminue le taux de rémission et de la survie globale chez les patients avec t (8; 21).

- ❑ Fréquence des formes hyper leucocytaires, rejoint celle rapporté par Inaba et al, dans une étude de 578 cas de LAM pédiatriques, où les formes hyper leucocytaires représentaient 18,3 %.
- ❑ Ces formes sont liés à une mortalité précoce élevée, qui n'étaient pas objectivée dans notre série vu probablement la petite taille de notre population.

- ❑ Etude cytogénétique joue un rôle important dans l'établissement du diagnostic et surtout du pronostic. Les aberrations chromosomiques sont observées dans 90 % de ces patients.
- La récente classification de l'OMS a également souligné l'importance des anomalies cytogénétiques dans le sous-typage des leucémies.
- Les anomalies génétiques récurrentes à pronostic favorable, sont plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte.

- ❑ Structures spécialisées pour ces études ne sont pas facilement disponibles dans notre pays.
- En son absence, la classification FAB basée sur la morphologie, et la cytochimie reste extrêmement utile pour établir le diagnostic, et évaluer la maladie résiduelle dans notre contexte.

- ❑ Prise en charge thérapeutique des LAM de l'enfant a beaucoup évolué durant ces dernières décennies.
- ❑ Protocoles actuels, basés sur l'intensification avec Aracytine à haute dose, en association avec une greffe allogénique de la moelle après la première rémission, permettent une rémission complète dans 90 %, et un taux de survie globale de 65 % dans les pays développés.
- ❑ Mais 30 % des patients vont rechuter, et le taux de survie sans rechute ne dépasse pas les 45%.
- ❑ Traitement des LAM après la rechute est decevant ne dépassant pas les 16 %.

- ❑ Pays en voie de développement, les chiffres demeurent loin de cela, dans notre série, le taux de rémission complète et de survie globale n'ont pas dépassé 54%, et 12% respectivement.

- ❑ Taux des décès précoces reste très élevé (18%), suggérant une toxicité du traitement, et une insuffisance du traitement du support, qui représente l'anneau le plus critique dans la prise en charge des LAM de l'enfant.

- ❑ Intérêt de la greffe allo génique chez l'enfant atteint de LAM de risque défavorable, après la première rémission est actuellement une thérapeutique établie.

- ❑ Greffe de moelle allo génique n'est devenue possible dans notre pays que récemment (2012), et l'accès à cette thérapie reste encore très limité.

Conclusion :

- ✓ Les leucémies aiguës myéloïdes de l'enfant, demeurent encore dans notre pratique des affections de mauvais pronostic.
- ✓ Difficultés de prise en charge.
- ✓ L'amélioration des moyens diagnostic **cytogénétique en particuliers**, des plateaux techniques et des soins de support, ainsi que le développement de nouvelles approches thérapeutiques (**thérapies ciblées**), sont les clés de l'amélioration du pronostic lourd de cette affection.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION