

**Leucémies aiguës myéloblastiques dans le service d'oncologie pédiatrique
de l'hôpital universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona
Acute myeloblastic leukemia in the pediatric oncology department
of Joseph Ravoahangy Andrianavalona University Hospital**

Ramanarivo MSK, Ranaivo NAR, Rakotomahefa NML, Raobijaona HS

Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Tsaralàna, Antananarivo, Madagascar

Auteur correspondant : Ramanarivo Mihary Soa Karol
ramanarivomihary92@gmail.com

RESUME

Introduction : Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont caractérisées par l'expansion clonale de blastes appartenant à la lignée myéloïde. Les données sur cette hémopathie maligne sont encore peu nombreuses. L'objectif de ce travail était de décrire les aspects épidémiologique et clinico-biologique des LAM.

Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive des dossiers des patients admis depuis le 1er Novembre 2017 jusqu'au 31 Août 2020. Tous les enfants avec un résultat de médullogramme compatible avec une LAM ont été inclus.

Résultats : Les 13 cas de LAM ont représenté 5% de tous les cancers et 25,5% de toutes les leucémies. L'âge moyen était de 7,9 ans et nous avons trouvé une prédominance féminine (sex ratio : 0,9). Le délai moyen pour le diagnostic était de 4,5 semaines. Les signes à leur admission étaient surtout : un syndrome anémique (7 cas), un syndrome hémorragique (3 cas) et une fièvre (2 cas). La LAM 1 et la LAM 2 étaient les plus fréquentes. Une chimiothérapie a été effectuée chez 5 patients avec un délai moyen de début de traitement de 13 jours. Le choc hémorragique était responsable de 3 décès.

Conclusion : Cette étude montre que la présentation de cette maladie à Madagascar ne semble pas différente de celle qui est rapportée dans d'autres régions du monde. En outre, elle confirme que la relative rareté et la diversité des signes révélateurs de la leucémie aiguë myéloblastique chez l'enfant ne favorisent pas le diagnostic et la prise en charge de cette maladie.

Mots-clés : anémie, hémorragie, leucémies aiguës, myéloïde.

ABSTRACT

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by the clonal expansion of blasts belonging to the myeloid lineage. Data on this malignant hemopathy are still scarce. The objective of this work was to describe the epidemiological and clinico-biological aspects of AML.

Methods: This is a descriptive study of the admitted patients files from November 1st 2017 to August 31st 2020. All children with a medullogram compatibility result with AML were included.

Results: The 13 cases of AML constitute 5% of all cancers and 25.5% of all leukemias. The average age was 7.9 years, and we found a predominance in females (sex ratio: 0.9). The average time for the diagnosis was 4.5 weeks. The signs on admission were mainly: anemic syndrome (7 cases), hemorrhagic syndrome (3 cases) and fever (2 cases). AML 1 and AML 2 were the most common. Chemotherapy was performed among 5 patients following 13 days starting treatment. Hemorrhagic shock has caused 3 deaths.

Conclusion: This study shows that the presentations of this disease in Madagascar does not appear to differ from those reported from other regions of the world. Moreover, it confirms that the relative rarity and diversity of the indicative signs of acute myeloblastic leukemia in children do not favor the diagnosis and management of this disease.

Keywords: anemia, acute leukemia, hemorrhage, myeloid.

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës sont caractérisées par la prolifération clonale et incontrôlée de précurseurs hématopoïétiques bloqués dans leur différenciation [1]. Elles représentent environ 30% des cancers pédiatriques [2] avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale inférieur à 6/100 000 habitants/an [1].

Il existe de nombreux types différents de leucémies. Elles sont d'abord classées selon le type de cellule souche du sang à partir duquel elles se développent : soit myéloïde, soit lymphoblastique [3].

Les leucémies aiguës myéloïdes sont des maladies du tissu hématopoïétique caractérisées par une prolifération anormale de cellules progénitrices de la lignée myéloïde, entraînant une génération insuffisante de cellules sanguines matures normales [4].

Chez l'enfant, elles sont rares et représentent 15 à 20% des leucémies aiguës [4]. Elles surviennent en général avant l'âge de 2 ans ou après 15 ans [1]. Ce sont des cancers difficiles à traiter.

Les données sur les leucémies aiguës, y compris les leucémies aiguës myéloïdes, sont encore peu nombreuses à Madagascar [5].

L'objectif de cette étude était de décrire les aspects épidémiologique et clinico-biologique des leucémies aiguës myéloïdes chez les enfants afin d'améliorer la prise en charge de cette maladie.

METHODES

L'étude s'est déroulée dans le service d'oncologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUJRA). C'était une étude descriptive des dossiers des patients admis durant 34 mois : depuis le 1er Novembre 2017 jusqu'au 31 Août 2020.

L'échantillonnage a été exhaustif et tous les enfants avec un résultat de médullogramme compatible avec une LAM ont été inclus.

Les données socio-démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été recueillies à l'aide d'une fiche et traitées de façon anonyme. Les textes ont été saisis avec le logiciel WORD 2007 et les graphiques réalisés avec le logiciel EXCEL 2007. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.

RESULTATS

Au total, il a été colligé 13 cas de leucémies aiguës myéloïdes sur 259 patients durant la période d'étude, représentant 5% de tous les cancers et 25,5% de toutes les leucémies reçues dans le service d'oncologie pédiatrique. La moyenne d'âge était de 7,9 ans avec des extrêmes allant de 2 à 15 ans et une majorité, soit 6, située entre 1 à 5 ans (tableau I). Le sex- ratio était de 0,9. Concernant la profession des parents, tant pour le père que la mère, 7 travaillaient dans le secteur informel.

Dans les antécédents personnels, huit enfants avaient une histoire d'hospitalisation antérieure, 1 enfant avec une Trisomie 21

(caryotype fait), 1 cas associé à une maladie de Rosai Dorfman dont cette dernière n'a pas été traitée, l'enfant a seulement bénéficié d'un suivi pédiatrique rapproché, et deux autres, déjà traités comme une leucémie aiguë lymphoblastique de type 2, dont l'un était déjà en rémission.

Un seul cas de cancer soit un cancer du côlon a été noté dans les antécédents familiaux.

Les motifs de première consultation médicale les plus fréquents étaient : l'altération de l'état général (4 cas), les saignements extériorisés (3 cas) et la fièvre (2 cas).

Le délai moyen entre la première consultation et la confirmation de la LAM au médullogramme ou le délai moyen pour le diagnostic correspondait à 4,54 semaines [0 ; 16] avec une prédominance entre 15 jours et 1 mois (6 cas) (figure 1).

Les signes cliniques retrouvés à l'entrée dans le service d'oncologie pédiatrique étaient : un syndrome anémique (7 cas), un syndrome hémorragique (3 cas) et une fièvre (2 cas).

Des adénopathies étaient trouvées à l'examen chez 3 patients, une hépatomégalie chez 2 enfants et une splénomégalie chez 1 cas. (Figure 2).

A l'hémogramme, une hyperleucocytose majeure à plus de 50 000/mm³ se voyait chez 5 patients, entre 10 000 et 50 000/mm³ chez 3 patients, inférieure à 10 000/mm³ chez 4 patients et un enfant sans résultat. Neuf enfants avaient des chiffres d'hémoglobine supérieurs à 70g/L, cinq avaient une thrombopénie inférieure à 20 G/L et 3 avec une thrombopénie entre 20 et 150 G/L. Les blastes circulants variaient de 4 à 85% avec une moyenne de 46%.

Le diagnostic de LAM a été fait grâce au médullogramme, avec une nette prédominance de blastose médullaire à plus de 50% chez 9 enfants. Selon la classification FAB [6], les leucémies diagnostiquées ont été réparties d'après le tableau II.

Une chimiothérapie selon le protocole AML-MA 2003 a été effectuée chez 5 patients avec un délai de traitement allant de 3 à 22 jours après le diagnostic et dont la moyenne était de 13 jours. Une transfusion sanguine a été faite chez 10 enfants et 7 ont reçu une antibiothérapie. L'hydroxycarbamide a été administré chez 3 patients.

Parmi les patients, trois sont décédés de choc hémorragique, 3 sont vivants et encore suivis, et 7 ont été perdus de vue (figure 3).

Tableau I: Répartition selon l'âge et le genre des patients

	Effectifs (n=13)
Classe d'âge	
1 à 5 ans	6
5 à 10 ans	3
Genre	
> 10 ans	4
Masculin	6
Féminin	7

Tableau II : Répartition des leucémies aiguës myéloïdes

	Effectifs (n=13)
LAM1	4
LAM2	4
LAM3	1
LAM4	3
LAM7	1

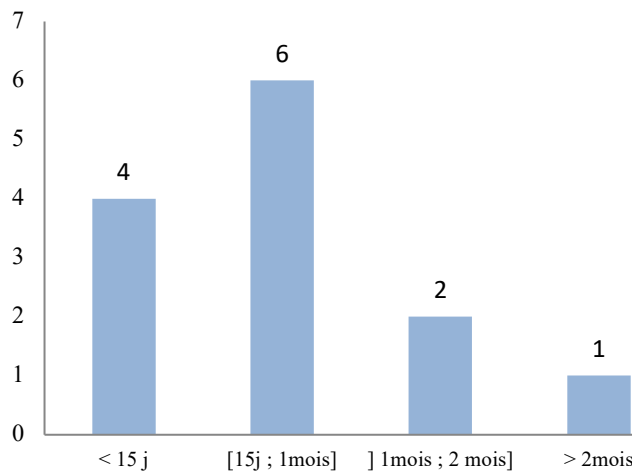


Figure 1 : Répartition selon les délai-diagnostic des LAM

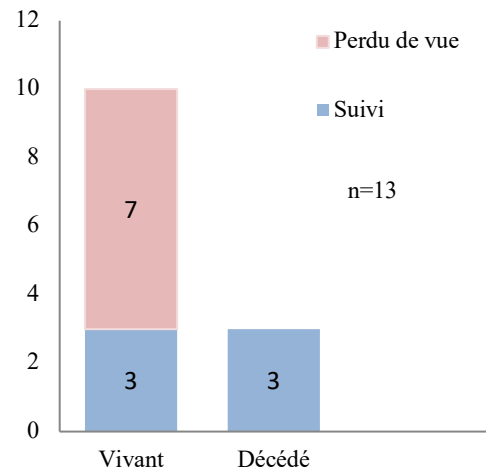


Figure 3 : État des patients à la sortie

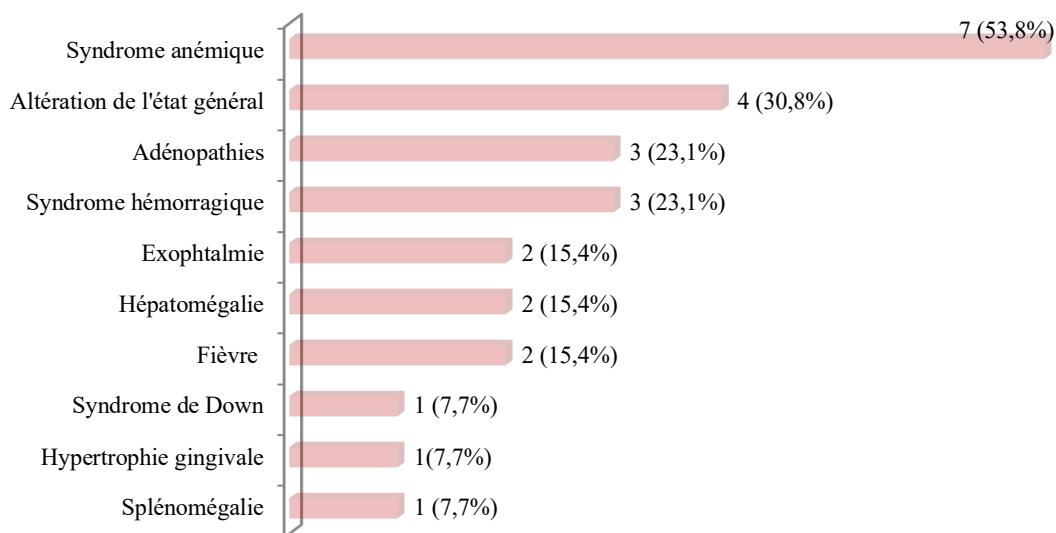


Figure 2 : Signes cliniques retrouvés à l'entrée

DISCUSSION

Cette étude montre que la présentation de cette maladie à Madagascar ne semble pas différente de celle qui est rapportée dans d'autres régions du monde. En outre, elle confirme que la relative rareté et la diversité des signes révélateurs

de la leucémie aiguë myéloblastique chez l'enfant ne favorisent pas le diagnostic et la prise en charge de cette maladie.

De plus, elle confirme également les publications d'autres auteurs comme l'âge et la présentation des signes cliniques liés à cette pathologie [4].

Un enfant était atteint de trisomie 21 et a développé une LAM 7. Dans la littérature, cette anomalie chromosomique augmente le risque de développer une LAM selon Susan E *et al.* [7], ainsi il est nécessaire de toujours dépister une leucémie chez ces enfants atteints de trisomie 21. Puis un autre, atteint de la maladie de Rosai Dorfman (une histiocytose non langeransienne rare qui s'est manifestée chez cet enfant par une polyadénopathie cervicale, axillaire et abdominale) et d'une LAM 4, une association est aussi décrite par Magda Zanelli *et al.* [8]. Deux patients étaient déjà traités comme une leucémie aiguë lymphoblastique type 2 puis ont développé une LAM 2 par la suite, cet événement pourrait être lié à une infidélité de lignée malgré l'impossibilité de confirmation d'une forme biphénotypique vraie. Les leucémies aiguës biphénotypiques sont identifiées par la présence sur les mêmes blastes de molécules membranaires ou cytoplasmiques appartenant à au moins deux lignées. Seul l'examen par cytométrie de flux est susceptible d'identifier la leucémie aiguë biphénotypique en mettant en évidence un « score immunologique » de l'European Group for the Immunologic Classification of Leukaemia supérieur à 2 dans au moins deux lignées [9].

Le délai-diagnostic moyen correspondait à 4,5 semaines avec une médiane de 4 semaines, cette dernière valeur étant proche de celui de Mecneide ML *et al.* (4,43 semaines) [10]. Ce délai plus long du diagnostic pourrait être expliqué par un retard dans la reconnaissance des premiers signes cliniques de LAM. Ainsi, devant des signes évocateurs d'anémie, d'hémorragie, de fièvre prolongée, des terrains particuliers

notamment les enfants ayant une trisomie 21 ou atteint de la maladie de Rosai Dorfman, ou avec d'autres signes comme un syndrome tumoral ou une exophtalmie, il faudra évoquer une LAM et faire un médullogramme afin de ne pas retarder le diagnostic. A ceci s'ajoute la tendance des malgaches à consulter un tradipraticien soit en 1^{ère} intention puis le médecin à un stade plus avancé de la maladie soit avant la réalisation du bilan biologique prescrit par le médecin. Il est donc fondamental d'établir une relation de confiance entre le médecin et la famille du patient, et de leur donner des informations capitales à propos de la maladie afin qu'ils puissent bien comprendre la nécessité d'une prise en charge rapide. Aussi, une bonne communication et une bonne organisation entre ceux qui réfèrent ou transfèrent l'enfant et le service d'oncologie pédiatrique amélioreraient beaucoup ce délai.

Les signes cliniques retrouvés à l'entrée dans le service d'oncologie pédiatrique seront comparés avec ceux trouvés par Mariana CDL *et al.* dans la figure 4. Il faut noter qu'il n'y a pas de différence clinique entre les enfants de race blanche ou noire atteints de LAM [11]. La différence entre ces valeurs, surtout celles de l'anémie et de la fièvre, pourrait s'expliquer par le retard de diagnostic ainsi que les différents traitements prescrits par les médecins (par exemple : les différents antibiotiques et autres traitements symptomatiques) occasionnant par la suite des signes plus ou moins atténués.

Deux enfants ont présenté une exophtalmie dans cette étude, c'est une localisation peu commune de la leucémie. Des cas ont été rapportés par Bouarfa A *et al.* :

associant une exophtalmie et une LAM 2 et par Machmoumi F *et al.* : associée à une LAM 4.

Ils insistent donc sur la nécessité de réaliser un médullogramme chez tout enfant présentant une exophtalmie, à la recherche de LAM [12,13].

Le surplus de connaissance et la maîtrise de l'orientation diagnostique devant ces signes permettraient une accélération de ce délai-diagnostic et de la prise en charge, améliorant ainsi le pronostic de la maladie.

L'intérêt du caryotype, l'immunophénotypage et la biologie moléculaire entrent actuellement dans les critères de classement diagnostique et pronostique des leucémies aiguës [14]. A Madagascar, ces nouvelles techniques sont encore difficiles d'accès et chez nos patients, la classification FAB a été utilisée. Elle dépend de la reconnaissance des cellules et de leur classification au microscope. Ici, il existe une prédominance des LAM 1 et LAM 2, et ces données sont encore appuyées par la littérature, qui confirme la prédominance du sous type morphologique LAM 2 [4,15].

Le protocole AML-MA 2003 a été utilisé pour 5 patients avec un délai de traitement allant de 3 à 22 jours après le diagnostic et dont la moyenne étant de 13 jours. Parmi eux, deux sont décédés après la première induction, un en échec de traitement et deux en attente d'évaluation. La majorité des patients ont été perdus de vue (7 cas) notamment à cause du coût de la prise en charge de la maladie, de la tolérance clinique de la chimiothérapie et de la compréhension du pronostic qui ont été expliquées à la famille.

La principale cause de décès était surtout le choc hémorragique dans notre étude. D'après

Mariana CDL *et al.*, la deuxième cause de décès était la complication infectieuse notamment le choc septique, justifiant ainsi l'utilisation des antibiotiques chez 7 de nos enfants [4].

Le nombre d'enfants atteints de LAM dans notre étude est moindre par rapport aux autres et ceci pourrait expliquer certaines différences concernant les résultats obtenus.

Actuellement, il existe peu de données concernant les LAM et un des problèmes majeurs étant le retard de diagnostic. Cette étude aiderait beaucoup les médecins à connaître un peu plus cette hémopathie maligne, surtout concernant les signes moins typiques pouvant nous orienter vers cette pathologie. Tout ceci dans le but d'obtenir une prise en charge optimale pour tous les enfants concernés.

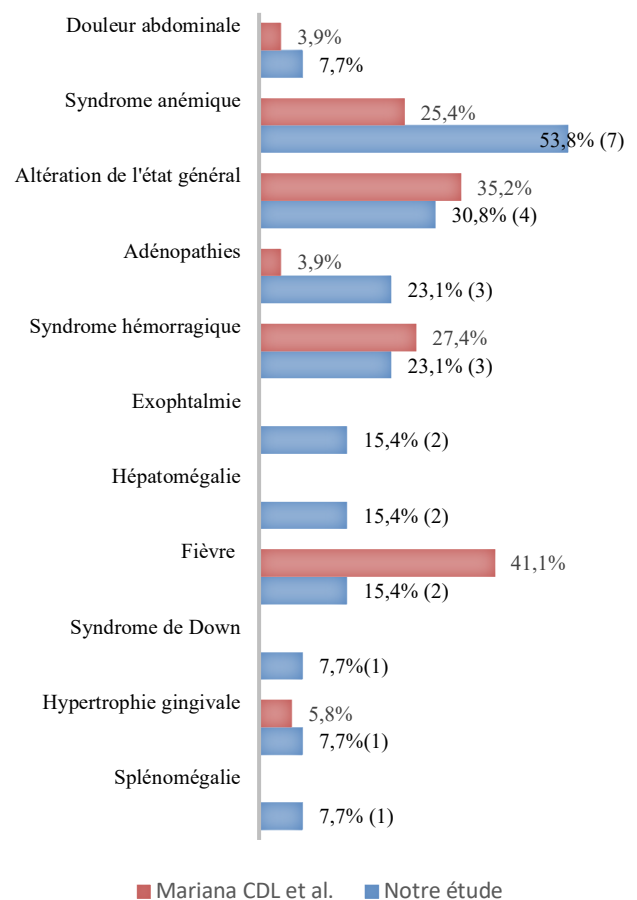


Figure 4 : Comparaison des signes cliniques trouvés

CONCLUSION

Cette étude montre que la présentation de cette maladie à Madagascar ne semble pas différente de celle qui est rapportée dans d'autres régions du monde. En outre, elle confirme que la relative rareté et la diversité des signes révélateurs de la leucémie aiguë myéloblastique chez l'enfant ne favorisent pas le diagnostic et la prise en charge de cette maladie.

Les données sur les leucémies aiguës myéloïdes sont insuffisantes mais cette étude servira de base aux prochaines. Leurs présentations cliniques sont dominées par les signes d'insuffisance médullaire et les signes liés à la prolifération des cellules tumorales. Les nouvelles techniques de diagnostic sont indispensables mais difficiles d'accès. Ce sont des cancers difficiles à traiter

REFERENCES

1. Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, Rachid R, Benkirane S, Masrar A. Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants: expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina. *Pan Afr Med J.* 2016;23:258.
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, and al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub No. 99-4649. Bethesda, MD. 1999:17-34.
3. Passweg JR, Chalandon Y, Matthes T, Beris P. Oncologie pour le praticien : les leucémies aiguës. *Rev Med Suisse.* 2008;4:1272-8.
4. Mariana CDL, Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, and al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J).* Mai 2016;92(3):283-9.
5. Harioly NMOM, Rakotoarivelo ZL, Ntoezara A, Rasolonjatovo AS, Rakoto AO, Rasamindrakotroka A. Epidémiologie et diagnostic des leucémies aiguës à l'hôpital Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo Madagascar. *J Afr Cancer.* Nov 2015;7(4):186-9.
6. Segeren CM, Van't Veer MB. The FAB classification for acute myeloid leukaemia-is it outdated?. *Neth J Med.* 1996;49(3):126-31.
7. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia: Epidemiology of Childhood AML. *Pediatr Blood Cancer.* Mai 2013;60(5):728-33.
8. Zaneli M, Goteri G, Mengoli MC, Capelli D, De Marco L, Valli R, and al. Rosai-Dorfman Disease Involving Bone Marrow in Association with Acute Myeloid Leukemia. *Int J Surg Pathol.* Juin 2019;27(4):396-8.
9. Troussard X, Maarouf N. Leucémies biphénotypiques : mythe, réalité, perspectives. Colloque du SNBH. Mai 2006;152:36.
10. Lins MM, Amorim M, Vilela P, Viana M, Ribeiro RC, Pedrosa A, and al. Delayed Diagnosis of Leukemia and Association With Morbid-Mortality in Children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* Oct 2012;34(7):271-6.
11. Rubnitz JE, Lensing S, Razzouk BI, Pounds S, Pui C-H, Ribeiro RC. Effect of race on outcome of white and black children with acute myeloid leukemia: The St. Jude experience. *Pediatr Blood Cancer.* Janv 2007;48(1):10-5.
12. Bouarfa A, Bouterfas N, Oussaid AM, Boukhelal H, Khiari ME, Nouri MT. Exophtalmie révélatrice d'une leucémie aiguë myéloïde chez un enfant. 114ème Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. 2008;31:1s217.
13. Machmoumi F, Sayouti A, Khoumiri R, Baha AT, Moutaouakil A. Exophtalmie bilatérale révélant une leucémie aiguë myéloblastique chez un enfant : à propos d'un cas. 115ème Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. 2009:1s212.
14. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact.* 19 Mar 2010;184(1-2):16-20.
15. Xu XJ, Tang YM, Song H, Yang SL, Shi SW, Wei J. Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia in a developing country: experience from a children's hospital in China. *LeukLymphoma.* 2010;51:2262-9.