

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (MESRS)

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B

**Université des Sciences des Techniques et des
Technologies de Bamako**

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie



FMOS

Année : 2022-2023

N°

TITRE

**Particularités épidémiologiques, cliniques,
thérapeutiques et évolutives des leucémies aigües
myéloblastiques traitées selon les
recommandations du GFAOP**

THESE

**Présentée et soutenue publiquement le 20/07/2023 devant le jury
de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako**

Par **Mme KOUMA Oumoukairi Nana KOUMA**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

JURY :

PRÉSIDENT : Pr Cheick Bougadari TRAORE

MEMBRES : Pr Pierre TOGO

Dr Boubacar Ali Touré

CO-DIRECTEUR : Pr Abdoul Karim DOUMBIA

DIRECTEUR : Pr Boubacar TOGO

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à ..."

Au bon dieu

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A mon défunt père Alpha Oumar

Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu as procuré à notre famille...Tu as toujours été pour moi le père idéal, la lumière qui m'a guidé dans les moments les plus obscurs. L'amour laisse un souvenir que personne ne peut voler, mais la mort laisse un souvenir que personne ne peut guérir. Vous étiez un homme de paix, d'honneur et de dignité. Que le Seigneur tout puissant accorde à votre âme paisible et douce le repos dans sa vigne.

Je t'aime beaucoup

A ma très chère mère : Alimata Kouma

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime très fort

A ma tendre grand-mère Fatoumata Gnagna Sylla

Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour. Merci pour ta présence rassurante dans ma vie Tu m'as toujours conseillé et orienté dans la voie du travail et de l'honneur, ta droiture, conscience et amour pour ta famille me serviront d'exemple dans la vie. Puisse dieu te prêter longue vie et bonne santé afin que je puisse te combler à mon tour

Je t'aime très fort

A mes très chers frères et soeur Alhassane, Bintou, Hawa, Ibrahim, Fatoumata et Gnagna

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni la gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses sacrifices que vous avez déployés pour mes études. Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

A la mémoire de mes grands parents

J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Que Dieu vous accueille dans son paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde.

A tous mes oncles paternels et maternels ; à toutes mes tantes paternelles et maternelles ; à mes cousins et cousines ;

Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de la fierté que vous avez toujours manifesté à mon égard. Merci infiniment pour votre confiance et vos encouragements constants

Aux amis et collègues ;

A toute ma belle-famille particulièrement mon beau et grand père Gaoussou Kouma ;

Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime.

Que Dieu vous protège

A toutes les familles Kouma Cissé Sylla,

Avec toute mon affection et mon respect.

A Mon très cher Mari Mahamoud KOUMA

Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné. Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.

Que ce modeste travail soit un début de ma gratitude envers toi.

Puisse le Tout Puissant te donne bonne santé et longue vie.

Je t'aime beaucoup

A mes enfants Ousmane et Aminata

Je remercie le Seigneur de vous avoir dans ma vie. Votre présence m'a rendu plus forte, plus humaine, plus sage, m'a donné une raison supplémentaire de vivre et de repenser mon avenir. Merci pour cet amour inconditionnel que vous me donnez au quotidien. Puisse le Seigneur vous donne la crainte de son nom et puisse m'aider à faire de vous des hommes pieux.

Je vous aime fort

REMERCIEMENTS

- Au corps professoral de la faculté de médecine et d'odontostomatologie :

Merci pour la qualité de l'encadrement.

- A tous ceux qui m'ont enseigné, du primaire au lycée, en particulier feu Mr Coulibaly, Mr Ballo, Mr Touré, Mr Keita, Mr Diallo, Mr Kouyaté ;

Merci pour les sacrifices consentis tout au long de mes études, sans vous je ne saurais atteindre ce niveau.

- A nos maîtres de pédiatrie du CHU Gabriel Touré

Pr Togo Boubacar

Pr Doumbia Abdoul Karim

Pr Sacko Karamoko

Pr Sylla Mariam

Pr Maïga Belco

Pr Cissé Mohamed Elmouloud

Pr Dicko Fatoumata

Pr Dembélé Adama

Pr Fousseyni Traoré

Pr Diakité Abdoul Aziz

Pr Togo Pierre

Dr Touré Amadou

Pr Oumar Coulibaly

Merci infiniment pour l'enseignement reçu durant ce travail.

- A Dr Arsène :

Merci grand frère pour l'encadrement, les conseils

- Aux thésards de l'unité d'oncologie pédiatrique : Ami Sangaré, Seydou Coulibaly et Binta Berthé

Chères collègues et aîné j'ai été très heureuse et honorée de travailler avec vous.

Merci pour disponibilité

- Aux infirmières de l'unité d'oncologie pédiatrique

Merci pour votre sympathie et la bonne collaboration.

- Aux DES de la pédiatrie

Très heureuse d'avoir beaucoup appris à vos côtés merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, que Dieu vous le rende.

- A mes camarades thésards de la Pédiatrie

Merci pour la bonne collaboration et l'amitié indéfectible qui est restée constant.

- A mes aînés de l'oncologie pédiatrie : Dr EVA, Dr Berthé, Dr Keita

Vous faites partie de nos formateurs, mais vous avez également su être tout pour nous.

- A mes promotionnaires de la FMOS et FAPH :

La complicité partagée durant les moments passés ensemble me rassurent que nous ne serons pas seulement que des collègues, mais aussi des frères et sœurs. Ce travail porte également vos empreintes.

- A mes amis du primaire, du collègue et du lycée ;

Qu'ils furent très forts et intenses nos moments d'insouciance de jeunesse... Bonne chance à tout le monde ! « Les meilleurs amis de la vie étaient de bons amis d'école ... » Je crois dur comme fer à cette pensée. Je ne vous oublierai jamais !

- A tous ceux qui souffrent du cancer ;

Puisse ce travail contribuer à éclairer les chemins conduisant à l'apaisement de vos maux.

- A mon Pays, le Mali ;

Par ce travail, j'espère apporter ma modeste pierre à ta construction et à ta prospérité !

- A mon village d'origine ;

Que les efforts des hommes et des femmes issues de ta terre nourricière ainsi que la solidarité de toute leur descendance garantissent ton salut, ton épanouissement et ta pérennité.

- A tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à la réalisation de ce travail,

Merci à tous du fond du cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maitre et Président du jury

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- Professeur Titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie (F.M.O.S.) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (U.S.T.T-B) ;
- Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (DER) des sciences fondamentales à la F.M.O.S de l'U.S.T. T-B ;
- Chef de service du laboratoire d'Anatomie et cytologie pathologiques du C.H.U. du Point G ;
- Chercheur et Praticien hospitalier au CHU Point "G" ;
- Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col utérin et du registre national des cancers au Mali ;
- Président de la société malienne de pathologie (**SMP**)

Cher Maître,

C'est avec plaisir que vous avez accepté de présider ce jury de thèse ;

Votre humanisme, votre souci de bien faire, votre courage et votre sens élevé de responsabilité font de vous un maître exemplaire ;

L'étendue de vos qualités morales et sociales suscite une grande admiration.

Vous êtes un pédagogue émérite.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance .

A notre maitre et Directeur de thèse

Professeur Boubacar Togo

- Professeur Titulaire en Pédiatrie à la FMOS
- Pédiatre Oncologue
- Chef du Département de Pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.
- Chef de l'unité d'Oncologie Pédiatrique.
- Chef de filière pédiatrie à la FMOS.
- Secrétaire général du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP).
- Membre de l'Union Internationale de Lutte contre le cancer.
- Membre de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP).

Distingué Maître,

Nous sommes honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Le souci constant du travail bien fait, le respect de la vie humaine, le sens social élevé, la faculté d'écoute, la disponibilité et l'intégrité sont des vertus qui vous incarnent et qui font de vous un grand médecin.

Vos précieux conseils et vos critiques avisées nous ont été indispensables dans l'élaboration et l'amélioration de ce travail.

Ce moment solennel nous offre l'occasion de vous dire que nous sommes très fières et très heureux d'être compté parmi vos élèves, et de vous réitérer notre dévouement indéfectible et notre profonde gratitude.

A notre maître et Co-directeur de thèse

Professeur Abdoul Karim Doumbia

- Pédiatre ; Hémato-oncologue
- Spécialiste en Nutrition pédiatrique ;
- Praticien Hospitalier au département de pédiatrie du **CHU Gabriel Touré** ;
- Chef de la Pédiatrie 1
- Enseignant-chercheur, charge de cours et des enseignements :
 - Université Scientifique Libre de Bamako (**USLB**).
 - Ecole de Santé Kala Jata (**ESKJ**)
 - Institut des Sciences Médicales Gorée (**ISMGO**)
- Secrétaire général adjoint du bureau exécutif de l'association malienne de pédiatrie (**AMAPED**) ;
- Membre de la société malienne des pathologies infectieuses et tropicales
- (**SOMAPIT**) ;
- Membre du groupe franco-Africain d'Oncologie pédiatrique (**GFAOP**) ;
- Membre de l'association des pédiatres d'Afrique noire francophone (**APANF**).
- Président du collectif des enseignants-chercheurs pour la rénovation du secteur de la santé (**CECRSS**).

Cher Maître,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez faites en nous confiant ce travail. Nous avons été fascinés par votre grande simplicité, votre disponibilité. Vous avez fait grandir en nous le désir de devenir médecin à votre image. Vos qualités humaines, sociales et scientifiques font de vous un Maître admirable.

Veillez trouver en cet ouvrage, cher Maître, toute notre gratitude et nous prions Allah le Puissant qu'Il vous accorde santé et longévité afin que plusieurs générations d'apprenants puissent bénéficier de la qualité de vos enseignements.

A notre maitre et Juge (s)

Professeur Pierre Togo

- Oncologue pédiatre,
- Maître de recherche en Pédiatrie au CHU Gabriel TOURE,
- Praticien hospitalier,
- Membre de l'Association Malienne de Pédiatrie (AMAPED),
- Membre de l'Association des Pédiatres d'Afrique Noire Francophone (APANF)
- Membre du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP).

Cher Maître,

Votre bonne compréhension et le respect dont vous avez su faire preuve, à notre égard nous a séduit tout au long de notre formation.

Veillez accepter toute notre gratitude pour nous avoir aidé dans cette thèse. Votre sérieux dans le travail, votre professionnalisme, votre disponibilité et votre compétence font de vous un pédiatre exemplaire.

A notre maitre et Juge (s)

Docteur Boubacar Ali Toure

- Assistant en hématologie clinique ;
- Responsable de l'unité de consultation et d'hospitalisation au Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (**CRLD**) ;
- Membre de la Société Africaine Francophone d'Hématologie (**SAFHEMA**) ;
- Membre de la Société Malienne d'Hématologie et Oncologie (**SOMAHO**)
- Membre du Groupe des Référents Médicaux Ouest Africains et Malgaches de lutte contre la drépanocytose (**GRAD6**) ;

Cher Maitre,

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, notre respect et notre admiration les plus sincères.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification FAB des LAM	24
Tableau III: Répartition selon la référence.....	45
Tableau IV: Répartition selon la provenance.....	45
Tableau V : Répartition des cas selon l'origine géographique	46
Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge	46
Tableau VII: Répartition selon le sexe.....	47
Tableau VIII: Répartition selon le niveau socio-économique de la famille.	47
Tableau IX: Répartition selon la profession des pères.....	48
Tableau X: répartition selon la profession des mères	48
Tableau XI: Répartition selon l'âge des mères	49
Tableau XII: Répartition selon le délai de consultation.....	49
Tableau XIII: Répartition selon les signes cliniques	50
Tableau XIV: Répartition selon la numération leucocytaire	51
Tableau XV: Répartition selon la numération plaquettaire	51
Tableau XVI: Répartition selon le taux d'hémoglobine	52
Tableau XVII: Répartition des patients selon la classification FAB	52
Tableau XVIII: Répartition des patients selon les pathologies associées.....	53
Tableau XIX: Répartition selon le délai de traitement	53
Tableau XX: répartition selon les soins de support reçus apportés aux patients	54
Tableau XXV : Répartition des patients selon le traitement reçu.....	55
Tableau XXI: Répartition selon le protocole suivi	55

Tableau XXII: répartition selon les résultats globaux après la fin de l'induction.....	56
Tableau XXIII: Répartition selon les évènements pendant le traitement	56
Tableau XXIV: répartition selon les causes des décès	57
Tableau XXVI: Lieu des décès	57
Tableau XXVII: quelques caractéristiques cliniques et biologiques de la LAM à l'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure de la chromatine [16]	8
Figure 2: Méthylation et Hydroxy-méthylation de l'ADN.....	10
Figure 3 : Les sites de ponction.....	16
Figure 4: Répartition selon l'année du diagnostic	44

ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
Ag :	Antigène
AM :	Aplasie médullaire
ARN :	Acide ribonucléique
ATCD :	Antécédents
ATP :	Adénoside-triphosphate
BKO :	Bamako
CCMH :	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CHU-GT :	Centre hospitalier universitaire Gabriel Toure
CMV :	Cytomégalovirus
CRP :	Protéine C-réactive
CVD :	Centre de développement des vaccins
CSL :	Cellule souche leucémique
DES :	Diplôme d'étude spécialisé
EBV :	Epstein-Barr virus
ECOG :	Eastern cooperative oncology group
FAB :	Franco Americano Britanique
FDR :	Facteurs de risque
FMOS :	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
GB :	Globule blanc
GFAOP :	Groupe Franco-Africain d'oncologie pédiatrique
GR :	Globule rouge
HGB :	Hémoglobine

IDR :	Intra dermo reaction
IMC :	Indice masse corporelle
LA :	Leucémie aigue
LAL :	Leucémie aigüe lymphoblastique
LAM :	Leucémie aigüe myéloblastique
LB :	Lymphome de Burkitt
LCR :	Liquide céphalorachidien
LL :	Lymphome lymphoblastique
LAGC :	Lymphome à grandes cellules
MAM :	Malnutrition aigüe modérée
MAS :	Malnutrition aigüe sévère
MDR :	Multi drug resistance
MESRS :	Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
NFS :	Numération formule sanguine
OMS :	Organisation mondiale de la santé
ONG :	Organisation non gouvernementale
ORL :	Oto Rhino Laryngologie
PC :	Périmètre crânien
PDV :	Perdu de vue
PNN :	Polynucléaire neutrophile
PSL :	Produit sanguin labile
Rx :	Radiographie

SAL:	Sérum anti lymphocytaire
TDM:	Tomodensitometrie
TCMH :	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
USTTB :	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
UOP :	Unité d’Oncologie Pédiatrique
VIH :	Virus de l’immunodéficience humaine
VGM :	Volume glomérulaire moyen

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. OBJECTIFS	4
I.1 Objectif général	4
I.2 Objectifs spécifiques.....	4
II. GENERALITES	6
II.1 Définition.....	6
II.2 Epidémiologie.....	6
II.3 Physiopathologie des LAM	7
II.3.1 Leucémogénèse	7
II.3.2 Généralité sur la chromatine.....	8
II.3.3 Mécanisme de régulations épigénétiques.....	9
II.4 . DIAGNOSTIC :.....	12
II.4.1 DIAGNOSTIC POSITIF	12
II.4.2 CLASSIFICATIONS	22
II.5 TRAITEMENT.....	27
II.5.1 Buts du traitement :	27
II.5.2 Schémas thérapeutiques : Recommandations Guidelines pour le traitement des LAM (Etude GFAOP).....	28
II.6 TOXICITES.....	32
II.6.1 Daunorubicine (Cerubine) ou Adriamycine(Doxorubicine) :.....	32
II.6.2 Cytarabine ou Aracytine :.....	33
II.6.3 Dépakine	33

II.6.4	Allopurinol	33
III.	METHODOLOGIE.....	36
III.1	Cadre et lieu d'étude :	36
III.2	CHU Gabriel Touré :	36
III.2.2	Type d'étude	36
III.2.3	Période et durée d'étude :	37
III.2.4	Population d'étude :	37
III.2.5	Critères d'inclusion :	37
III.2.6	Critères de non inclusion :	37
III.2.7	Saisie et analyse des données :	37
III.2.8	Paramètres étudiés :	38
III.2.9	Protocole :	39
III.2.10	Définitions opérationnelles	41
IV.	RESULTATS.....	44
IV.1	Caractéristiques sociodémographiques.....	44
IV.1.1	Fréquence de la LAM dans le service	44
IV.1.2	Répartition annuelle des patients.....	44
IV.1.3	Provenance des patients.....	45
IV.1.4	Répartition des patients selon l'âge.....	46
IV.1.5	Répartition selon le sexe.....	47
IV.1.6	Répartition selon les conditions socioéconomiques.....	47
IV.1.7	Répartition selon la profession des pères	48
IV.1.8	Répartition des mères	48

IV.1.9	Ages des mères	49
IV.2	Caractéristiques cliniques	49
IV.2.1	Répartition selon le délai de consultation.....	49
IV.2.2	Répartition selon les signes cliniques	50
IV.3	Étude biologique	51
IV.3.1	Numération formule sanguine	51
IV.3.2	Myélogramme :	52
IV.4	Pathologies associées	53
IV.5	Traitement	53
IV.5.1	Délai de traitement	53
IV.5.2	Soins de support.....	54
IV.5.3	Chimiothérapie selon le protocole GFAOP.....	55
IV.6	Cause des décès.....	57
V.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	67
	CONCLUSION	71
	RECOMMANDATIONS.....	72
	REFERENCES.....	73
	ANNEXE.....	79
	RESUME.....	82

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par un ensemble de proliférations clonales médullaires de cellules immatures (blastes) dérivées de lignées myéloïdes qui inhibent l'hématopoïèse normale [1-2]. Ces processus conduisent à une accumulation de cellules myéloïdes immatures et non fonctionnelles dans la moelle osseuse et d'autres organes. Il en découle un déficit dans la production de cellules matures, ce qui conduit au développement d'un tableau d'insuffisance médullaire avec neutropénie, anémie et syndrome hémorragique. Le diagnostic repose sur la morphologie cellulaire microscopique, la cytochimie (enzymes actives dans le cytoplasme cellulaire donnant une coloration spécifique), la présentation clinique, l'immunophénotypage des blastes par cytométrie en flux, la cytogénétique et la recherche de certains marqueurs moléculaires [3]. Le diagnostic de LAM est confirmé si 20 % ou plus de blastes myéloïdes sont retrouvés dans la moelle ou le sang périphérique ou si une tumeur extra-médullaire est constituée de blastes myéloïdes [3].

La cause exacte des leucémies aiguës n'est pas encore bien connue. Elles résulteraient de l'interaction de facteurs environnementaux, génétiques et infectieux [1, 4,5]. Par contre, une proportion importante de leucémies aiguës est le résultat du traitement des tumeurs par chimiothérapie et/ou radiothérapie [3]. Les leucémies aiguës représentent 30-35% des cancers pédiatriques, et les LAM représentent 15-20% des cas de leucémies aiguës [6]. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) chez l'enfant sont des maladies rares et hétérogènes, avec une incidence de 7 cas par million d'enfants de moins de 15 ans [3,6,7].

La fréquence de la maladie est inconnue dans notre contexte, car la plupart des patients ne sont pas diagnostiqués en raison des difficultés d'accès aux structures sanitaires et de l'impossibilité de poser le diagnostic dans la plupart des structures

sanitaires. Les retards dans le diagnostic sont très fréquents et sont dus à diverses raisons de la part des patients, des soignants et des autorités sanitaires [8,9].

En dépit des progrès significatifs enregistrés en matière de diagnostic, de compréhension de leur pathogenèse et de traitement, les LAM restent une source d'anxiété et de souffrance pour les patients, avec des taux de mortalité très élevés. Dans les pays développés, un traitement intensif associé à des soins de soutien efficaces a permis d'améliorer les taux de survie à environ 70% [7, 9, 10]. Les caractéristiques cliniques diverses et non spécifiques et la similitude avec d'autres maladies infectieuses infantiles courantes dans notre environnement rendent le diagnostic précoce difficile [8,11].

Une étude au Mali serait intéressante en raison des particularités socioéconomiques, l'absence d'infrastructure et d'équipement adéquats. Les moyens de diagnostic spécifiques sont coûteux et indisponibles dans les hôpitaux de notre pays.

La présente étude avait pour objectif de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, cytologiques et thérapeutiques de la LAM chez les enfants suivis dans l'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako et l'évaluation des résultats du traitement.

OBJECTIFS

I. OBJECTIFS

I.1 Objectif général

Étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des LAM dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

I.2 Objectifs spécifiques

- a) Déterminer la fréquence des LAM dans l’UOP du CHU GT ;
- b) Décrire les aspects épidémio-cliniques de la maladie dans notre contexte ;
- c) Décrire les particularités hématologiques des LAM ;
- d) Décrire la prise en charge de la LAM au Mali ;
- e) Décrire les résultats thérapeutiques obtenus.
- f) Faire des recommandations pour l’amélioration des résultats obtenus.

GENERALITES

II. GENERALITES

II.1 Définition

La leucémie est une prolifération clonale(s) de précurseurs hématopoïétiques, bloqués à un stade de leur maturation. Les précurseurs bloqués prolifèrent de façon anarchique, sans "mûrir" (sans se différencier). L'accumulation de ces cellules "immatures" (cellules leucémiques ou blastiques) empêche la production des autres types cellulaires, ce qui conduit à une anémie (manque de globules rouges et baisse de l'hémoglobine), une neutropénie (manque de polynucléaires) et une thrombocytopénie (baisse des plaquettes). Les cellules leucémiques présentes dans la moelle osseuse ont tendance à passer dans le sang, ce qui permet un diagnostic facile par une numération formule sanguine (NFS). Pour parler de leucémie aiguë (LA), le taux requis de blastes dans le sang périphérique et dans la moelle est de 20% [12]; un pourcentage plus bas peut se voir dans les cas de LAM avec mutation connue ou dans le cas des leucémies aiguës érythroblastiques. Le pourcentage de blastes est obtenu après comptage des éléments nucléés sauf dans le cas des leucémies aiguës érythroïdes dans lesquelles le pourcentage de blastes est basé sur les cellules non érythroïdes.

II.2 Epidémiologie

Dans les pays développés, les LA représentent 80 % des leucémies et environ 35 % des cancers de l'enfant.

Dans les pays en développement, 67,3 % de cas de LAL sont diagnostiqués chez les enfants avec un sex-ratio M/F de 1,2 avec une prédominance de LAL2 (75%). Pour la LAM, les LAM1 et LAM2 sont les plus fréquentes, respectivement 31 et 28% avec un sex-ratio M/F 1,05 [12].

En Afrique subsaharienne, il y a peu d'étude sur la LA.

Des études épidémiologiques des leucémies aiguës chez les enfants ont montré un certain nombre de facteurs de risques possibles (environnementaux, génétiques et infectieux) dans le but de déterminer l'étiologie de la maladie [13].

II.3 Physiopathologie des LAM

II.3.1 Leucémogénèse

De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années pour comprendre les mécanismes de leucémogénèse. Dick *et al* soutiennent l'hypothèse de l'existence d'une cellule souche leucémique (CSL) capable d'initier, de maintenir et de réinitier la leucémie après xéno-transformation dans un modèle murins immunodéficients. Cette théorie définit l'existence d'une organisation hiérarchique des LAM où comme dans l'hématopoïèse normale, une sous population de CSL peut à la fois s'auto-renouveler et s'engager dans une voie de différenciation tandis que les cellules leucémiques plus différenciées perdent cette capacité [2].

Au moins deux altérations géniques aux conséquences fonctionnelles distinctes sont nécessaires à l'apparition d'une LAM selon la théorie de « two-hit model » [14] et sont normalement mutuellement exclusives :

- Une mutation de classe I conférant un avantage prolifératif et/ou de survie aux cellules leucémiques. Il s'agit typiquement des mutations entraînant l'activation anormale des voies de signalisation médiées par des tyrosine kinases (FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) ou RAS).
- Une mutation de classe II bloquant la différenciation myéloïde et conférant une capacité d'auto-renouvellement représentée par les translocations ou les mutations de gènes codant pour les facteurs de transcription (CCAAT/enhancerbinding protein (CEBPA), Runtrelated transcription factor 1

(RUNX1)) ou les mutations des gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la mort cellulaire (nucleophosmine 1 (NPM1), p53).

Cependant, d'autres mécanismes interviennent dans la leucémogénèse et sont actuellement en cours d'étude avec en particulier les anomalies épigénétiques.

II.3.2 Généralité sur la chromatine

La chromatine est constituée de l'ADN, de protéines et d'ARN. Elle peut être plus ou moins compactée par un système hautement régulé. L'unité de base de la compaction de la chromatine est le nucléosome, constitué d'un enroulement de 147 paires de base de l'ADN autour d'un octamère d'histones (2 copies des histones H3, H4, H2A et H2B) (**figure I**) [15].

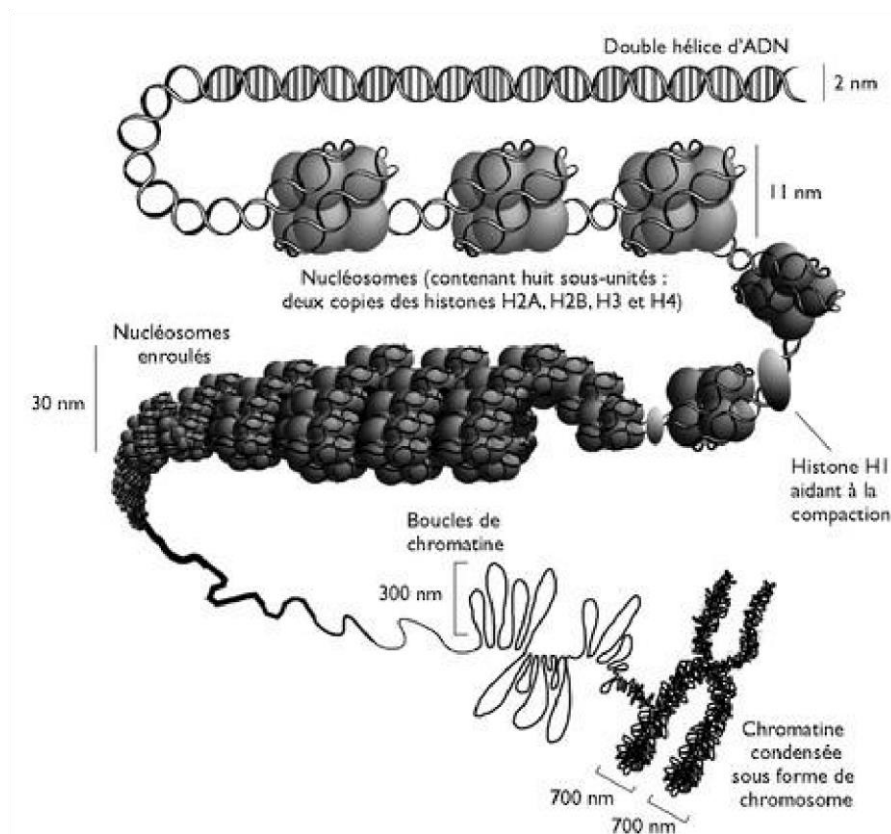


Figure 1: Structure de la chromatine [16]

II.3.3 Mécanisme de régulations épigénétiques

Pour qu'un gène soit exprimé, il faut que son promoteur soit accessible aux facteurs de transcriptions et à la machinerie transcriptionnelle, et par conséquent, que la chromatine soit décompactée. L'ensemble des mécanismes contrôlant la compaction de la chromatine est regroupé sous le terme d'épigénétique. Quatre mécanismes permettent ce contrôle de la condensation chromatinienne : la méthylation de l'ADN, les modifications post-transcriptionnelles des histones, le réarrangement du nucléosome par le complexe SWI/SNF, et les contrôles transcriptionnel et post transcriptionnel des gènes par les microARNs. Nous décrirons les 2 premiers mécanismes.

II.3.3.1 Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN va permettre la compaction de la chromatine par modification de la double hélice d'ADN et inhiber la transcription des gènes par ce biais, par inhibition de l'accès des promoteurs méthylés aux facteurs de transcription et par leur inhibition *via* les DNAméthyltransférases (DNMT) [17,18].

La méthylation est catalysée par un membre de la famille des DNA méthyl transférases (DNMT1, DNMT3A et DNMT3B) qui transfère un groupe méthyl en position 5' d'une cytosine appartenant à un di nucléotide CpG (**figure n°2**) [19]. Les di nucléotides CpG sont regroupés dans le génome en îlots CpG et souvent associés aux promoteurs des gènes [19].

Une des étapes de la déméthylation de l'ADN va se faire via les protéines de la famille TET (Tet eleven translocation 1, 2 et 3) qui permettent l'hydroxylation du groupement méthyl de manière dépendante de α -cétoglutarate (α -KG). Les enzymes IDH1 et IDH2 sont responsables de la production α -KG à partir de isocitrate (**figure n°2**) [20].

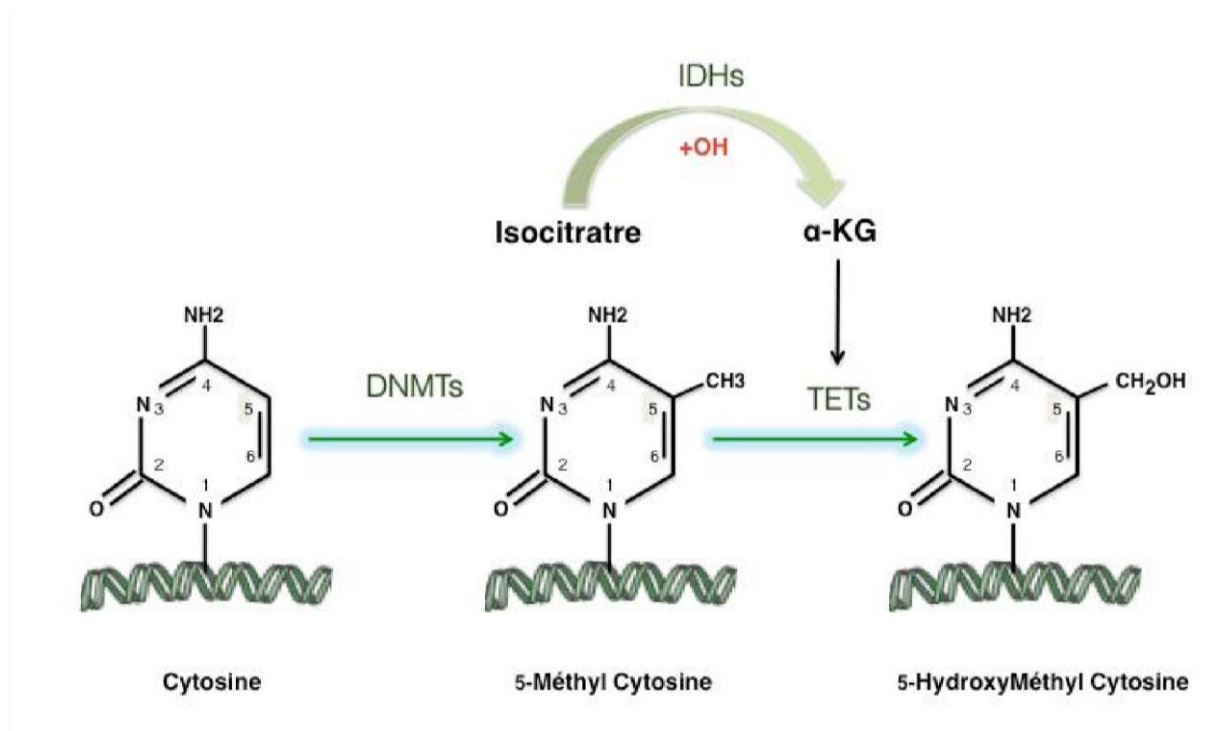


Figure 2: Méthylation et Hydroxy-méthylation de l'ADN

DNMTs : DNA méthyl transférase,

TETs : Tet eleven translocation,

IDHs : Isocitrate déshydrogénase,

α -KG : α -cétoglutarate.

II.3.3.2 Modifications post-transcriptionnelles des histones

Les modifications post-transcriptionnelles des histones sont multiples et le plus souvent situées au niveau de leur « queue » N-terminale. Huit types de modifications peuvent survenir, créant ainsi le « code des histones » intervenant dans l'état plus ou moins compacté de la chromatine. Les plus fréquentes sont soit une méthylation, une acétylation ou une phosphorylation d'une lysine, d'une arginine ou d'un tryptophane [15].

De multiples enzymes sont responsables de cette modification posttranscriptionnelle avec par exemple, les histones-acétylases, les histones

déacétylases (HDAC) ou les histones méthyl transférases. Ainsi, la tri méthylation de la lysine 27 sur l’histone H3 via EZH2 (enhancer of Zeste homolog 2) va être répresseur pour l’expression des gènes ou par exemple alors que la méthylation de la lysine 4 sur l’histone H3 via MLL (mixed-lineage leukemia) va permettre l’expression des gènes. De même les HDAC responsables de la dé-acétylation des histones H3 et H4 vont d’une structure compacte de la chromatine à l’inverse des histonesacétylases [15,18].

II.3.3.3 Anomalies épigénétiques dans les LAM [21]

Il est clairement établi à l’heure actuelle que les mécanismes d’oncogenèse font intervenir de manière intriquée des mutations de gènes et des modifications épigénétiques. Ainsi dans les LAM, plusieurs études montrent l’existence d’une hyper méthylation du génome. Les groupes de gènes hyperméthylés diffèrent selon les LAM et la cartographie de ces gènes hyperméthylés permet d’identifier biologiquement des sous-groupes de LAM (11–13). Ainsi, une LAM secondaire ne présente pas le même profil d’hyper méthylation qu’une LAM *de novo*, et le profil d’une LAM *de novo* NPM1 muté diffère d’une LAM CEBPA muté. De plus, au sein même des LAM NPM1 muté, 4 profils d’hyper méthylation sont retrouvés.

Le mécanisme par lequel cette hyper méthylation intervient dans l’oncogenèse n’est à ce jour pas complètement élucidé. Une des hypothèses est que cette hyper méthylation entraîne une inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs. Dans le cas des LAM IDH1/IDH2 muté hétérozygote, les enzymes IDH1 et

IDH2 acquièrent une nouvelle activité enzymatique et convertissent α -KG en 2-Hydroxyglutarate entraînant une dysfonction de TET2. De plus dans les LAM les mutations de TET2 et IDH1/IDH2 sont mutuellement exclusives et entraînent des profils d’hyper méthylation similaires. Dans des lignées cellulaires leucémiques les mutations IDH1/IDH2 entraînent un

blocage de maturation et une expression à la surface des cellules de marqueurs indifférenciés, suggérant un effet leucémogène par le biais de régulations épigénétiques [20].

II.4 . DIAGNOSTIC :

II.4.1 . DIAGNOSTIC POSITIF

II.4.1.1. Signes cliniques :

La LAM peut être découverte lors d'un hémogramme systématique, mais elle est le plus souvent découverte devant l'apparition sur quelques jours à quelques semaines de signes cliniques d'insuffisance médullaire et/ou un syndrome tumoral réalisant parfois un tableau dramatique d'emblée.

II.4.1.1.1 . Syndrome d'insuffisance médullaire :

- **Signes fonctionnels d'anémie** : Essoufflement, palpitation, lipothymie, céphalées, pâleur, dyspnée d'effort.
- **Infections** : Elles sont liées à la neutropénie et attirent souvent l'attention. Elles sont fréquentes en particulier au niveau de la sphère ORL. La fièvre peut aussi être spécifiquement leucémique.
- **Hémorragies** : Elles sont liées à la thrombopénie et éventuellement à une coagulopathie. Elle se manifeste en général uniquement par des pétéchies cutanées, des gingivorragies lors du brossage des dents et des épistaxis. Des hémorragies plus graves peuvent cependant être révélatrices : hémorragies digestives, hémorragies cérébro-méningées.

II.4.1.1.2 . Syndrome tumoral

Il est surtout retrouvé dans les formes avec un composant monoblastique :

- Hépatosplénomégalie
- Adénopathies superficielles

- Gingivite hypertrophique
- Localisations cutanées : en général des papules rougeâtres appelées leucémides
- Envahissement méningé : rare.
- Douleurs osseuses intenses.

II.4.1.1.3 . Syndrome de leucostase :

Ce syndrome est lié à l'hyperviscosité sanguine observée en cas d'hyperleucocytose considérable (supérieure à 100Giga/l). Sur le plan clinique, ce syndrome peut s'extérioriser par une dyspnée alors que la radio pulmonaire montre peu d'anomalies (opacités diffuses bilatérales), des céphalées et une obnubilation traduisant la mauvaise circulation au niveau des capillaires cérébraux.

II.4.1.2. Signes Biologiques

II.4.1.2.1 . Syndrome hématologique

L'étude cytologique permet de confirmer le diagnostic

II.4.1.2.1.1 . Hémogramme

Le syndrome d'insuffisance médullaire est marqué par une pancytopénie avec : une anémie normochrome normocytaire avec réticulocytes bas ; une thrombopénie entraînant un risque immédiat d'hémorragie si elle est inférieure à 20G/l ; une neutropénie d'importance variable, le chiffre de neutrophile étant souvent inversement proportionnel à celui des leucoblastes.

La leucoblastose est variable et peut être inexistante au niveau du sang périphérique.

II.4.1.2.1.2 . Myélogramme

Le myélogramme permet de poser le diagnostic de L.A, d'apprécier la richesse médullaire et le degré d'envahissement médullaire par les blastes qui doit être

supérieur à 30% pour parler de L.A et Plus récemment, la classification de l’OMS a établi ce seuil à 20 % incluant l’entité « anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation » [23].

C’est aussi l’examen cytologique de la moelle, qui est l’étude d’un frottis de cellules de la moelle osseuse étalée sur une lame de verre et obtenue par ponction iliaque de cette moelle osseuse à l’aide d’un trocart [24].

II.4.1.2.1.2.1 . Indications

La ponction médullaire n’est pas sans désagréments pour le malade [25]. Par conséquent l’étude cytologique de la moelle osseuse est un examen aux indications limitées. Les principales indications du myélogramme sont les suivantes :

- les anémies normocytaires normochromes arégénératives ; les anémies macrocytaires arégénératives ;
- les leucopénies franches en dehors de la leucopénie physiologique du sujet de race noire ;
- les thrombopénies;

II.4.1.2.1.2.2 . Autres indications

- le bilan d’extension de certaines affections comme les lymphomes ;
- la recherche de métastases médullaires d’un cancer solide, etc....

II.4.1.2.1.2.3 . Matériaux

La réalisation du myélogramme nécessite la disponibilité d’un certain nombre de matériel

Matériaux de ponction

- ✓ Un antiseptique pour la désinfection ;
- ✓ Des compresses stériles ;

- ✓ Du sparadrap ;
- ✓ Un anesthésique local : exemple EMLA ;
- ✓ Un trocart de MALLARME dont la taille varie selon l'âge et le degré d'obésité du patient ;
- ✓ Une seringue pour aspirer le suc médullaire ;

Matériaux de coloration et de lecture

- ✓ Des lames de verre propres et dégraissées pour le frottis ; Des colorants (May Grünwald et Giemsa) ;
- ✓ Un microscope optique muni d'objectif à faible grossissement et fort grossissement (objectif 100 à immersion) ;
- ✓ Un compteur de cellules électriques ou mécaniques [26].

II.4.1.2.1.3 . Sites de ponction

Principal organe hématopoïétique, la moelle osseuse est un organe diffus et volumineux dont la masse représente environ 5% de celui du corps [27]. La localisation de la moelle rouge hématopoïétique est fonction de l'âge :

- ✓ Chez le jeune enfant, elle est répartie dans tout le squelette ;
- ✓ Chez le grand enfant et l'adulte, au niveau des os plats (crâne, bassin, sternum, côtes, vertèbres) ;
- ✓ Chez le sujet âgé principalement au niveau du bassin.

Il y a trois sites de ponction :

- **Le sternum** : c'est le lieu de ponction réservé à l'adulte.
- **La crête iliaque antéro-supérieure** : le relèvement peut être fait à ce niveau quel que soit l'âge. Cependant, elle est particulièrement réservée à l'enfant et dans les pathologies dans lesquelles l'os est mou (maladie de KAHLER, l'ostéomalacie).

- **La crête iliaque postéro-inférieure** : les indications sont les mêmes que pour l'épine iliaque antéro-supérieure.



Figure 3 : Les sites de ponction

II.4.1.2.1.3.1 . Technique de ponction :

La réalisation d'un myélogramme est un acte strictement médical, réservé à une personne entraînée [24]. La ponction de la moelle est réalisée à l'aide d'un trocart de MALLARME : aiguille creuse pouvant être fermement maintenue munie d'un mandrin. La ponction se fait généralement au niveau du sternum ou au niveau iliaque antérieur ou postérieur. Le prélèvement sternal se fait sur un patient en décubitus dorsal. Après désinfection et anesthésie locale du lieu de ponction, l'ensemble aiguille-mandrin est introduit perpendiculairement à l'os. A l'arrivée dans la cavité médullaire, le mandrin est retiré et le trocart est surmonté d'une seringue. Une aspiration brève permet de recueillir un peu de moelle osseuse. Le trocart et la seringue sont retirés ensemble puis la zone de prélèvement est désinfectée et un pansement sec compressif est appliqué. La moelle recueillie est immédiatement étalée sur plusieurs lames de verre comme pour un frottis sanguin. Les lames sont séchées à l'air puis elles sont colorées et analysées. La ponction peut se faire au bloc opératoire ou dans une salle stérile.

L'anesthésie locale n'est pas systématique. Il est impératif que la ponction médullaire se fasse dans un environnement médicalisé permettant une prise en charge rapide du patient en cas d'incident, et il n'est pas recommandé de la pratiquer dans un laboratoire non localisé dans un établissement de soins [28].

II.4.1.2.1.3.2 . Accidents et incidents

Quoique rares, il existe des accidents et incidents liés à la ponction médullaire.

Les principaux sont :

- Les infections qui sont rarissimes ;
- Les hémorragies externes ou hématomes sous cutanés ;
- la rupture du trocart à la jonction de l'aiguille et du corps ;
- la perforation du péricarde ou création d'un pneumothorax ;
- les ponctions blanches qui constituent l'incident le plus fréquent :

L'aspiration ne permet pas l'obtention du suc médullaire.

La ponction sternale peut être dangereuse chez l'enfant (un autre lieu de ponction est souhaitable) [30].

II.4.1.2.1.3.3 . Technique de fixation et de coloration des frottis

La technique de coloration la plus utilisée est celle de May Grünwald et Giemsa (MGG). Il s'agit en fait d'une coloration en deux temps, en milieu alcoolique puis aqueux ; reposant sur des mélanges de colorants (éosine, bleu de méthylène et azur).

La technique est la suivante :

Les frottis de moelle préalablement séchés à l'air sont recouverts de May Grünwald non dilué pendant trois minutes. Ce colorant est en même temps fixateur.

On ajoute de l'eau tamponnée (pH environ 7,2) sur les frottis sans verser le May Grünwald et on laisse agir pendant une minute.

Ensuite les lames sont égouttées puis elles sont recouvertes de Giemsa préparé à 10% pendant 15 minutes.

Au bout de ce temps les lames sont lavées à l'eau puis séchées à l'air.

II.4.1.2.1.3.4 . Examen d'un frottis de moelle osseuse

- Cytologie classique :

La lecture du myélogramme comporte trois temps successifs, tous trois indispensables :

- L'examen au faible grossissement pour l'appréciation générale des frottis, la recherche de mégacaryocytes, d'amas cellulaires anormaux, de cellules hématopoïétiques de grande taille ou de cellules anormales de grande taille.
- L'examen au fort grossissement pour l'appréciation cytologique générale (aspect qualitatif) et enfin le décompte des éléments cellulaires.

II.4.1.2.1.3.4.1 . Examen au faible grossissement (×10)

Cette étape permet une appréciation globale de la lame. Il faut toujours débiter la lecture par un examen au faible grossissement, en insistant particulièrement sur l'étude des franges et des bords du frottis. Cette étape permet :

- L'obtention d'une idée d'ensemble de la moelle étalée et l'appréciation de la richesse en cellules ;
- L'appréciation de la richesse en mégacaryocytes, faciles à repérer au petit grossissement (grande taille, petit nombre) ;
- La recherche de tous les éléments normaux présents en faible nombre mais de grande taille à ce grossissement : ostéoblastes (surtout pour les moelles des petits enfants), histiocytes et mastocytes ;

- Le jugement sur l'aspect homogène ou non des cellules des frottis : dans une moelle normale, toutes les cellules sont morphologiquement différentes (aspect hétérogène) ; dans une moelle envahie (par exemple leucémie aigüe), elles peuvent être toutes identiques (aspect homogène, monotone) ;
- En pathologie, la détection de certains éléments pathologiques de grande taille et peu nombreux, par exemple les cellules métastatiques (souvent disposées en placards ou amas), des cellules de surcharge constitutionnelle ou des histiocytes hémophagocytants.
- Aussi le choix des frottis les plus riches (non dilués) ainsi que les zones les mieux étalées que l'on observera au plus fort grossissement (objectif à immersion).

II.4.1.2.1.3.4.2 . Examen au fort grossissement :

- **Examen qualitatif** :

On recherche en premier lieu les cellules matures, que l'on connaît bien : les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes. Puis, on regarde les éléments immatures de la lignée granulocytaire, en recherchant les critères qui identifient chaque stade (noyau, cytoplasme, granulations...) ; on regarde ensuite la lignée érythroblastique (noyau rond à l'état normal). Enfin, on regarde les cellules moins fréquentes (monocytes, blastes).

- ✓ Ceci permet de définir comment les différentes cellules se présentent sur l'étalement, par rapport à leurs critères morphologiques habituels, et donc de constater s'il existe ou non des anomalies morphologiques (défaut de granulations, mégaloblastose...), appelées "anomalies qualitatives".
- ✓ Ce n'est qu'après cette étape que commence le décompte : par comparaison aux valeurs normales, on définit les variations "quantitatives".

II.4.1.2.1.3.4.3 . Le décompte des cellules médullaires

On réalise autant que possible le décompte dans les régions bien étalées, repérées lors de l'examen au faible grossissement : idéalement, derrière les grumeaux de moelle. On compte habituellement tous les éléments nucléés du frottis que l'on observe, sauf :

- ✓ Les mégacaryocytes (appréciation semi-quantitative de la richesse au faible grossissement, et commentaires morphologiques éventuels au fort grossissement) ;
- ✓ Les quelques cellules en mitose (si le nombre est élevé, le mentionner en commentaires) ;
- ✓ Les cellules éclatées et les éléments suffisamment altérés pour que leur identification en soit rendue incertaine ;
- ✓ Les cellules rares, qu'elles soient normales (fibrocytes, cellules adipeuses, ostéoblastes, ostéoclastes) ou pathologiques (métastases).

Idéalement, on compte au moins 500 cellules. Cependant, dans la grande majorité des cas, le décompte de 200 à 300 cellules, en plusieurs régions de la lame, et si possible sur plusieurs lames (100 cellules par lame) donne une idée satisfaisante du décompte. Il est important de compter beaucoup plus d'éléments et de répéter les comptes (plusieurs régions différentes, plusieurs frottis) lorsqu'une augmentation du pourcentage d'une catégorie de cellules est constatée avec des conséquences diagnostiques importantes : par exemple excès de blastes, de plasmocytes, de lymphocytes...

II.4.1.2.1.3.4.4 . Expression des résultats

Les résultats du myélogramme sont rendus comme suit :

- le lieu de ponction (ses incidents éventuels et la dureté de l'os) ;
- la richesse générale du frottis ;

- la richesse ou densité en mégacaryocytes ;
- le décompte des éléments, exprimé de façon à permettre une lecture immédiate des valeurs chiffrées ;
- un commentaire qualitatif sur les différentes cellules observées, les anomalies constatées, ainsi qu'une conclusion.

II.4.1.2.1.4 . Examens hématologiques complémentaires

- Dosage du lysozyme sanguin et urinaire : Plus guère demandé, il est élevé dans les formes à participation monoblastique (M4, M5).
- Etudes des marqueurs de surfaces des leucoblastes : Les anticorps monoclonaux permettent la détection d'antigènes de différenciation myéloïde à la surface des cellules leucémiques (CD13, CD15, CD33).
- Caryotypes des leucoblastes : Permet d'apprécier le pronostic de la maladie.
- Biopsie ostéo-médullaire : Elle n'est pas systématique, mais permet d'apprécier la richesse cellulaire et d'affirmer l'envahissement leucémique lorsqu'il existe une fibrose médullaire importante.

II.4.1.2.2 . Autres investigations

Le diagnostic de leucémie aigüe myéloblastique doit faire demander certains examens en urgences :

- Bilan d'hémostase : On recherche une coagulopathie (coagulation intravasculaire disséminée) provoquée par la libération d'activateurs de la coagulation présents dans des granules des myéloblastes particulièrement fréquents dans le type M3 promyélocytaire. Il y aura une baisse de facteur V et du fibrinogène et parallèlement une élévation des produits de dégradation de la fibrine.

- Bilan métabolique : Ionogramme sanguin, créatinémie et l'uricémie doivent être demandés systématiquement. L'hyperuricémie est pratiquement constante au diagnostic. Elle est liée à la lyse blastique entraînant un catabolisme protéique intense. Elle peut être responsable d'insuffisance rénale amplifiée par la possibilité de précipitation intratubulaire du lysozyme. Cette hyperuricémie justifie la mise en route précoce d'une hyper diurèse alcaline en particulier chez les patients hyper leucocytaires.
- Groupage HLA :
 - ✓ Classe I pour éventuellement transfusions de plaquettes
 - ✓ Classe II pour la stratégie d'allogreffe éventuelle
- Prélèvements bactériologiques : On réalise des coprocultures et des prélèvements de gorge systématiquement afin d'analyser la flore endogène du patient avant de débiter une thérapeutique aplasante et, bien entendu, des prélèvements de tout foyer infectieux éventuel.
- Ponction lombaire : En cas d'atteinte méningée, elle montre une hypercytose avec blastose. La protéinorachie est souvent augmentée, les chlorures et les sucres peuvent être diminués.
- Gaz du sang : L'hypoxie peut être due à une complication pulmonaire (Infection, leucostase). Elle peut n'être qu'un simple artéfact lié à la consommation in vitro.

II.4.2 . CLASSIFICATIONS

La première classification internationale des LAM de l'adulte émanait d'un comité d'experts Franco-Américano-Britannique (classification FAB), et reposait exclusivement sur des critères cytologiques. Une LAM était définie sur la mise en évidence de plus de 30% de blastes dans la MO. Cette classification

distinguait une entité, parmi les syndromes myélodysplasiques, de type anémie réfractaire avec excès de blaste en transformation (AREB-t) dont la blastose médullaire était compris entre 20 et 30%. La classification FAB distinguait huit entités (LAM 0 à 7) en regroupant les LAM selon la lignée d'origine de la population blastique, et le niveau de blocage de la maturation myéloïde résiduelle [29,30].

Tableau I: Classification FAB des LAM

Type FAB	Nom commun	% LAM	% blastes MO	Caractéristiques cytologiques	MPO	Particularités
M0	LAM sans différenciation	2%	>90%	Myéloblastes indifférenciés	-	
M1	LAM peu différenciée	20%	>90%	Myéloblastes peu différenciés	+	
M2	LAM avec différenciation	30%	20-90%	Myéloblastes granuleux Corps d'Auer	++	t(8 ;21) ;40%
M3	LA promyélocytaire	10%	>20%	Promyélocytes anormaux, hyper granuleux avec corps d'Auer en fagots	+++	t(15 ;17) ;98%
M4	LA myélo-monocytaire	15%	20-80%	Monocytose sanguine >5g/l ou médullaire >20% LAM4éo :excès médullaire d'éosinophiles anormaux	+	Inv(16) ou t(16 ;16) ;80%
M5	LA monoblastique	15%	>20%	Cellules monocytaires >80% dans la moelle -LAM 5a : monoblastes -LAM 5b : promonocytes	+/-	11q23 ;20%
M6	LA érythroblastique	5%	>20%	>50% d'érythroblastes	+	
M7	LA mégacaryocytaire	2%	>20%	Mégacaryocytes +/- différenciés	-	

II.4.2.1. Facteurs pronostiques

II.4.2.1.1 . Age

L'âge du patient au diagnostic est très fortement corrélé à l'évolution clinique. Il est clairement établi que plus l'âge est avancé, plus le risque d'échec de la chimiothérapie est important. Pour des raisons pratiques, le seuil consensuel retenu pour l'analyse des protocoles est de 60 ans. Le pronostic plus péjoratif des patients âgés semble dû à la conjonction de plusieurs facteurs défavorables : plus grande fréquence de caryotypes complexes, mais aussi d'antécédents de myélodysplasie ou encore d'un phénotype de résistance aux traitements. D'autre part, les renforcements thérapeutiques comme la cytarabine à fortes doses sont trop toxiques au-delà de 60 ans et la réalisation d'une allogreffe après conditionnement atténué est rarement possible à cet âge [33].

II.4.2.1.2 . Performance statuts

Cette échelle permet d'évaluer l'état général des patients en utilisant le score de karnofsky, l'échelle de l'OMS ou le score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Les patients ayant un ECOG>2 ont un pronostic défavorable indépendamment de l'âge [33].

II.4.2.1.3 . Taux de leucocytes :

L'hyperleucocytose initiale représente un facteur de mauvais pronostic et s'associe à un taux de mortalité plus élevé. Dans le sous-groupe des patients hyperleucocytaires au diagnostic, on observe une réduction significative du taux de rémission complète et un risque plus important de rechute. [33].

II.4.2.1.4 . Taux de lactate déshydrogénase

Il est représentatif de la masse tumorale au cours des LAM et un taux élevé est de mauvais pronostic

II.4.2.1.5 . Caractéristiques cytogénétiques

Des anomalies de nombre et/ou de structure représentent actuellement l'élément pronostique le plus performant dans les LAM. Il permet de faire un choix thérapeutique initial ciblé et de définir des sous-groupes de pronostic variable en fonction des anomalies chromosomiques clonales présentes ou non au diagnostic. Certaines de ces anomalies récurrentes jouent un rôle prédictif dans la rémission complète, le risque de rechute et la survie à long terme [33].

II.4.2.1.6 . Anomalies géniques

La mutation du gène NPM1 a un pronostic favorable au cours des LAM. La mutation du gène FLT3 survient chez environ 35% des patients atteints des LAM et leurs confèrent un pronostic défavorable. Les mutations du gène CEBPA confèrent un bon pronostic chez les patients atteints de LAM-CN [33].

II.4.2.1.7 . Résistance multidrogue (MDR1)

Elle est dû à une glycoprotéine transmembranaire qui fonctionne comme une pompe à efflux ATP dépendante c'est la Gp 170(P-gp170) qui code le gène mdr1. Elle diminue la concentration intracellulaire des agents anticancéreux réduisant ainsi leur activité anti tumorale. La résistance conférée par l'expression de la P-gp est dite multi drogue car elle concerne différentes classes d'agents anticancéreux tels les vinca-alcaloïdes, les anthracyclines et les dérivés et les taxanes. La présence des blastes de phénotype MDR est corrélée à des taux de rémission complète significativement inférieurs et à un risque de rechute significativement supérieur [33].

II.4.2.1.8 . Caractère secondaire de la LAM

Les LAM de novo constituent une catégorie différente des LAM secondaires. Ceci se traduit par une différence importante dans le pronostic. Dans les LAM avec antécédents de myelodysplasie ou secondaires à une chimiothérapie, les

taux de rémission complète et de survie sont significativement inférieurs à ceux d'une leucémie de novo [34]

II.5 . TRAITEMENT

II.5.1 . Buts du traitement :

➤ Phase I : (Induction)

➤ But :

- ✓ Détruire toutes les cellules leucémiques dans le sang ou dans MO.
- ✓ Engendrer une rémission.

➤ Déroulement :

- ✓ Administré en cycles durant plusieurs jours.
- ✓ Répété le protocole de 14 à 21 jours plus tard.

➤ Suivi :

- ✓ Ponction de la moelle osseuse.

NB : On répète le traitement jusqu'à ce qu'on ne détecte plus de cellules leucémiques dans la MO (2-3 cycles de chimiothérapie d'association) ==>

L'enfant est en rémission.

➤ Phase II :(post-rémission ou consolidation /intensification)

▪ But :

- ✓ Détruire toutes les cellules leucémiques qui se trouveraient encore dans le sang et la MO.

▪ Déroulement :

- ✓ Le traitement peut comprendre une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches.

II.5.2 . Schémas thérapeutiques : Recommandations Guidelines pour le traitement des LAM (Etude GFAOP)

II.5.2.1. Proposition n°1

II.5.2.1.1 . Cures d'inductions : (2 cures)

II.5.2.1.1.1 . Cure d'induction 1

- Doxorubicine :60mg/m² en une injection IV sur 30min à J1 ou
Daunorubicine : 40mg/m² /J en IV sur 30min à J1 ; J2 ; J3
- Aracytine :50mg/m² matin et soir en injection sous cutanées à J1 ; J2;
J3;J4;J5;J6;J7 (soit 14 injections au total)
- Allopurinol (Zyloric) : 15 à 20mg/kg/j pendant 10jours

II.5.2.1.1.2 . Cure d'induction 2 :

Identique à la première, à réaliser entre J28 et le J35 de la première cure, dès que les PNN sont supérieures à 500/mm³ et les plaquettes supérieures à 50.000/ mm³ (sans Allopurinol).

NB : contrôle du MO de rémission complète entre J28 et le J35 de la deuxième cure de chimiothérapie dès que les PNN sont supérieures à 1000/ mm³ et les plaquettes supérieures à 100.000/ mm³.

II.5.2.1.1.3 . Cure de consolidation : (2 cures)

En cas de rémission complète faire 2 nouvelles cures identiques aux 2 précédentes à 4-5 semaines d'intervalles en fonction de la récupération hématologique (sans dépasser 360mg/m² de Daunorubicine).

II.5.2.1.2 . Traitement neuroméningé

Une injection intrathécale d'Aracytine durant la première cure chimiothérapie si l'état hématologique le permet.

NB : Dans les formes hyper leucocytaires supérieures à 50.000 globules blancs/mm³

les formes M4 ou M5 et en cas d'atteinte méningée clinique et/ou de présence de cellule blastiques dans le LCR prévoir 3injections intrathécales supplémentaires soit une avec les cures n°2 ; n°3 ;n°4.

II.5.2.2. Proposition n°2

II.5.2.2.1 . Cures d'inductions : (2 cures)

II.5.2.2.1.1 . Cure d'induction 1

- Aracytine :10mg/m² matin et soir en injection sous cutanée pendant 14jours (soit 28 injections au total).
- Dépakine 40mg/kg/j per os en une prise unique pendant 14jours.
- Allopurinol :15 à 20mg/kg/j pendant 14jours.

II.5.2.2.1.2 . Cure d'induction 2 :

Identique à la première, à réaliser entre J28 et le J35 de la première cure, dès que les PNN sont supérieures à 500/ mm³ et les plaquettes supérieures à 50.000/ mm³ (sans Allopurinol).

NB : contrôle du MO de rémission complète entre J28 et le J35 de la deuxième cure de chimiothérapie dès que les PNN sont supérieures à 1000/ mm³ et les plaquettes supérieures à 100.000/ mm³.

II.5.2.2.2 . Cure de consolidation : (4 cures)

En cas de rémission complète faire 4 nouvelles cures identiques aux 2 précédentes à 4-5 semaines d'intervalles en fonction de la récupération hématologique.

II.5.2.2.3 . Place de la greffe de moelle :

Elle se fait surtout par l'allogreffe l'autogreffe mais l'autogreffe reste aussi une alternative.

II.5.2.2.3.1 . Greffe de moelle allo génique

Elle est réalisée lorsqu'il existe dans la fratrie un donneur HLA identique. Elle est faite après conditionnement par association chimiothérapie à haute dose et irradiation corporelle totale. Elle est proposée dans les LA les plus graves, comme celles s'accompagnant d'une translocation t (9 ; 22) ou t (4 ; 11) ou celles peu sensibles à la chimiothérapie.

Alors qu'après une rechute médullaire précoce des leucémies aigües ou dans les formes gravissimes, la survie est médiocre, les allogreffes de la moelle HLA compatible ont permis une survie de 60% de ces patients. Les greffes choisies dans le fichier du donneur de la moelle donnent encore de mauvais résultats : d'environ 30% de survie [35, 36].

II.5.2.2.3.2 . L'autogreffe de cellules souches

Elle est réalisée en l'absence de donneur de HLA compatible permettant une greffe allo-génique ou en cas d'âge plus avancé pour une allogreffe.

Elle est faite à titre d'intensification du traitement, dans les mois qui suivent la rémission complète, à partir des cellules souches recueillies par cytophérèse après 5 jours de G-CSF, après conditionnement par chimiothérapie à haute dose.

Effectuée précocement en première RC, l'autogreffe permet d'obtenir un plateau de survie de 35% à 4 ans. Certaines études n'ont pas montré que l'autogreffe en première RC offrait un avantage par rapport à la chimiothérapie en termes de survie du fait de la possibilité de rattraper par autogreffe les rechutes de chimiothérapie. Après rechute, l'autogreffe en deuxième RC permet d'obtenir de longues survies. Les résultats sont moins bons quand elles sont faites

tardivement en première RC, en deuxième RC et mauvais lorsqu'elle est faite en rechute [35, 37].

Suivi du patient après traitement :

La leucémie infantile se comporte différemment chez chaque enfant : c'est pourquoi un programme de suivi standard ne convient pas à tous les cas. Il est important de discuter avec le médecin d'un plan de suivi qui répond à la situation de l'enfant. Le traitement d'une leucémie aiguë selon les patients va durer en moyenne 6 mois.

Le suivi sera très régulier et comportera habituellement un certain nombre d'examens : Hémogramme, frottis sanguin et myélogramme afin de surveiller l'apparition d'éventuels effets secondaires ainsi que la survenue d'une possible rechute, puis trimestriel la deuxième année, puis annuel les années suivantes.

La surveillance est encore plus importante en cas d'une greffe de moelle osseuse avec au minimum une consultation par semaine [38].

II.5.2.2.4 . Nouvelle approche

Actuellement une chimiothérapie, éventuellement suivie d'une greffe de moelle osseuse, permet une guérison des enfants dans 70% des cas mais le traitement est très pénible. Il dure 2 à 3 ans et nécessite des phases d'hospitalisation de plusieurs mois avec des gestes médicaux douloureux. Il affaiblit aussi considérablement les patients.

Blinatumomab : Un nouveau type d'anticorps monoclonal administré en perfusion sur une durée maximale de 6 mois, sans effets secondaires majeurs obtenus par la Biotech Américaine Amegen.

En effet, le Blinatumomab est un anticorps qui a une affinité avec non pas une cible cellulaire mais deux, l'une sur la cellule cancéreuse, l'autre sur une cellule du système immunitaire (un lymphocyte T).

En se fixant simultanément sur les deux cellules, il les met en contact et facilite ainsi la destruction de la cellule cancéreuse par le lymphocyte T [39].

II.5.2.3 . Traitement neuroméningé

Une injection intrathécale d'Aracytine durant la première cure chimiothérapie si l'état hématologique le permet.

NB : Dans les formes hyper leucocytaires supérieures à 50.000 blancs/ mm³, les formes M4 ou M5 et en cas d'atteinte méningée clinique et/ou de présence de cellule blastiques dans le LCR prévoir 3 injections intrathécales supplémentaires soit une avec les cures n°2 ; n°3 ; n°4.

II.5.2.4 . Modalités évolutives

Le traitement d'une leucémie aiguë, selon les patients, va durer en moyenne 6 mois. Cependant, le suivi sera très régulier (afin de surveiller l'apparition d'éventuels effets secondaires ainsi que la survenue d'une possible rechute), puis trimestriel la deuxième année, et annuel les années suivantes [38].

II.6 . TOXICITES

II.6.1 . Daunorubicine (Cerubine) ou Adriamycine(Doxorubicine) :

- Myélosuppression (3 lignées)
- Nausées et vomissements
- Douleurs locales et phlébites
- Nécrose locale si extravasation (surveillance+++ en cas de perfusion périphérique)
- Toxicités cardiaques
 - ✓ Immédiate à type de trouble du rythme
 - ✓ Tardive à type de myocardiopathie
- Alopécie

- Ulcération buccales
- Urines rouges

II.6.2 . Cytarabine ou Aracytine :

- Nausées, vomissements
- Ulcérations buccales
- Myélo-suppression, dysfonctionnement hépatique
- Hyperthermie
- Douleurs aux points d'injection

II.6.3 . Dépakine

- Cytolyse
- Hyperammonémie

II.6.4 . Allopurinol

- Affections hématologiques :
 - ✓ Thrombocytopénie
 - ✓ Agranulopénie
 - ✓ Leucopénie
 - ✓ Anémie
 - ✓ Pancytopénie
 - ✓ Aplasie médullaire (très rare)
- Réactions d'hypersensibilité généralisées :
 - ✓ Fièvre
 - ✓ Atteinte de l'état général
 - ✓ Eruption cutanée
 - ✓ Polyadénopathie
- Atteinte hépatique
- Atteinte de la fonction rénale

- Hyperéosinophilie
- Chocs anaphylactiques (très rare)

METHODOLOGIE

A METHODOLOGIE

II.7 . Cadre et lieu d'étude :

Cette étude s'est déroulée dans l'unité d'oncologie pédiatrique du département de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

II.8 . CHU Gabriel Touré :

Situé au centre de la ville, le CHU Gabriel Touré reçoit les patients de toutes les communes de Bamako et ceux référés par les autres localités du Mali. Malgré l'existence des centres de santé communautaires, les centres de santé de référence et les trois (3) autres Hôpitaux de 3^e référence, l'affluence reste encore très élevée.

L'unité d'oncologie pédiatrique :

II.8.1.1 L'unité d'oncologie pédiatrique (UOP)

II.8.1.1.1 Les locaux

L'unité comprend dix (9) salles individuelles d'hospitalisation, deux (02) bureaux pour des médecins, un (1) bureau pour la surveillante de l'unité, une (01) salle de soins, une (1) salle de lecture des lames et un (01) magasin.

II.8.1.1.2 . Le personnel :

Il est composé de quatre (04) oncologues pédiatres, quatre (04) infirmières formées aux soins oncologiques, un médecin généraliste assistant à la recherche clinique, des médecins en spécialisation et des étudiants stagiaires de la faculté de médecine.

II.8.2 . Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale avec recueil rétrospectif des données.

II.8.3 . Période et durée d'étude :

Cette étude a été menée entre janvier 2016 et décembre 2020 soit une période de 5ans.

II.8.4 . Population d'étude :

Tous les enfants âgés de [0-15] ans admis à l'unité d'oncologie pédiatrique pour LAM.

II.8.5 . Critères d'inclusion :

Tous les patients âgés de 0 à 15 ans, des deux (02) sexes, et atteints de LAM confirmée au myélogramme avaient été inclus dans l'étude.

Le diagnostic de LAM avait été suspecté sur l'hémogramme et le frottis sanguin périphérique et confirmé par l'examen cytologique de la moelle osseuse.

Les autres moyens tels que l'immunophénotypage, le caryotype et la myéloperoxydase n'étaient pas disponibles.

II.8.6 . Critères de non inclusion :

Les cas suivants n'ont pas été inclus dans l'étude :

- Age > 15 ans.
- Les patients en fin de traitement qui viennent consultés pour contrôle.
- Les patients préalablement traités par chimiothérapie.
- Les dossiers incomplets ou inexploitable.

II.8.7 . Saisie et analyse des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de patients atteints de LAM. Ainsi on a rempli les fiches d'enquête qui ont été ensuite saisies sur le Logiciel Microsoft Excel, l'exploitation statistique a été réalisée sur le logiciel de traitement statistique (SPSS version 20.0).

II.8.8 . Paramètres étudiés :

Pour la réalisation de ce travail, on s'est basé sur le registre du service pour avoir le nombre total des patients présentant une LAM. Les données ont été recueillies à partir :

- **Des dossiers médicaux**, pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations, les différentes explorations biologiques, et radiologiques fonctionnelles réalisées.
- **Contact des parents** des enfants inclus dans cette étude.

Les dossiers médicaux des enfants ont servi de base pour l'exploitation de leurs données dans une fiche préétablie. Ce qui a permis de rassembler les principaux caractères cliniques de chaque enfant porteur d'une LAM, ainsi que les explorations biologiques dont il a bénéficié et enfin son évolution après traitement.

Cette fiche comporte les items suivants :

- **Les caractéristiques épidémiologiques** : nom, âge, sexe et origine.
- **Les renseignements cliniques** : antécédents pathologiques, motif de consultation, délai de consultation et les symptômes, les signes physiques retrouvés à l'examen clinique représentés par le syndrome d'insuffisance médullaire, syndrome tumoral (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, hypertrophie gingivale, leucémide, paralysie d'une paire crânienne ou un autre signe neurologique déficitaire) et/ ou des signes de leucostase dans les formes hyperleucocytaires.
- **Les données des bilans biologiques** réalisés dans un but diagnostique, mais également pronostique et thérapeutique :
 - **L'hémogramme** permet une analyse quantitative des éléments figurés du sang, et qualitative par le frottis sanguin, qui renseigne sur le taux de blastes et leur morphologie

- **Le myélogramme** obtenu après ponction de l'épine iliaque postéro-supérieure ou antéro-supérieure permet de poser le diagnostic et de classer les patients selon la classification Franco-Américano-Britannique (FAB).
- **Le bilan de retentissement** comprend un bilan métabolique à la recherche d'un syndrome de lyse tumorale, et un bilan d'hémostase afin d'éliminer une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).
- **Un bilan d'extension :**
 - **La ponction lombaire** avec étude cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) est réalisée systématiquement.
 - **La biopsie ostéo-médullaire** permet de redresser le diagnostic à l'aide de l'étude immuno-histochimique lorsque le myélogramme est non concluant.
- **Le bilan pré-thérapeutique** évalue le terrain avant de démarrer toute chimiothérapie. Il comporte l'estimation de l'état général du patient, l'évaluation de la fonction cardiaque, hépatique, et rénale. La recherche d'un foyer infectieux latent et la détermination de son statut viral.
- **Le traitement**

II.8.9 . Protocole :

Schémas thérapeutiques : Recommandations Guidelines pour le traitement des LAM (Étude GFAOP)

a. Proposition n°1

i. Cures d'inductions : (2 cures)

▪ Cure d'induction 1 :

- ❖ Doxorubicine : 60mg/m² en une injection IV sur 30min à J1 ou
Daunorubicine : 40mg/m²/J x 3 fois par jour en IV sur 30min à J1 ; J2 ;
J3

- ❖ Aracytine : 50mg/m² matin et soir en injection sous cutanées pendant 7jours (soit 14 injections au total)
- ❖ Allopurinol (Zyloric) : 15 à 20mg/kg/j pendant 10jours

▪ **Cure d'induction 2 :**

Identique à la première, à réaliser entre J28 et le J35 de la première cure, dès que les PNN sont supérieures à 500/mm³ et les plaquettes supérieures à 50.000/mm³ (sans Allopurinol).

- **NB** : contrôle du MO de rémission complète entre J28 et le J35 de la deuxième cure de chimiothérapie dès que les PNN sont supérieures à 1000/mm³ et les plaquettes supérieures à 100.000/mm³.

▪ **Cure de consolidation : (2 cures)**

En cas de rémission complète faire 2 nouvelles cures identiques aux 2 précédentes à 4-5 semaines d'intervalles en fonction de la récupération hématologique (sans dépasser 360mg/m² de Daunorubicine).

ii. **Traitement neuroméningé :**

Une injection intrathécale d'Aracytine durant la première cure chimiothérapie si l'état hématologique le permet.

- **NB** : Dans les formes hyper leucocytaires supérieures à 50.000 blancs/mm³, les formes M4 ou M5 et en cas d'atteinte méningée clinique et/ou de présence de cellule blastiques dans le LCR prévoir 3injections intrathécales supplémentaires soit une avec les cures n°2 ; n°3 ; n°4.

b. Proposition n°2

▪ **Cures d'inductions : (2 cures)**

• Cure d'induction 1 :

- ❖ Aracytine : 10mg/m² matin et soir en injection sous cutanée pendant 14jours (soit 28 injections au total).
- ❖ Dépakine 40mg/kg/j per os en une prise unique pendant 14jours.

❖ Allopurinol : 15 à 20mg/kg/j pendant 14jours.

- Cure d'induction 2 :

Identique à la première, à réaliser entre J28 et le J35 de la première cure, dès que les PNN sont supérieures à 500/mm³ et les plaquettes supérieures à 50.000/mm³ (sans Allopurinol).

NB : contrôle du MO de rémission complète entre J28 et le J35 de la deuxième cure de chimiothérapie.

- **Cure de consolidation : (4 cures)**

En cas de rémission complète faire 4 nouvelles cures identiques aux 2 précédentes à 4-5 semaines d'intervalles en fonction de la récupération hématologique.

II.8.10 Définitions opérationnelles

- a. La leucémie est** qualifiée d'aiguë, si la moelle osseuse contient plus de 20 % de blastes leucémiques immatures
- b. Les blastes** sont des cellules immatures, non différenciées.
- c. L'induction** désigne le début du traitement de chimiothérapie et comporte une phase d'intensification du traitement.
- d. Le délai de diagnostic** a été défini comme le temps écoulé entre l'admission à l'UOP et la confirmation du diagnostic.
- e. La rechute** a été définie comme la présence de plus de 5 % de myéloblastes dans l'aspirat de moelle osseuse ou la réapparition de blastes dans le sang périphérique, et le développement de la maladie extra médullaire après une rémission complète initiale.
- f. L'abandon du traitement** a été défini comme l'incapacité de commencer ou de poursuivre un traitement à visée curative pendant quatre semaines consécutives ou plus.

g. Le perdu de vue ; c'est toute personne incluse dans le protocole et dont on est sans nouvelle depuis 6 mois.

j. La rémission complète a été définie comme la présence de moins de 5 % de myéloblastes dans l'aspirat de la moelle osseuse avec des éléments hématopoiétiques normaux, une numération formule sanguine normale et l'absence de signe clinique de la maladie.

RESULTATS

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques sociodémographiques

III.1.1 . Fréquence de la LAM dans le service

Durant la période d'étude allant de 2016 à 2020, 85 cas de leucémies aigües (LA) avaient été diagnostiqués dans l'unité d'oncologie pédiatrique, parmi lesquels 51 cas soit 60% de LAL et 34 cas soit 40% de LAM qui ont été enregistrés et inclus dans cette étude.

III.1.2 . Répartition annuelle des patients

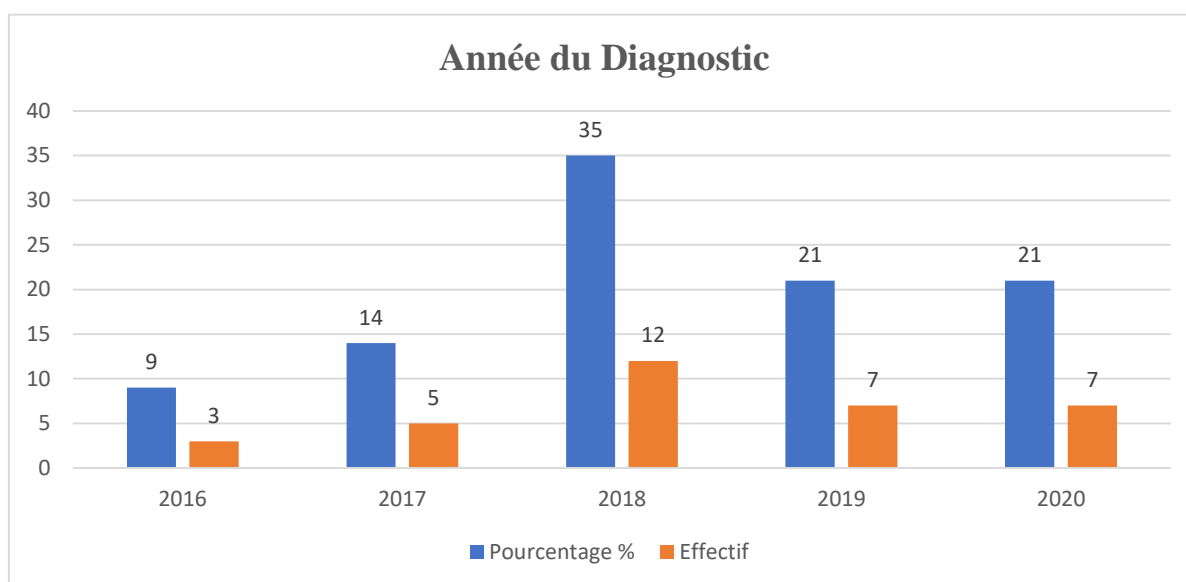


Figure 4: Répartition selon l'année du diagnostic

Douze patients (35%) ont été diagnostiqués en 2018.

III.1.3 . Provenance des patients

III.1.3.1 . Répartition des patients selon la référence

Tableau II: Répartition selon la référence

Référencée	Effectif	%
référés	24	71
Non référés	10	29
Total	34	100

Les patients étaient référés dans 71% des cas.

III.1.3.2 . Répartition des patients selon la structure d'origine

Tableau III: Répartition selon la provenance

Structure sanitaire	Effectif	%
Hôpital	11	46
Hôpital de district	8	33
Établissement privé	5	21
Total	24	100

Les patients étaient référés dans 79 % des cas par des structures hospitalières de premier ou deuxième niveau.

III.1.3.3 . Répartition des patients selon l'origine géographique

Tableau IV : Répartition des cas selon l'origine géographique

Région	Effectif	%
Bamako	20	59
Ségou	4	11
Kayes	3	9
Sikasso	3	9
Koulikoro	3	9
Mopti	1	3
Total	34	100

Les patients provenaient de Bamako dans 59% des cas.

III.1.4 . Répartition des patients selon l'âge

Tableau V : Répartition des patients selon l'âge

Age (ans)	Effectif	%
1 - 5 ans	9	27
6 - 10 ans	14	41
> 10 ans	11	32
Total	34	100

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 8 ans avec des extrêmes de 18 mois et 15 ans. La tranche d'âge de 6 à 10 ans représentait 41%. L'écart type était de 3,7.

III.1.5 . Répartition selon le sexe

Tableau VI: Répartition selon le sexe

Sexe	Effectif	%
Féminin	14	41
Masculin	20	59
Total	34	100

Parmi les patients recrutés, 20 (59 %) étaient de sexe masculin soit un sex-ratio de 1,42.

III.1.6 . Répartition selon les conditions socioéconomiques

Tableau VII: Répartition selon le niveau socio-économique de la famille.

Niveau socio-économique	Effectif	%
Bas	23	68
Moyen	10	29
Élevé	1	3
Total	34	100

Le niveau socio-économique était bas chez 68% des patients.

III.1.7 . Répartition selon la profession des pères

Tableau VIII: Répartition selon la profession des pères

Profession des pères	Effectif	%
Cultivateur/Eleveur	12	35
Commerçant	10	29
Ouvrier	9	27
Fonctionnaire	3	9
Total	34	100

Les pères étaient des cultivateurs dans 35% des cas.

III.1.8 . Répartition des mères

Tableau IX: répartition selon la profession des mères

Profession des mères	Effectif	%
Ménagère	28	82
Commerçante	3	9
Fonctionnaire	3	9
Total	34	100

Les mères étaient des ménagères dans 82% des cas.

III.1.9 . Ages des mères

Tableau X: Répartition selon l'âge des mères

Age des mères(ans)	Effectif	%
18-25	6	18
26-35	14	41
Plus de 35	14	41
Total	34	100

Les mères avaient plus de 25 ans dans 82% des cas.

III.2. Caractéristiques cliniques

III.2.1 . Répartition selon le délai de consultation

Tableau XI: Répartition selon le délai de consultation

Délai de consultation	Effectif	%
Moins de 30 jours	3	9
1– 2 mois	18	53
Plus de 2 mois	13	38
Total	34	100

Le délai moyen de consultation était de 80 jours, 38% des patients avaient consulté plus de 2 mois après le début des symptômes.

III.2.2 Répartition selon les signes cliniques

Tableau XII: Répartition selon les signes cliniques

Signes	Effectif	%
Altération de l'état général	15	44
Syndrome anémique :	31	91
• Pâleur	31	91
• Dyspnée	4	12
Syndrome infectieux :	23	68
• Foyers ORL	2	6
• pulmonaire	2	6
• Ostéoarticulaire	1	3
• Fièvre	23	68
Syndrome hémorragique	19	56
• Cutanée	6	18
• Muqueux	15	44
Syndrome tumoral :	29	85
• Poly adénopathies	29	85
• Hépatomégalie	10	29
• Splénomégalie	10	29
• Atteinte testiculaire	1	3
• Douleur osseuse	5	15
• Hypertrophie gingivale	2	6
Autres		
Amaigrissement	13	38
signes/sym		
Exophtalmie	10	29
ptômes		
asthénie	27	79

Le syndrome anémique était présent chez 91% des patients ; le syndrome infectieux chez 68%, le syndrome hémorragique chez 56% et le syndrome tumoral chez 85 % des patients.

III.3. Étude biologique

III.3.1 Numération formule sanguine

Tableau XIII: Répartition selon la numération leucocytaire

Leucocytes(/mm ³)	Effectif	%
≤ 4000	6	18
]4000 - 10 000]	10	29
]10 000 - 50 000]	13	38
> 50 000	5	15
Total	34	100

Le taux moyen de leucocyte était de 26255 /mm³ avec un écart type de 33321. Une hyperleucocytose (>50000) était retrouvée chez 15% des patients et une leucopénie (<4000) dans 18% des cas.

III.3.1.1 Répartition selon la numération Plaquettaire

Tableau XIV: Répartition selon la numération plaquettaire

Plaquettes(/mm ³)	Effectif	%
< 50 000	16	46
[50 000 - 150 000[10	30
[150000-450000]	6	18
> 450000	2	6
Total	34	100

Le taux moyen de plaquette était de 113868/mm³ avec un écart type de 137667. Une thrombopénie (plaquettes < à 150000) était observée chez 76% des patients.

III.3.1.2 Répartition selon le taux d'hémoglobine

Tableau XV: Répartition selon le taux d'hémoglobine

Taux d'hémoglobine(g/dl)	Effectif	%
Hb ≤5	18	53
6 ≥ Hb >11	13	38
11 ≥ Hb >15	3	9
Total	34	100

Une anémie sévère(Hb≤5) était observée chez 53% des patients. Le taux d'hémoglobine moyen était de 6,18 g/dl avec des extrêmes de 2,46 et 12,6 g/dl.

III.3.2 Myélogramme :

III.3.2.1 Classification Franco-Américano-Britannique (FAB)

Tableau XVI: Répartition des patients selon la classification FAB

FAB	Effectif	%
LAM2	4	12
LAM4	1	3
Non précisé	29	85
Total	34	100

Le type de LAM n'avait pas été mis en évidence dans 85% des cas, dans 12% des cas il s'agissait de LAM 2.

III.4. Pathologies associées

Tableau XVII: Répartition des patients selon les pathologies associées

Pathologies associées	Effectif (n=14)	%
Paludisme	7	50
Malnutrition aiguë sévère	6	43
Tuberculose péritonéale	1	7

Le paludisme était associé dans 50% des cas et la malnutrition dans 43%.

III.5. Traitement

III.5.1 Délai de traitement

Tableau XVIII: Répartition selon le délai de traitement

Délai de traitement	Effectif(n=31)	%
1-7 jours	5	16
7-15 jours	11	36
16-30 jours	9	29
Plus de 30 jours	6	19

Le délai moyen de traitement était de 79 jours avec des extrêmes de 7 et 42 jours.

III.5.2 . Soins de support

Tableau XIX: répartition selon les soins de support apportés aux patients

Soins de support reçus patient	Effectif	%
Transfusion de concentré plaquettaire	27	79
Transfusion de concentré globulaire	29	85
Transfusion de sang total	3	9
Antibiotique	34	100
Antifongique	3	9
Antipaludique	9	26
Furosemide	4	12
Antipyrétique/ antalgique	22	65
Perfusion de solutés	23	68
Déparasitage	3	9
Lait thérapeutique	2	6
Allopurinol	19	56

Tous les patients avaient reçu une antibiothérapie, 79% avaient reçu des concentrés plaquettaires, 85% avaient reçu du culot globulaire.

III.5.3 . Chimiothérapie selon le protocole GFAOP

III.5.3.1 . Résultats de la chimiothérapie

Tableau XX : Répartition des patients selon le traitement reçu

Chimiothérapie	Effectif	%
Oui	29	85
Non	5	15
Total	34	100

Parmi les 34 patients, 29 avaient commencé le traitement selon le protocole GFAOP.

Tableau XXI: Répartition selon le protocole suivi

Chimiothérapie	Effectif	%
Proposition N°1 (Doxorubicine ou Daunorubicine ; Aracytine ; Allopurinol)	26	76
Proposition N°2(Aracytine ; Dépakine ; Allopurinol)	3	9
Absence de traitement initial à visée curative	5	15
Total	34	100

Le protocole de la proposition n° 1 a été suivi par 76% de nos patients.

Tableau XXII: Répartition selon les résultats globaux à la fin de l'induction

Résultats	Effectif	%
Rémission complète	13	45
Échec de l'induction (Maladie réfractaire)	2	7
Perdu de vue	1	3
Abandon du traitement	1	3
Décédé avant fin d'induction	12	42
Total	29	100

Parmi les 29 patients ayant débuté le traitement, une rémission complète était observée chez 45% et 42% sont décédés avant la fin de l'induction.

III.5.3.1.1 . Résultats globaux

Tableau XXIII: Répartition selon les évènements pendant le traitement

Devenir	Effectif	%
Survivant en rémission complète	4	12
Décès	29	85
• Décès avant l'induction	5	15
• Décès en cours de traitement	19	55
• Décès après traitement	5	15
Perdu de vue	1	3

Le taux de survie était de 12% ; 85% des patients étaient décédés.

III.6. Cause des décès

Tableau XXIV: répartition selon les causes des décès

Causes du décès	Effectif (n=29)	%
Choc septique	2	7
Toxicité hématologique	23	79
Choc septique + Hémorragie	2	9
Toxicité digestive	3	10
Non précisée	5	17

La toxicité hématologique était la cause du décès dans 79% des cas.

Tableau XXV: Lieu des décès

Lieu de décès	Effectif (n=29)	%
Décès survenu à l'hôpital	24	83
Décès survenu à domicile	5	17

Dans cette étude 83% des décès étaient survenus à l'hôpital

Tableau XXVI: quelques caractéristiques cliniques et biologiques de la LAM à l'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako

Patient s	Age (M= moi A= an)	Sexe	Durée des symptômes (semaines)	Classification FAB (non classé = NC)	Nombre de GB/mm ³	% de blastes	Nombre de plaquettes / mm ³	Invasion des tissus	Transfus ion de PS (CG, CP, ST)	Qualité de la chimiothérapie (non faite, adéquate, inadéquate)	Survie en jours
1.	06A	M	04	NC	3700		44 000	S		adéquate	135
2.	10A	F	04	NC	8700		109 000	A		Non faite	5
3.	12A	F	08	NC	4150		84 000	A H	CG, CP	adéquate	93
4.	16M	F	16	NC	39500		85 000	S H	CG, CP	inadéquate	30
5.	09A	M	04	NC	10500		37 000	H A	CG, CP	Non faite	10
6.	26M	M	16	NC	63500		257 000	A S	CG, ST, CP	adéquate	16
7.	14A	M	04	NC	17000		453 000	A	CG, CP	adéquate	38
8.	12A	M	04	LAM2	18000	56	28 000	A	CG, CP, ST	adéquate	97
9.	20M	M	36	NC	5300		205 000	A	CG, CP	adéquate	180
10	08A	M	08	NC	17200	94	43 000	A	CG, CP	inadéquate	69
11	10A	F	08	LAM2	2950		33 000	A	CG, CP	inadéquate	19
12	03A	M	12	LAM2	139 300	100	32 000	A S H	CG, CP	adéquate	217
13	12A	M	04	LAM2	18 000	56	28 000	A	CG, CP	adéquate	97
14	12A	M	08	NC	4 900		300 000	A	CG	adéquate	26
15	06A	M	08	NC	60700		9 000	A	CG, CP	inadéquate	19
16	09A	F	24	NC	106600	49	57 000	A H	CG, CP	adéquate	260
17	13A	F	04	NC	94200		65 000	H	CG, CP	adéquate	7

Particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des leucémies aigües myéloblastiques traitées selon les recommandations du GFAOP

18	10A	M	04	LAM4	48000	55	118 000	A H	CG,CP	adéquate	47
19	06A	F	12	NC	4600		324 000	A S H	CG	adéquate	480
20	07A	M	02	NC	43200		31 200	A S H	CP,CG,ST	adéquate	33
21	05A	M	12	NC	15050		134 000	A	CG,CP	adéquate	146
22	08A	M	04	NC	6600		2 000		CP	adéquate	11
23.	14A	F	04	NC	139300		598 000	A S H	CG	adéquate	150
24	8A	F	12	NC	6900		12000	A	CP, CG	adéquate	14
25	7A	M	08	NC	47200		11000	A,H,S	CP,CG	adéquate	10
26	3A	M	12	NC	5620		45000		CP,CG	non faite	11
27	11A	F	16	NC	3200		264000		CP,CG	adéquate	02
28	08A	M	08	NC	7800		277000	S,A	CP,CG	non faite	02
29	11A	F	4	NC	13900		15000	S,A	CP,CG	Non faite	20
30	3A	M	3	NC	47100		17000	A	CP,CG	adéquate	32
31	12A	M	12	NC	23270		9300	A	CG	adéquate	7
32	5A	M	20	NC	2020		61000	A		adéquate	21
33	13A	F	8	NC	3800		258000	A	CP,CG	adéquate	33
34	12A	M	16	NC	2400	45	73000		CP,CG	adéquate	10

PS : Produit Sanguin ; CG : Concentré Globulaire ; CP : Concentré Plaquettaire

A : Adénopathie ; S : Splénomégalie ; H : Hépatomégalie

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

III.7 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Le cancer pédiatrique est un problème de santé sous-estimé par les autorités sanitaires du Mali. Il est difficile de déterminer l'incidence réelle des LAM à cause de l'insuffisance du plateau technique pour le diagnostic.

Ce travail est l'un des rares en Afrique sub-saharienne dont l'objectif était de rapporter les caractéristiques cliniques, biologiques et cytologique et les résultats du traitement. Cette étude a répertorié 34 nouveaux cas de LAM sur une période de 5 ans. Les patients étaient pour la plupart de sexe masculin, des résultats équivalents avait été retrouvés dans des études antérieures [40]. Pour certains auteurs, cette prépondérance s'expliquerait par une meilleure accessibilité du garçon aux soins [41].

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) représente 15 à 20 % des leucémies aigües chez l'enfant. Dans cette étude, sa prévalence était plus élevée dans la tranche d'âge 6-10 ans avec 41%, ce qui corrobore avec ceux de Williams C K et Ngamai Bele Oli Carine respectivement 5-9ans et 8 ans à 10ans. [40] [42]

Selon d'autres étude, l'incidence la plus élevée se trouve chez les patients âgés de zéro à quatre ans. Cette incidence serait plus élevée chez les nouveau-nés reflétant la nature congénitale de la LAM [24].

Les patients étaient généralement référés par d'autres structures hospitalières. La plupart avaient déjà reçu un traitement à base de transfusions sanguines et des antimicrobiens. Beaucoup de patients atteints de cancer ont recours aux soins traditionnels "non conventionnels". Dans cette étude, le délai moyen du diagnostic était de 68 jours. Un seul patient avait reçu un diagnostic de LAM dans le mois suivant l'apparition des symptômes. Ce long délai avant le diagnostic était multifactoriel, lié au patient et au médecin. La formation des prestataires de soins primaires sur la leucémie aiguë pourrait réduire le délai du diagnostic.

Le retard diagnostique aurait un impact évident sur la mortalité précoce. La majorité des patients étaient arrivés très gravement atteints avec des signes de sepsis,

d'anémie sévère ou d'hémorragie. Les comorbidités étaient fréquentes, il s'agissait le plus souvent de pathologies infectieuses ou de malnutrition carencielle. Ces urgences potentiellement mortelles avaient consommé leurs maigres ressources.

La présente étude avait retrouvé une hyperleucocytose dans 15 % des cas. Selon la littérature, un nombre de globules blancs très élevé lors du diagnostic est un facteur de mauvais pronostic et est associé à un plus faible taux de rémission complète [43,44]. De même, la nécessité d'une transfusion de plaquettes était générale car seuls 22% des patients avaient un nombre de plaquettes supérieur à 150 000/mm³ lors de l'admission, mais on notait la non-disponibilité de plaquettes d'aphérèse. Il n'est donc pas surprenant de constater que la majorité (85 %) des décès survenaient dans un contexte d'hémorragie et de sepsis sévère. Il s'agit d'un problème urgent qui doit être résolu pour garantir de meilleurs résultats thérapeutiques.

Dans cette étude comme dans la majorité des études publiées précédemment, le sous-type morphologique le plus répandu était le LAM2 [45] [28].

Les anomalies cytogénétiques, les mutations somatiques et la réponse au traitement d'induction sont considérées comme des informations importantes pour la classification des risques et l'attribution d'un traitement adéquat [46]. L'approche thérapeutique dans cette étude était la poly-chimiothérapie administrée par voie systémique. Conformément aux recommandations Guidelines pour le traitement des LAM (Étude GFAOP), le traitement était généralement divisé en deux phases : l'induction (pour induire une rémission complète) et la consolidation/intensification post-rémission (pour réduire le risque de rechute). Dans cette étude, les patients arrivaient à un stade avancé de la maladie. Le taux de mortalité précoce (dans les 28 jours suivant le diagnostic) était élevé. Le résultat était supérieur à celui rapporté par GhafoorT, al. Dans une

étude tanzanienne, tous les enfants étaient décédés dans l'année suivant le diagnostic [43,47].

La majorité des décès était due à une septicémie ou une hémorragie liée à la chimiothérapie intensive et aux complications de la maladie. Les visites étant irrégulières, il était difficile de suivre les patients. Ce problème pourrait être résolu dans une certaine mesure en améliorant la confiance des parents dans les protocoles de traitement et leur niveau de compréhension de la maladie. Compte tenu du coût élevé des examens biologiques et radiologiques et des difficultés observées dans le suivi des patients, un soutien financier ou infrastructurel de l'Etat ou des ONG serait nécessaire.

Selon la littérature, la meilleure façon d'obtenir de meilleurs résultats pour le traitement de la LAM chez l'enfant est la greffe de cellules souches. Mais certains sous-types de LAM répondent mieux au traitement que d'autres et ne requièrent pas souvent de greffe de cellules souches [7, 26].

Le taux d'abandon du traitement de la LAM chez l'enfant pourrait être réduit avec succès en adoptant des stratégies holistiques telles que le soutien financier, l'éducation, un suivi précoce des patients qui ont manqué des rendez-vous et un hébergement gratuit à proximité de l'hôpital pour les patients et leurs familles[28]. Cette stratégie avancée pourrait ainsi réduire de façon significative l'incidence de l'abandon du traitement et les perdus de vue. Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur la façon de traiter efficacement les cancers pédiatriques dans des contextes de contraintes en ressources diverses. Des études descriptives sur les causes d'échec du traitement dans un contexte de pauvreté devraient être encouragées.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

Cette étude a révélé d'importantes lacunes dans la prise en charge de la LAM pédiatrique. Le diagnostic était le plus souvent retardé, en raison de problèmes liés à des difficultés financières, à l'absence d'une approche multidisciplinaire et à l'indisponibilité d'infrastructures et d'équipements adéquats pour le diagnostic, le suivi et le traitement. Les retards de consultation et de diagnostic ont conduit à la découverte de formes avancées de la maladie. Le soutien du gouvernement par le biais d'un programme national de lutte contre le cancer pédiatrique peut grandement contribuer à améliorer l'expertise des prestataires de soins de santé.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

1. Au Ministère de la Santé et du développement social et celui de l'Enseignement Supérieur et de la recherche scientifique :

- Promouvoir une campagne de sensibilisation sur la leucémie aigüe ;
- Former davantage de médecins, d'oncologues et de pathologistes ;
- Revitaliser les registres de cancer pédiatrique ;
- Rechercher des financements pour le traitement et la recherche sur le cancer.

2. Aux responsables du CHU-GT

- Doter l'hôpital d'un laboratoire performant et d'une unité d'imagerie compétitive ;
- Réduire le coût des examens paracliniques.

3. Au personnel de santé

- Renforcer la prise en charge multidisciplinaire des leucémies ;
- Orienter rapidement les cas suspects de LA vers des centres spécialisés.

4. A la population

- Consulter rapidement un pédiatre en cas de maladie d'un enfant ;
- Redynamiser les Associations de Lutte contre le Cancer Pédiatrique.

REFERENCES

1. Bergerat JP et al. Onco-hématologie: Guide pratique. Ed. Heures de France; 1996:1-146.
2. Lima MC, Silva DB da, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:283-9.
3. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66019/>
4. Du M, Chen W, Liu K, Wang L, Hu Y, Mao Y, et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030. *J Oncol*. 25 avr 2022;2022:e1612702.
5. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):138-45.
6. 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(1).
7. Creutzig U, van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood J Am Soc Hematol*. 2012;120(16):3187-205.
8. James BO, Ajayi SO, Ogun OA, Oladokun RE. Factors influencing time

- to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. *Afr Health Sci.* 2009;9(4).
9. Faruk JA, Adebisi NM, Ahmad HR. Childhood leukemia outcomes in a low-resource tertiary care setting. *Egypt J Haematol.* 2021;46(3):170.
 10. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101(10):894-901.
 11. Ajayi SO, Oyedele LO, Bilal M, Akinade OO, Alaka HA, Owolabi HA. Critical management practices influencing on-site waste minimization in construction projects. *Waste Manag.* 2017;59:330-9.
 12. Sébahoun G. *Hématologie clinique et biologique.* Wolters Kluwer France; 2005.
 13. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect.* 2007;115(1):138-45.
 14. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *ASH Educ Program Book.* 2004;2004(1):80-97.
 15. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell.* 2007;128(4):693-705.
 16. Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C. Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(2):223-34.
 17. Bhalla KN. Epigenetic and chromatin modifiers as targeted therapy of hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2005;23(17):3971-93.
 18. Schones DE, Zhao K. Genome-wide approaches to studying chromatin modifications. *Nat Rev Genet.* 2008;9(3):179-91.
 19. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2042-54.

20. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010;18(6):553-67.
21. Petit A. Remaniements du gène NUP98 dans les hémopathies malignes humaines. Université Paris-Diderot-Paris VII; 2010.
22. Williams CK, Folami AO, Laditan AA, Ukaejiofo EO. Childhood acute leukaemia in a tropical population. *Br J Cancer*. 1982;46(1):89-94.
23. Pearce MS, Parker L. Childhood cancer registrations in the developing world: still more boys than girls. *Int J Cancer*. 2001;91(3):402-6.
24. Chen X, Pan J, Wang S, Hong S, Hong S, He S. The epidemiological trend of acute myeloid leukemia in childhood: a population-based analysis. *J Cancer*. 2019;10(20):4824.
25. Ghafoor T, Khalil S, Farah T, Ahmed S, Sharif I. Prognostic Factors in Childhood Acute Myeloid Leukemia; Experience from A Developing Country. *Cancer Rep*. 2020;3(5):e1259.
26. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, De Graaf SS, Harrison CJ, Wheatley K, et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011;155(3):366-76.
27. van Weelderen RE, Njuguna F, Klein K, Mostert S, Langat S, Vik TA, et al. Outcomes of pediatric acute myeloid leukemia treatment in Western Kenya. *Cancer Rep [Internet]*. oct 2022 [cité 8 nov 2022];5(10). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1576>
28. Kiem Hao T, Van Ha C, Huu Son N, Nhu Hiep P. Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia: A 10-year retrospective cohort study. *Pediatr*

Rep. 2020;12(1):8486.

29. Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res.* 2020;55(S1):S5-13.

30. Kersten E, Scanlan P, DuBois SG, Matthay KK. Current treatment and outcome for childhood acute leukemia in Tanzania. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(12):2047-53.

31. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br. J. Haematol.* 1976 Aug ;33(4) :451–8.

32. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.* 1985 Oct ;103(4) :620–5.8(6) :553–67.

33. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *Br J Haematol.* 2014 Apr;165(1):17-38.

34. Sébahoun G, leucémies aiguës. *Hématologie clinique et biologique* ; 2ieme édition ; 2006.

35. Boiron JM, Ifrah N, Hervé P, Jouet JP. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en hématologie.2006 Elsevier SAS. 13-060-A-10.

36. Dhédin N, Vernant JP. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes et les aplasies médullaires : réalisation et complications. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,2009. 13061A-10.

37. la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC). Greffe de cellules souches du sang et de la moelle osseuse. PS40 50M 2/08.
38. Anonyme. Leucémies aiguës, CHU de bordeaux, février 2013
http://www.chubordeaux.fr/chub/fileadmin/pdf/patient/cancer/fiches/leucemies_aigues.pdf consulté le 24/05/2022.
39. Ducruet C. Avancée majeure dans le traitement des cancers, 2013.
<http://enfants-sante.blogspot.com/2013/07/avancee-majeure-dans-le-traitementdes.html> consulté le 21/05/2022.
40. Williams CK, Folami AO, Laditan AA, Ukaejiofo EO. Childhood acute leukaemia in a tropical population. Br J Cancer. 1982;46(1):89-94.
41. Pearce MS, Parker L. Childhood cancer registrations in the developing world: still more boys than girls. Int J Cancer. 2001 ;91(3):402-6.
42. Ngamai Bele Oli Carine. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des leucémies aiguës chez l'enfant dans les trois Centres Hospitaliers Université du Burkina Faso. Thèse de médecine, Ouagadougou 2010
43. Ghafoor T, Khalil S, Farah T, Ahmed S, Sharif I. Prognostic Factors in Childhood Acute Myeloid Leukemia; Experience from A Developing Country. Cancer Rep. 2020;3(5): e1259.
44. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, De Graaf SS, Harrison CJ, Wheatley K, et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. Br J Haematol. 2011;155(3):366-76.

45. van Weelderen RE, Njuguna F, Klein K, Mostert S, Langat S, Vik TA, et al. Outcomes of pediatric acute myeloid leukemia treatment in Western Kenya. *Cancer Rep [Internet]*. oct 2022 [cité 8 nov 2022];5(10). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1576>
46. Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res*. 2020;55(S1): S5-13.
47. Kersten E, Scanlan P, DuBois SG, Matthay KK. Current treatment and outcome for childhood acute leukemia in Tanzania. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 ;60(12) :2047-53.

ANNEXES

Fiche d'enquête individuelle

Particularités épidémiocliniques et évolutives de la leucémie aigüe myéloblastique traitée selon les recommandations du GFAOP.

A- IDENTITE DU PATIENT

1. Nom:.....
2. Sexe :.....
3. Age :.....
4. Origine :

B- RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

1. Antécédents :
 - a. Médicaux :
 - b. Chirurgicaux :
 - c. Familiaux :
2. Motif d'hospitalisation :
3. Délai de consultation :

C- SIGNES PHYSIQUES

1. **Syndrome d'insuffisance médullaire***
 - a. Syndrome anémique : /...../ 1. Oui ; 2. Non
 - b. Syndrome infectieux : /...../ 1. Oui ; 2. Non
 - c. Syndrome hémorragique : /...../ 1. oui ; 2. non
2. **Syndrome tumoral**
 - a. ADP : /...../ 1. oui ; 2. non
 - b. SMG : /...../ 1. oui ; 2. non
 - c. HMG : /...../ 1. oui ; 2. non
 - d. Hypertrophie gingivale : /...../ 1. oui ; 2. non
 - e. Atteinte osseuse : /...../ 1. oui ; 2. non
 - f. Atteinte OGE : /...../ 1. oui ; 2. non
 - g. Leucémide : /...../ 1. oui ; 2. non
 - h. Atteinte SNC : /...../ 1. oui ; 2. non
 - i. Autres :

D- DONNEES BIOLOGIQUES

1. Hémogramme:

NFS	Hb	GB	PNN	PNE	Lympho	Plaquettes	Réticulocytes	Blastes
Valeurs								

2. Myélogramme

- a. Cytologie des blastes :
- b. Cytochimie :
- c. Myéloperoxydase (MPO) : /...../ 1. positif ; 2. négatif ; 3. non fait.
3. **Immunophénotypage** :
4. **Caryotype** :

5. Bilan métabolique

	Urée	Créatinine	Glycémie	Calcémie	Phosphorémie	Uricémie	LDH
Valeur							
Normale							

1. Bilan hépatique :

	ALAT	ASAT	PAL	Gamma GT	Bilirubine	albumine
Valeur						

2. Bilan d'hémostase

- a. TP :
- b. Fibrinogène :
- c. TCA :
- d. Groupe Sanguin :
- e. Phénotype Erythrocytaire :
- f. Agglutinines Irrégulières :

E- BILAN D'EXTENSION

1. Ponction lombaire : /...../ 1. NF; 2. Normale ; 3. Anormale
2. BOM : /...../ 1. NF; 2. Normale ; 3. Anormale
3. Rx thorax: /...../ 1. NF; 2. Normale ; 3. Anormale
4. Echographie abdominale: /...../ 1. NF; 2. Normale ; 3. Anormale
5. Autres :

F- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

1. Bilan infectieux :
2. **Sérologies :**
 - a. Ag Hbs : /...../ 1. Positive ; 2. Négative ; 3. NF
 - b. HIV 1+2 : /...../ 1. Positive ; 2. Négative ; 3. NF

G- TRAITEMENT

1. PEC initiale :
2. Protocoles utilisées :
3. Drogues utilisées à l'**Induction** :
4. **Consolidation** si RC : /...../ 1. Oui ; 2. Non.
5. **Évolution**
 - a. Rémission complète : /...../ 1. oui ; 2. non
 - b. Échec : / / 1. Oui ; 2. Non.
 - c. Rattrapage si échec : /...../ 1. oui ; 2. non.
 - d. Décès : /...../ 1. Oui ; 2. Non
 - e. Rechute : /...../ 1. Oui ; 2. Non
 - f. Vivant : /...../ 1. Oui ; 2. Non

g. Abandon de traitement : /...../ 1. Oui ; 2. Non.

h. Perdu de vue (aucune nouvelle) : /...../ 1. Oui ; 2. Non.

H- TOXICITE

1. Hématologique : /...../ 1. Oui ; 2. Non
2. Digestive : /...../ 1. Oui ; 2. Non
3. Néoplasie secondaire : /...../ 1. Oui ; 2. Non
4. Cardio-vasculaire : /...../ 1. Oui ; 2. Non
5. Endocrinienne : /...../ 1. Oui ; 2. Non.
6. Décès toxique : /...../ 1. Oui ; 2. Non

RESUME

Nom : KOUMA

Prénoms : Oumoukairi Nana

Titre de la thèse : Particularités épidémio-cliniques et évolutives de la leucémie aigue myéloblastique traitée selon les recommandations du GFAOP

Année de soutenance : 2022-2023

Nationalité : Malienne

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Secteur d'intérêt : Service de Pédiatrie, Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel TOURE

Courriel : nakouma95@gmail.com

Tel : +223 76 98 58 06

Résumé

La leucémie est une prolifération clonale(s) de précurseurs hématopoïétiques, bloqués à un stade de leur maturation. Le diagnostic repose sur la morphologie cellulaire microscopique, la cytochimie, la présentation clinique, l'immunophénotypage des blastes par cytométrie en flux, la cytogénétique et la recherche de certains marqueurs moléculaires. L'objectif de cette étude était de rapporter les caractéristiques cliniques, biologiques et cytologique et les résultats du traitement. Il s'agissait d'une étude transversale, rétrospective à visée descriptive de janvier 2016 à décembre 2020 qui a répertorié 34 nouveaux cas de LAM. Le sexe masculin ainsi que les enfants âgés de 6 à 10 ans étaient les plus représentés parmi les patients de l'étude. Le délai moyen du diagnostic était de 68 jrs. Les patients étaient référés dans 79% des cas par des structures hospitalières de premier ou deuxième niveau. Le syndrome anémique était présent chez 91% des patients, le syndrome infectieux chez 68%, le syndrome hémorragique chez 56% et le syndrome tumoral chez 85% des patients. Une hyperleucocytose était retrouvée dans 15% des cas, 22% des patients avaient un nombre de plaquettes supérieur à 150000/mm³, une anémie sévère chez 53% des patients. Les patients sont décédés dans 85% des cas dans un contexte de septicémie ou d'hémorragie. Ces résultats suggèrent que le coût élevé des examens biologiques

et radiologiques et les difficultés observées dans le suivi des patients, un soutien financier ou infrastructurel de l'Etat ou des ONG serait nécessaire.

Mots clés : Leucémie aigüe, enfant, pédiatrie, CHU Gabriel Touré

(English)

Material Safety Data Sheet (French)

Name: KOUMA

Given names: Oumoukairi Nana

Thesis title: P epidemiological and progressive particularities of acute myelogenous leukemia treated according to GFAOP recommendations

Year of defense: 2022-2023

Nationality: Malian

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology of Mali.

Area of interest: Department of Pediatrics, Pediatric Oncology Unit of CHU Gabriel TOURE

Email : nakouma95@gmail.com

Phone : +223 76 98 58 06

Summary

Leukemia is a clonal proliferation(s) of hematopoietic precursors, blocked at a stage of their maturation. Diagnosis is based on microscopic cell morphology, cytochemistry, clinical presentation, blast immunophenotyping by flow cytometry, cytogenetics and the search for certain molecular markers. The objective of this study was to report clinical, biological and cytological features and treatment outcomes. This was a cross-sectional, retrospective descriptive study from January 2016 to December 2020 that identified 34 new cases of AML. Male sex and children aged 6 to 10 years were the most represented among the patients in the study. The average time to diagnosis was 68 days. Patients were referred in 79% of cases by first- or second-level hospital facilities. Anemic syndrome was present in 91% of patients, infectious syndrome in 68%, hemorrhagic syndrome in 56% and tumor syndrome in 85% of patients. Hyperleukocytosis was found in 15% of cases, 22% of patients had a platelet count greater than $150000/\text{mm}^3$, severe anemia in 53% of patients. Patients died in 85% of cases against the background of sepsis or hemorrhage. These results suggest that the high cost of biological and radiological examinations and the difficulties observed in the follow-up of patients, financial or infrastructural support from the State or NGOs would be necessary.

Keywords: Acute leukemia, child, pediatrics, CHU Gabriel Toure

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieure des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre la loi de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !