

## PRONOSTIC DES LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT TRAITÉES DANS LE PROTOCOLE LAL GFAOP 2005

*Andrianarivony RT<sup>1\*</sup>, Inzaki A<sup>1</sup>, Rakotomahefa Narison ML<sup>1</sup>, Rasolofo J<sup>1</sup>,  
Rakoto Alson O<sup>2</sup>, Robinson AL<sup>3</sup>*

- 1. Service d'oncologie pédiatrique, CHU Joseph Raseta Andrianavalona. Antananarivo, Madagascar*
- 2. Service d'hématologie, CHU Joseph Raseta Andrianavalona. Faculté de Médecine. Antananarivo, Madagascar*
- 3. Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Mère enfant Tsaralalàna. Faculté de Médecine. Antananarivo, Madagascar*

\*Auteur correspondant :

Andrianarivony Rova Tina

Email : [rovatinaandrianarivony@gmail.com](mailto:rovatinaandrianarivony@gmail.com)

### RESUME

**Introduction :** Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) constituent les pathologies malignes les plus fréquentes de l'enfant dans le monde. Notre objectif était de décrire le pronostic des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à Madagascar.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude longitudinale rétrospective et multicentrique portant sur les enfants pris en charge pour LAL de risque standard selon le protocole LAL-GFAOP 2005 dans les unités pilotes du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) à Madagascar pendant une période de 10 ans (de janvier 2006 à décembre 2015).

**Résultats :** Cinquante-sept patients ont été inclus pendant cette période soit environ 5,7 cas par an. La survie globale et aussi la survie sans évènement à 60 mois du diagnostic étaient de 52% sous chimiothérapie seule. Le taux de rémission complète après la chimiothérapie d'induction était de 86%, 7% étaient décédés pendant la phase d'induction et 7% d'échecs d'induction étaient retrouvés. Après la rémission complète, 30 patients (61,2%) étaient en rémission complète persistante, 14 patients (28%) ont présenté des rechutes (dont 12 décès), 3 patients (6,1%) étaient décédés d'autres causes et 2 (4,1%) ont abandonné la poursuite de la chimiothérapie. Aucun élément associé à ces évènements de vie négatifs n'a été statistiquement retrouvé.

**Conclusion :** Il en ressort de ce premier protocole de prise en charge de LAL de risque standard des résultats très encourageants. Cependant des efforts sont nécessaires pour améliorer le pronostic de ces pathologies dans notre contexte.

**Mots clés :** leucémie aiguë, enfant, GFAOP, pronostic

## INTRODUCTION

---

La leucémie aiguë lymphoïde (LAL) est une prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes immatures, infiltrant plus de 20% la moelle osseuse [1]. L'incidence mondiale est en hausse avec 3 à 4 cas/100 000 enfants /an [2]. La leucémie aiguë lymphoïde constitue la forme la plus fréquente de leucémie dans 80% et atteint surtout les enfants de 1 à 5 ans [2]. Les manifestations cliniques de la maladie sont les conséquences de l'envahissement médullaire et extra-médullaire par les cellules anormales [3-5]. Le traitement repose sur une polychimiothérapie dont la durée varie selon le type de protocole suivi. Souvent de bon pronostic, la guérison peut atteindre plus de 80% dans les pays développés [6].

A Madagascar, la non disponibilité de nombreuses molécules de chimiothérapie ont fait que beaucoup de cas de LAL ne sont pas traités correctement, et aucune étude n'a encore relaté les faits. Mais depuis 2006, les enfants atteints de LAL de risque standard ont pu bénéficier de la chimiothérapie selon le protocole GFAOP 2005. L'objectif de cette étude était de déterminer le pronostic des LAL traités selon le protocole GFAOP 2005 dans les unités pilotes du GFAOP à Madagascar. Ceci dans le but d'améliorer la prise en charge de la LAL à Madagascar.

## METHODES

---

Nous avons effectué une étude rétrospective longitudinale et multicentrique de 10 ans, allant janvier 2006 à décembre 2015.

Les enfants inclus dans cette étude étaient des enfants hospitalisés dans les anciennes unités pilotes du GFAOP à Madagascar, qui regroupent le service de pédiatrie de CHUJRB, l'ancienne unité pilote CHU Mère-Enfant Tsaralalàna et le service de pédiatrie CHU Anosiala. Actuellement, ces unités pilotes ont fusionné après l'inauguration du nouveau service d'unité d'oncologie pédiatrique au Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Ravoahangy. Cette nouvelle unité pilote actuelle n'est pas comprise dans l'étude car elle n'a été fonctionnelle qu'en décembre 2017.

Les critères d'inclusion étaient un âge compris entre 1 et 15 ans, une première poussée de LAL de type 1 ou 2, à l'hémogramme sanguin une leucocytose  $< 100.000/mm^3$  chez les enfants de 1 à 10 ans et  $< 50.000/mm^3$  chez les plus de 10 ans, sans élargissement médiastinal à la radiographie thoracique, sans chimiothérapie au préalable. Les enfants présentant une trisomie 21 n'étaient pas inclus.

Nous avons exclu les enfants présentant une leucémie autre que LAL 1 ou 2 après relecture des lames de myélogramme à Paris, dans le service du Professeur Guy Leverger.

Pour les enfants répondant aux critères d'inclusions, nous avons étudié l'état nutritionnel de l'enfant, les principales manifestations cliniques de la maladie (fièvre, douleur osseuse, syndrome hémorragique, syndrome tumoral), les critères biologiques et l'évolution de la maladie. Les données ont été analysées par le logiciel R et un seuil de significativité de  $p < 0,05$  a été retenu.

## RESULTATS

Durant la période d'étude, 57 cas de LAL ont été colligés dont 22,8% de type 1 et 77,2% de type 2. Les enfants étaient âgés de 1 à 5 ans dans 45,6% des cas avec une prédominance masculine (sex ratio : 1,7).

En fin d'induction, 49 enfants, soit 86% étaient en rémission complète (RC), 4 (7%) ont eu un échec d'induction et les 4 (7%) restants ont abandonné le traitement.

Parmi ceux qui sont en rémission complète, 30 étaient en rémission complète persistante sans évènement de vie négatif, soit 61,2% des enfants.

Suite à l'induction, 3 enfants (6,1%) sont décédés, une rechute a été retrouvée chez 14 enfants (28%) dont 12 sont décédés, et 2 (4,1%) ont abandonné le traitement.

Il n'y a pas eu de lien significatif entre le genre, l'âge, l'état nutritionnel, le nombre de leucocytes, le type de LAL, la blastose médullaire et la corticosensibilité (tableau I).

**Tableau I.** Tableau récapitulatif des facteurs de mauvais pronostic des LAL traités par le protocole GFAOP 2005

Variables		RC persistante N= 30 (54%)	Eléments de vie négatifs N= 25 (45%)	P
Genre	Masculin	19(34,5)	15(27,3)	0,8
	Féminin	11(20)	10(18,2)	
Age	> 10 ans	4 (7,3)	4(7,3)	0,78
	≤ 10 ans	26 (47,3)	21(38,1)	
Etat nutritionnel	Normal	23(41,8)	22 (40)	0,18
	Maigre	7 (12,7)	2 (3,6)	
Nombre de GB	< 10x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	18(32,7)	14(25,5)	0,30
	10-50 x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	10(18,2)	6(10,9)	
Type de la LAL	50-100x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2(3,6)	5(9,1)	0,95
	Type 1	7(12,8)	6(10,9)	
Blastose médullaire	Type 2	23(41,8)	19(34,5)	0,82
	<90%	16(29,1)	14(25,5)	
Corticosensibilité	90-94%	8(14,5)	5(9,1)	0,79
	95-100%	6(10,9)	6(10,9)	
	Bonne réponse	29(52,7)	20(36,4)	0,79
	Mauvaise réponse	1(1,8)	1(1,8)	

## DISCUSSION

Cinquante-sept cas de LAL étaient inclus dans notre étude avec une fréquence annuelle de 5,7 cas. Cette fréquence est similaire à l'étude de Togo B et al au Mali [7]. Dans les pays développés comme au Royaume Unis, la fréquence de LAL est nettement supérieure à celle de notre étude avec une fréquence annuelle de 227 cas [8]. La difficulté d'accès au soin et l'absence de couverture sanitaire constituent encore à Madagascar un grand problème pour le diagnostic des LAL.

La tranche d'âge retrouvée dans cette étude était similaire aux données de la littérature [2].

Des études effectuées en Amérique centrale et en Turquie ont retrouvé prédominance avec des sex ratio respectifs de 1,3 [9] et 1,2 [10] similaire à celui de notre étude.

L'hyperleucocytose supérieure à 50.000G/dl est décrite dans la littérature comme le premier facteur de mauvais pronostic des LAL identifié [11], le pronostic est d'autant plus mauvais que la leucocytose est importante. Mais cela n'a pas été prouvé dans notre étude  $p=0,30$ .

L'anémie et la thrombopénie ne constituaient pas des facteurs de mauvais pronostic dans notre étude, ce qui rejoint les données de la littérature. Elles traduisent seulement la profondeur de l'envahissement médullaire [3-5].

Pour les enfants de notre étude, traités selon le protocole de GFAOP 2005, la rémission complète en fin d'induction était de 86%. Ce

résultat est supérieur à celui retrouvé au Pakistan qui a une rémission complète de 69,9% [12], mais est de loin inférieure aux résultats des enfants traités par le protocole BFM 2000 dans les pays développés, où la rémission complète est de 97,8% [13]. Ce pourcentage élevé dans les pays développés est lié à l'étude de la maladie résiduelle (MRD) qui permet d'intensifier la chimiothérapie pour les patients « mauvais répondeurs » à risque élevé de rechute [14].

L'absence d'étude de la maladie résiduelle à Madagascar nous fait poser la question sur l'utilité de l'intensification de la chimiothérapie en phase d'induction.

La probabilité de survie globale sans événement des enfants sous le protocole GFAOP 2005 retrouvé dans cette étude était de 52%. Cette survie globale est de 93% pour les enfants traités sous le protocole français FRALLE 2000 [15]. Cet écart peut être lié à la différence de protocole tant sur la durée de la polychimiothérapie que sur les molécules utilisées. Il serait probablement bénéfique pour nos patients de prolonger la durée du traitement, surtout en phase d'entretien pour avoir une survie globale supérieure aux chiffres actuels.

Beaucoup de facteurs génétiques et moléculaires sont identifiés comme facteurs de mauvais pronostic [16]. Ces examens ne sont pas encore disponibles à Madagascar, et pourtant pourraient faciliter la prise en charge afin d'établir un protocole personnalisé en fonction du risque de chaque patient. Nous suggérons ainsi une amélioration du plateau technique local afin d'améliorer la prise en charge.

La connaissance des facteurs de risque est essentielle pour prédire l'issue de chaque patient. Il serait important d'organiser des formations pour les personnels de santé pour une meilleure connaissance des leucémies, afin de ne pas retarder le diagnostic et laisser la pathologie évoluer pour être de mauvais pronostic.

De plus, une sensibilisation par le Ministère de la Santé via les médias et les agents communautaires serait intéressante pour informer et éduquer la population sur la possibilité de guérison et sur la disponibilité des molécules de chimiothérapie au sein de l'Unité Pilote fournis par le GFAOP pour les leucémies à risque standard.

## CONCLUSION

La leucémie aiguë lymphoblastique est un problème de santé publique à Madagascar comme dans les pays développés.

Les résultats de notre étude sont très encourageants, car le pronostic tend à s'améliorer grâce aux progrès thérapeutiques. Mais des efforts restent encore à fournir pour l'amélioration de la prise en charge et dans l'identification des facteurs de risques.

## REFERENCES

- 1- Imbert M, Wagner-Ballon O. Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS. *Revue francophone des laboratoires*. 2015; 471:83-90
- 2- Tulstrup M, Stoltze UK, Schmiegelowe K, Yang JJ, Moppett J, Domett Ret al. Epidemiology and Etiology of Childhood ALL. In: Vora J, dir. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. Cham: Springer. 2017. p. 1-27
- 3- Khurana M, Lee B, Feusner JH. Fever at diagnosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia: are antibiotics really necessary? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:498-501
- 4- Moppett J et Domett R. Clinical presentation and prognostic factors. In: Vora J, dir. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. Cham: Springer. 2017. p. 29-48
- 5- Brix N, Rosthøj S. Bone marrow involvement is not manifest in the early stages of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Dan Med J*. 2014;61:1-6
- 6- Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24:265-84
- 7- Togo B, Traoré F, Togo AP, Togo P, Diakité AA, Traoré B et al. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant: 12 observations au Mali. *Med Trop*. 2011;71:629-31
- 8- Hough R, Rowntree C, Goulden N, Mitchell C, Moorman A, Wade Ret al. Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *Br J Haematol*. 2016;172:439-51
- 9- Navarrete M, Rossi E, Brivio E, Carrillo JM, Bonilla M, Vasquez R et al. Treatment of Childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: a lower-middle countries experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;6:803-9
- 10- Güneş AM, Ören H, Baytan B, Bengoia SY, Evim MS, Gözmen S et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey : 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol*. 2014;93:1677-84
- 11- Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996;14:18-24

- 12- Fadoo Z, Nissar I, Yousuf F, Lakhani LS, Ashraf F, Imam U et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: a multi-institutional report from Pakistan. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1700-8
- 13- Mörické A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood*. 2016;127:2101-12
- 14- Besles S, Goudier E, Salah NB, Aissaoui L, El Borji W, Hafsia R. Suivi de la maladie résiduelle dans les leucémies aiguës par cytométrie en flux. *Ann Biol Clin*. 2009;67(5):595-6
- 15- Raffoux E. Leucémies aiguës. *Hematol*. 2008;14(3):21-4
- 16- Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:385-94