

Evaluation du protocole national de la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques : expérience du service d'hématologie oncologie pédiatrique.

H. EL YACHKOURI, L. MAHMAL*

*Service d'hématologie oncologie pédiatrique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

ملخص

سرطان الدم اللغفاوي الحاد هو مجموعة غير متجانسة على المستوى السريري، البيولوجي، والتدريبي والعلاجي. هذا العمل هو دراسة رجعية على مدى سبع سنوات (2006 – 2012) حيث جمعنا 107 حالة تم تشخيصها وعلاجها وفق بروتوكول مارال 2006 في مصلحة أمراض الدم والأورام بالمستشفى الجامعي - محمد السادس - لمدينة مراكش. من أجل فهم متعمق لخصائص هذا المرض في سياقنا، تم تحديد كل من المظهر الوبائي، التشخيصي وكذلك التكلفة العلاجية للمرضى الذي تم إدماجهم في هذا العمل. يتنازه متوسط العمر 8 سنوات، مع غلبة الذكور. المتلازمة الفقرية، التعفنية والنزفية سجلت على التوالي في 89%، 75% و 64% من الحالات. من حالات المتلازمة الورمية عثر على 73%. أشكال زيادة الكريات البيضاء فوق 3م (30000) تمثل 29,5%. وفقا لتصنيف الأنماط الشكلانية يمثل النوع * نسبة 39% من الحالات. أما النمط الظاهري في 47,5% من الحالات من النوع "ب"، مقابل 23% من النوع "ت". من الحالات صنفت 68% من الحالات ضمن مجموعة الخطر المرتفع ذات النذير السني، مقابل 32% بالنسبة للأنذار النموذجي النذير. نسبة الهدأة الكاملة قاربت 44,87%، بينما سجلت انتكاسات في 18% من الحالات. في ظل هذه البيانات والمعالجة الأدبية، أجرينا مقارنة بين مختلف الجانب.

كلمات أساسية سرطان الدم اللغفاوي الحاد – بروتوكول مارال 2006 – علم الأوبئة – العلاج – الانتكاس – الهدأة الكاملة.

Résumé Les leucémies aiguës lymphoblastiques représentent un groupe de maladie hétérogène. Plusieurs facteurs cliniques, biologiques et thérapeutiques sont importants à connaître pour bien définir les modalités optimales de traitement. Ce travail, est une étude rétrospective à visée évaluative et pronostique, étalée sur 7 ans (2006-2012), à propos de 107 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques de novo, diagnostiqués et traités selon le protocole MARALL 2006 au niveau du centre d'hématologie oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Dans le but de bien cerner cette pathologie dans notre contexte, une détermination des aspects épidémiologiques, diagnostiques ainsi que la prise en charge thérapeutique des malades incluent dans cette étude a été réalisée. La moyenne d'âge est de huit ans, avec une prédominance masculine. Les syndromes anémique, infectieux et hémorragique sont retrouvés respectivement dans 89%, 75%, 64%. Le syndrome tumoral est retrouvé dans 70% des cas. Les formes hyperleucocytaires avec un taux de globules blancs supérieur à 50000/mm³, représentent 29,5% des cas. Les leucémies aiguës lymphoblastiques de type 1 selon la classification cytomorphologique sont retrouvés dans 59% des cas. Le phénotype B est retrouvé dans 47,5%, contre 23% de phénotype T. En ce qui concerne les groupes pronostiques, 68% des malades sont classés dans le groupe risque élevé, alors que 23% sont inclus dans le groupe risque standard. Le taux de rémission complète dans cette étude, après la fin de l'ensemble des cures de chimiothérapie est de 44,87%. Les rechutes sont observées dans 18% des cas. A la lumière de ces données et de ceux retrouvés dans la littérature, une comparaison des différents aspects est réalisée.

Mots clés Leucémie aigue lymphoblastique - protocole MARALL 2006 - épidémiologie - pronostique - traitement - rémission complète - rechute.

Abstract Acute lymphoblastic leukemia represents a heterogeneous group of pathways clinical, biological, prognostic and therapeutic. This study is a retrospective review spread over 7 years (2006-2012), including 107 cases of acute lymphoblastic leukemia de novo diagnosed and treated according to the protocol MARALL 2006 in the center of Hematology oncology CHU Mohammed VI of Marrakech. In order to properly identify this condition in our context, a determination of the epidemiological, diagnostic and the therapeutic support of all the patients included in this study was achieved. The mean age is 8 years with male predominance. The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes are found respectively in 89%, 75%, 64%. Tumor syndrome was found in 70% of cases. The hyperleucocytosis forms with a rate of white blood cells higher than 50000/mm³, represents 29.5% of cases. Acute lymphoblastic leukaemia type 1 according to the cytomorphologic classification is found in 59%. The B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is found in 47,5%, against 23% of T-cell phenotype. In term of prognosis, 68% of patients are classified in the high risk group, against 32% of standard risk. The complete remission rate in this study is about 44,87%. The relapse is noted in 18% of cases. In light of these data and those in the literature, a comparison of various aspects was carried.

Keywords Acute lymphoblastic leukemia - protocol MARALL 2006 - Epidemiology - prognostic - treatment - relapse - complete remission.

Introduction

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale faite de cellules hématopoïétiques jeunes ayant été bloquées à un stade précoce de maturation (blastes) (1). C'est une pathologie qui se rencontre plus fréquemment chez l'enfant représentant 80% des leucémies et 30% des cancers infantiles, tandis que chez l'adulte elle est moins fréquente (1). Les facteurs prédisposant aux leucémies aiguës lymphoblastiques sont rarement retrouvés. Des facteurs génétiques ainsi que des facteurs environnementaux sont associés à une plus grande fréquence de survenue de la maladie. La présentation clinique est polymorphe, elle associe à des degrés variables les symptômes en rapport avec l'insuffisance médullaire. 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 (1). Le traitement fait appel actuellement à une polychimiothérapie qui a permis une nette amélioration du taux de survie durant ces dernières décennies (2). Cette étude a pour but d'évaluer rétrospectivement les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, pronostiques et thérapeutiques des malades suivis et traités par le protocole MARALL 2006, pour déceler les problèmes et les insuffisances de prise en charge, afin de s'améliorer dans le futur tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 107 patients ayant une leucémie aigue lymphoblastique et traités selon le protocole Marall 2006. Réalisée au service d'hématologie oncologie du centre hospitalier

universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de six ans et demi (mai 2006 – Décembre 2012). Parmi les 107 patients, 78 seulement ont répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion.

Résultats

L'âge des patients inclus dans l'étude est compris entre 1 et 20 ans, avec une moyenne d'âge de 8 ans. Le nombre de patients de sexe masculin est de 46 (59%), et 32 (41%) de sexe féminin, avec un sexe ratio de 1,43. Les manifestations cliniques sont comme suit : un syndrome anémique dans 90%, un syndrome infectieux dans 75,6% des cas, un syndrome hémorragique dans 64%, un syndrome tumoral dans 70%. L'atteinte neurologique est présente dans 3%, et une atteinte testiculaire dans 5%. Sur le plan biologique, une hyperleucocytose est présente chez 49% des malades, avec 18% présentant un taux de globules blancs supérieur à 100000/mm³. Une blastose sanguine est retrouvée chez 67 patients (86%), l'anémie est retrouvée chez 66 malades (84,5%), la thrombopénie est présente chez 87% des patients. Tous nos patients ont bénéficiés d'un myélogramme, le type cytologique est de type 1 dans 59% des cas, tandis qu'il est de type 2 dans 29%, non précisée chez le reste des malades. Tous les patients ont une blastose supérieure à 20%, avec 82% présentant une blastose supérieure à 50%. L'immunophénotypage n'est réalisé que chez 58 patients (74%) par faute de moyens, le phénotype B est retrouvé chez 47,5%, et le phénotype T chez 23% de l'ensemble des malades. Vingt trois pour cent (23%) des patients ont pu bénéficié de la réalisation d'un caryotype. L'ionnogramme est perturbé chez 16,5% des malades, le bilan d'hémostase est perturbé chez 4% des malades. Deux cas d'insuffisance rénale sont notées, la radiographie thoracique est anormale chez 20,5%. L'échographie abdominale réalisée chez tous les patients est pathologique dans 74% des cas, l'échocoeur s'est révélée pathologique chez 11,5% des malades. Une infiltration blastique est retrouvée chez 6% des malades ayant bénéficié d'une ponction lombaire. Parmi les 78 patients inclus dans cette étude, 32% appartiennent au groupe de risque standard, et 68% au groupe de risque élevé selon la classification NCI. Sur le plan thérapeutique, tous les malades ont bénéficiés du protocole Marall 2006, une corticosensibilité est notée chez 85%. Les résultats globaux sont comme suit, 35 patients sont en rémission complète continue (45%), 33 patients sont décédés (42%) et 10 patients sont perdus de vue (13%). Quatorze rechutes sont notées au total, 3 durant la cure de consolidation, 3 durant l'intensification n°2, et 6 durant le traitement d'entretien, trois seulement d'entre la totalité des malades ayant rechutés sont en rémission complète actuellement, le reste ayant décédé. Un des malades ayant rechuté a bénéficié d'une allogreffe mais est malheureusement décédé.

Discussion

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations malignes aboutissant à l'accumulation clonale dans la moelle, le sang, et éventuellement

d'autres organes de cellules immatures de la lignée lymphoïdes, arrêtés au stade de blastes (1, 2). Le caractère aigu de la leucémie est défini par le potentiel évolutif rapide des symptômes et les perturbations biologiques de la maladie. (3, 4, 5). Sa fréquence, varie selon l'âge, elle se voit surtout chez l'enfant (30% des cancers infantiles), mais aussi chez l'adulte après 50, 60 ans (1). L'incidence annuelle est de 4,02 pour 100000 personnes par année soit environ 500 nouveaux cas par an (6). Cette pathologie s'observe plus fréquemment chez les garçons que chez les filles avec un sexe ratio de 1,2 pour les leucémies de phénotype B, et atteint 4 pour le phénotype T(7). Dans notre étude, l'âge moyen est de 8 ans, avec une prédominance masculine (8,9). Leurs mécanismes de genèse reste inconnu, on pense que des facteurs génétiques et environnementaux et même certaines infections peuvent jouer un rôle dans l'altération des chromosomes et des gènes qui les constituent. Concernant les aspects cliniques, il n'existe pas de signes spécifiques de la maladie, la présentation est variable allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente. Les symptômes généraux sont la conséquence de l'insuffisance médullaire (10). L'hémogramme et le frottis sanguin sont les examens biologiques de première intention à réaliser devant une suspicion de leucémie aiguë montrant une pancycopénie et une blastose périphérique, dans notre étude une hyperleucocytose est notée chez 49%, une leucopénie chez 22%, une anémie chez tous les malades, et une thrombopénie chez 87% des cas (11,12). Le myélogramme, examen clé du diagnostic permet de confirmer la maladie, il montre une infiltration médullaire souvent massive par des blastes, on parle de leucémie aiguë lorsque le pourcentage de blastes dépasse 20% de la cellulairité médullaire, dans notre étude 82% des malades présentent une blastose supérieure à 50%(1). L'immunophénotypage permet de déterminer le type de la lignée B constituant 70% à 80% ou T constituant 15%. Dans notre étude le phénotype B est retrouvé dans 47,5% des cas, et le phénotype T dans 23% vu que cet examen n'a pas été réalisé chez tous les malades (13). La cytogénétique devenue un élément indispensable pour la prise en charge de cette pathologie, fait appel au caryotype recherchant les anomalies de nombre et de structure des chromosomes et aussi aux techniques de biologie moléculaire, ces anomalies retrouvées influent sur la nature du traitement et conditionnent le pronostic de la maladie (11, 14). Il est indispensable de déterminer les facteurs pronostiques afin de permettre une déescalade thérapeutique pour le groupe favorable (groupe risque standard), et une intensification précoce pour le groupe le plus défavorable (groupe risque élevé). Dans notre étude 32% des malades appartiennent au groupe de risque standard, et 68% au groupe de risque élevé. La polychimiothérapie reste le traitement de référence permettant l'obtention d'une rémission complète et d'une guérison, la durée totale du traitement est de 2 ans et 10 mois, répartis en plusieurs phases (induction, consolidation, intensification n°1,

interphase, intensification n°2, traitement d'entretien). Actuellement, le taux de rémission complète est proche de 90% dans les pays développés, et en général varie entre 32% et 90% dans les différentes séries d'étude (6, 15, 16, 17). Dans cette étude le taux de rémission complète est de 44,87%. Concernant la radiothérapie, une irradiation prophylactique crânienne est effectué, mais ne paraît indispensable que pour les leucémies ayant un risque élevé de rechute méningée, alors que pour la prophylaxie des rechutes testiculaires, l'irradiation systématique des testicules a été abandonnée. Pour le traitement curatif des atteintes méningées, une irradiation à la dose de 24 Gy sur l'encéphale jusqu'à C2 est réalisée (18, 19, 20). La greffe de moelle a une place importante dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, le succès de la greffe est d'autant plus grand que le malade aura été greffé en situation de rémission complète. En règle général, une greffe de cellules souches ne sera envisagé que si le type de leucémie aigue lymphoblastique dont souffre l'individu n'est pas susceptible de bien répondre à la chimiothérapie, ou que l'enfant atteint de la maladie ne répond pas à la chimiothérapie, ou en cas de rechute (21). Le traitement de ce type de leucémie est responsable de plusieurs séquelles, parfois d'apparition très tardive. La prévention de ces séquelles fait maintenant partie de tout protocole de traitement.

Conclusion

La leucémie aigue lymphoblastique est une hémopathie maligne assez fréquente, surtout chez l'enfant. La prise en charge de cette pathologie a connue une amélioration considérable durant ces dernières décennies. Et ce grâce aux nouveaux protocoles de traitement ainsi que la greffe de moelle, d'où la nécessité de continuer sur cette voie en améliorant la prise en charge dans notre contexte, et la mise à niveau de notre système de couverture médicale afin d'améliorer le pronostique de nos malades.

Référence

- 1-Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Leucémies aiguës lymphoblastiques-<http://hematocell.univ-angers.fr>- Octobre 2011.
- 2-Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques. Protocole MARALL 2006 (Version du 19 Juillet 2006)
- 3-F.Gueyffier. UMR 5558 : Modèle physiopathologique de la LAL . Université Claude Bernard. Lyon 2007-2014. Institut de médecine théorique
- 4-Meydouf H, Alcade H, Berthier C,et al. Targeting calcineurin activation as a therapeutic strategy for T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature Med* 2007, 13: 736-41.
- 5-M. Poirée, N. Sirvent. *Cancers de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques* (144) Service de Pédiatrie, Unité d'onco-hématologie, CHU Nice. Février 2006 (mise à jour février 2006)
- 6-Thierry Leblanc , André Baruchel , Marie-Françoise Auclerc, Marie-Françoise Auclerc . *Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant* .Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2010
- 7-Friederike Erdmann, Peter Kaatsch, Hajo Zeeb, Eve Roman, Tracy Lightfoot, Joachim Schuz. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany: Does socio-demographic background matter?

- 8-Xavier THOMAS, Emmanuelle TAVERNIER, Quoc-Hung LE. Service d'hématologie clinique, Hôpital Edouard-Herriot, 69437 Lyon. *Leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé : pronostic et traitement. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: prognosis and treatment. Bull Cancer* 2004
- 9-John Walter. *Acute lymphoblastic leukemia. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program* (www.seer.cancer.gov). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Statistical Research and Applications Branch, updated June 30, 2010
- 10-Manuel d'information destiné aux malades atteints d'une LAL. Réseau européen des leucémies (European LeukemiaNet)
- Groupe de travail n°6 « leucémie lymphoblastique aiguë. (Workpackage 6, acute lymphoblastic leukemia).
- 11-Mhamed Harif. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca. *Le cancer chez l'enfant-Aspects pratiques*.
- 12-X.Thomas . *Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte*. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). *Hématologie* 2007.
- 13-Christian. B. *Leucémies aiguës lymphoblastiques*. Publié le : 20 décembre 2004.
- 14-Friedmann AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acutelymphoblastic leukemia. *The Oncologist* 2000; 5: 321-328
- 15-Pui C.H., Boyett J.M., Relling M.V., Harrison P.L., Rivera G.K., Behm EG., Sandlund J.T., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Gajjar A., Evans W.E. Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia, *J. Clin. Oncol.* 17 ,1999,818-824