

ATTEINTES OSSEUSES DES LEUCÉMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGÜES PÉDIATRIQUES :

EXPÉRIENCE MONOCENTRIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

PÉCHEUX L (1), FORGET P (1), GEURTEN C (1), RAUSIN L (2), NICOLESCU R (3), HOYOUX C (1)

RÉSUMÉ : Des douleurs osseuses sont souvent présentes au diagnostic des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) pédiatriques. Elles signent aussi parfois la présence de fracture pathologique, de lésions lytiques, d'arthrite, ou d'ostéite associées qui peuvent retarder le diagnostic. Lors des traitements, des complications osseuses (douleurs, ostéopénie, fracture, nécrose avasculaire, ...) sont également rapportées. Afin de décrire les atteintes osseuses (AO) des LLA pédiatriques, nous avons revu les dossiers de 104 patients suivis dans notre unité. L'incidence globale des AO était de 67 %. Au diagnostic, 50 % des patients avaient une AO et, chez 19 % d'entre eux, le diagnostic de LLA a été retardé. Pendant et après les traitements, respectivement 28 et 37 % des patients ont présenté des complications osseuses (douleurs, fractures, nécrose avasculaire, ostéopénie). Les patients avec AO avaient une leucocytose plus basse $< 10 \times 10^9/l$ ($p = 0,005$) et une LLA de risque moyen ($p = 0,019$). Chez les patients avec AO pendant les traitements, 38 % avaient plus de 10 ans et 55 % étaient des filles (vs 21 % et 38 % dans la cohorte entière). L'ostéoporose était plus sévère au diagnostic que pendant les traitements, suggérant la présence de facteurs favorisants constitutionnels. Dans notre cohorte, la majorité des AO étaient résolues après les traitements de LLA sans séquelles à long terme.

MOTS-CLÉS : *Leucémie lymphoblastique aiguë - Douleurs osseuses - Fractures - Ostéoporose - Nécrose avasculaire*

BONE DISORDERS AND COMPLICATIONS OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA : MONOCENTRIC STUDY AND REVIEW OF THE LITERATURE

SUMMARY : Bone pain associated with bone marrow infiltration is often present at diagnosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). It sometimes signs the presence of pathological fracture, lytic lesions, arthritis, or osteitis associated to ALL that can delay the diagnosis. During treatment, bone complications (pain, osteopenia, fracture, avascular necrosis, ...) are also reported. In order to describe bone involvement (BI) of pediatric LLA, we reviewed the records of 104 patients followed in our unit. The overall incidence of BI was 67 %. At diagnosis, 50 % of patients had BI and in 19 %, the diagnosis of ALL was delayed. During and after treatment, respectively 28 % and 37 % of patients presented bone complications (pain, fractures, avascular necrosis, osteopenia). Patients with BI had a lower leukocytosis $< 10 \times 10^9/l$ ($p = 0.005$) and an ALL of average risk ($p = 0.019$). 38 % of patients with BI during treatment were over 10 years old and 55 % were girls (vs. 21 % and 38 % in the entire cohort, respectively). Osteoporosis was more severe at diagnosis than during treatment, suggesting the presence of constitutional promoting factors. In our cohort, the majority of BI was resolved at the end of treatment with no long-term sequelae.

KEYWORDS : *Acute lymphoblastic leukemia - Bone pain - Fractures - Osteoporosis - Osteopenia - Avascular necrosis*

INTRODUCTION

Environ 40 % des cancers de l'enfant sont des leucémies et 85 % d'entre elles sont des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA). Bien que les premières descriptions d'atteintes musculo-squelettiques isolées comme manifestations inaugurales d'une LLA pédiatrique remontent à 1913 (1), ce mode de présentation reste un défi diagnostique car les signes de ces atteintes ne sont pas spécifiques des leucémies. Selon la littérature, la prévalence des différentes atteintes osseuses inaugurales possibles (douleurs, fracture, lésion lytique, arthrite...) au diagnostic des LLA varie de 21 à 59 % (2) et sont parfois isolées. Parmi les douleurs musculo-squelettiques de l'enfant majoritairement banales, identifier

celles causées par un cancer est primordial car un diagnostic erroné de maladie orthopédique, rhumatismale ou infectieuse peut conduire à l'administration de corticoïdes. Ceux-ci, en induisant une rémission temporaire, retardent le diagnostic et péjorent le pronostic de la LLA qui sera alors plus difficile à guérir lors de sa réapparition.

La cause des atteintes osseuses (AO) inaugurales et des complications osseuses des LLA est multifactorielle : liée au patient, à la maladie ou aux traitements (3-9). Les facteurs favorisants mis en évidence jusqu'ici sont une LLA d'immunophénotype de type B pour les atteintes inaugurales, l'âge ≥ 10 ans et le sexe féminin pour l'ostéonécrose (8). La toxicité osseuse des traitements anti-leucémiques tels que les glucocorticoïdes est bien reconnue. L'amélioration du taux de survie des enfants atteints de LLA, autour de 80 % actuellement, justifie la recherche d'une réduction de la toxicité des traitements telles la déminéralisation osseuse et ses conséquences (douleurs, fractures) ou la nécrose avasculaire (NAV). L'incidence des

(1) Service de Pédiatrie, Hémato-Oncologie Pédiatrique, CHU de Liège, Belgique,

(2) Service d'Imagerie Médicale, CHR de la Citadelle Liège, Belgique, (3) Service de Pédiatrie, Endocrinologie Pédiatrique, CHU de Liège, Belgique.

NAV, précédemment évaluée autour de 2 à 9 % selon les études rétrospectives (8), pourrait se situer plutôt autour de 24 % selon une étude prospective (10). La sévérité de cette complication est soulignée par la nécessité d'une chirurgie de remplacement articulaire pour un quart des patients atteints (11). Dès lors, la question de la réduction de l'incidence des complications osseuses, sans diminuer l'efficacité des traitements, se pose. Les patients avec complications osseuses semblent avoir un avantage de survie (8), mais la valeur pronostique globale des AO inaugurales n'est pas clairement définie (2, 8). De plus, les AO sévères nécessitent une immobilisation pour réduire les risques d'aggravation liée à la mise en charge (fracture vertébrale, lésions neurologiques) qui altèrent la qualité de vie des enfants atteints de leucémie.

Le but de cette étude rétrospective, portant sur une cohorte d'enfants atteints de LLA traités dans notre unité entre 1987 et 2017, est de déterminer l'incidence des AO dans cette population du diagnostic à la fin des traitements, de décrire leurs caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, d'analyser les facteurs favorisant leur survenue et de comparer ces données à celles de la littérature.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Parmi les nouveaux patients atteints de LLA admis et traités entre 1987 et 2017 dans notre unité d'Oncologie Pédiatrique du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle de Liège, 104 dossiers avec données cliniques analysables ont été inclus et revus rétrospectivement. Les données cliniques suivantes ont été analysées : âge au diagnostic, sexe, et antécédents de pathologie. Tous les patients ont bénéficié au diagnostic d'une évaluation clinique et biologique selon les standards internationaux : examen morphologique, analyse immunophénotypique, cytogénétique standard et analyse moléculaire (au niveau sanguin, médullaire et/ou du liquide céphalo-rachidien). Les caractéristiques de leur maladie ont été analysées. Chaque patient a été traité en fonction de son groupe de risque (très faible risque, risque standard, risque moyen, ou encore haut et très haut risque) selon le protocole de traitement de LLA ouvert dans notre unité au moment du diagnostic. Le groupe de risque est déterminé par des critères propres à chaque protocole de traitement. Les doses cumulées de glucocorticoïdes ont été analysées. Certains patients ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La survenue d'une

rechute, d'un décès et la durée de suivi ont été également analysées.

Pour chaque patient, la présence d'une ou plusieurs AO au moment du diagnostic, pendant ou jusque 6 mois après la fin des traitements anti-leucémiques, et leur localisation ont été analysées. Sont considérées comme AO : douleur osseuse (DO), boîterie, fracture, lésion ostéolytique, NAV, arthrite, anomalie de la densitométrie osseuse (DMO mesurée par absorption biphotonique à rayons X) telle qu'une ostéopénie (définie par un score-Z du rachis lombaire ≤ -1 DS et -2 SD $<$, ou une ostéoporose (score-Z ≤ -2 DS). Deux groupes ont été définis en fonction de la présence ou non d'au moins une AO, et différentes variables ont été comparées. Les données épidémiologiques ont été analysées et comparées selon le moment de survenue de l'AO.

Analyses statistiques : Pour l'ensemble de notre cohorte, les données sont exprimées en moyenne (et déviation standard DS) ou en nombre et fréquence (pourcentage). Les variables qualitatives entre les groupes avec ou sans AO ont été analysées par le test du Chi-carré, les différences entre les moyennes ont été comparées par le test ANOVA à 1 variable. Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Les caractéristiques des 104 patients sont présentées dans le **tableau I**. Notre cohorte comportait presque 2/3 de garçons. Il s'agit d'une cohorte largement pré-pubertaire, avec seulement 21 % des enfants de plus de 10 ans au diagnostic. Seulement 8 % des enfants de cette cohorte avaient un antécédent ostéo-articulaire significatif : maladie d'Osgood Schlatzer (n = 1), kyste occipital gauche (n = 1), fracture (n = 3), arthrite juvénile idiopathique (n = 1), ostéomyélite multifocale chronique récurrente (n = 1)). Il s'agissait de LLA à 85 % de type pré-B. Dans cette cohorte, 42 % des patients avaient une leucocytose inférieure à $10 \times 10^9/l$ et 79 % des sujets avaient une LLA de risque bas à moyen. Les patients ont été inclus dans les protocoles de traitement suivants : 5 patients inclus de 1987 à 1988 dans EORTC 58831, 23 patients inclus de 1988 à 1998 dans EORTC 58881, 34 patients inclus de 2000 à 2010 dans EORTC 58951, 22 patients inclus de 2011 à 2017 dans EORTC 58081. Les autres patients ont été traités selon les protocoles suivants : FRALLE 93 (n = 1), Interfant 06 (n = 3) 2012 à

2016, Inter B-NHL (n = 1) et LAL Phi+ (n = 1). Aucun patient n'a reçu d'irradiation du système nerveux central. Un seul patient n'a pas reçu de dexaméthasone et, pour le reste du groupe, la dose cumulée moyenne de prednisone était de 1.639 mg/m² (DS 860) et celle de dexaméthasone de 358 mg/m² (DS 466). Au total, 7 % des patients ont rechuté, 3 patients ont été greffés en première rémission complète et 4 au moment de la rechute ou pour maladie réfractaire (n = 1). Deux patients sont décédés (suite d'alloGMO et accident de roulage). Le suivi médian de notre cohorte est de 9 ans (DS 7,5).

DESCRIPTION GÉNÉRALE DES PATIENTS AVEC ATTEINTE OSSEUSE

Parmi les 104 enfants de notre étude, 67 % ont eu un ou plusieurs épisodes d'AO : épisode unique au diagnostic pour 14/70 patients avec AO, pendant les traitements pour 5/70 ou après les traitements pour 13/70. Les 32/70 autres patients ont eu plusieurs épisodes d'AO, majoritairement dès le diagnostic. La comparaison des patients avec ou sans AO figure dans le **Tableau I**. De façon statistiquement significative, les patients avec AO avaient une plus faible leucocytose (44 % vs 37 %, p = 0,005), étaient plus fréquemment classés en groupe de risque standard (80 % vs 46 %, p = 0,0002) et le suivi médian était statistiquement moins long pour les patients avec AO (9 ans vs 13 ans, p = 0,03). Seulement 5 patients avec AO n'ont pas eu de DMO contre 7 patients du groupe sans AO (différence non significative).

Au moment du diagnostic, 52 patients présentaient une AO : 19 avec DO isolées, 2 avec boiterie isolée, 3 avec tassement vertébral, une arthrite et une ostéite à staphylocoque et une ostéomyélite. Lorsqu'ils présentaient des douleurs osseuses ou articulaires au diagnostic, les patients ont bénéficié pour 76 % (38/52) d'entre eux d'un bilan (radiographies, IRM, biopsie) et/ou d'une DMO qui s'est révélée anormale chez plus de la moitié (21/38) d'entre eux. Chez les patients avec DO au diagnostic et bilan normal, des AO survenaient pendant ou après le traitement. Chez 12 % (6/52) des patients, l'AO au diagnostic était une ostéoporose isolée et, chez 7 patients, une DMO a été réalisée au diagnostic sans avoir de plainte osseuse et s'est révélée normale. Parmi les 25 enfants avec DO inaugurales, 4 patients avaient une boiterie prise en charge initialement en orthopédie, 2 jeunes enfants ont été diagnostiqués avec une hanche irritable, et 2 autres patients de +/- 10 ans présentaient une oligoarthrite migrante des grosses articulations imitant une arthrite juvénile

idiopathique. Enfin, 2 patients présentaient une ostéomyélite staphylococcique au diagnostic avec antibiothérapie anti-staphylococcique IV prolongée à tout le traitement anti-leucémique.

Pendant le traitement, 29 patients ont présenté une AO : 3 avec DO isolée, 8 avec fracture (2 avec tassement vertébral), 2 NAV (genoux +/- épaules), 1 avec ostéomyélite multifocale associée à un infiltrat lymphoblastique, et 6 avec ostéoporose isolée. Après le traitement, 38 patients ont présenté une AO : aucune douleur isolée, 9 fractures (1 seul tassement vertébral), 2 NAV, 2 ostéoporoses avec DO, 1 fibrome non ossifiant, une dysplasie fibreuse du tibia et coxarthrose, et 23 cas d'ostéoporose isolée. Les caractéristiques des 3 groupes de patients en fonction du moment de survenue des AO figurent dans le **Tableau II**. Bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives, les patients avec AO pendant les traitements de LLA sont plus souvent des filles et des patients âgés de > 10 ans que dans la cohorte complète.

TYPE D'ATTEINTE OSSEUSE

Seulement 2 % des patients présentaient au diagnostic une hypercalcémie (4,57 mmol/l) avec AO (DO, douleurs osseuses, fractures multiples, lésions ostéolytiques du crâne sans anomalie sanguine (**Figure 1**).

La localisation des douleurs osseuses étaient à 53 % aux membres inférieurs, à 24 % au dos (uniquement au diagnostic) et à 20 % aux membres supérieurs.

Parmi les patients avec AO, 27 % (19/70) ont eu ≥ 1 fracture dont 31 % étaient présentes au diagnostic (vertébrales) comme l'illustre la **Figure 2**, 47 % pendant la chimiothérapie et 53 % après la fin des traitements. Globalement, 67 % des patients avec fracture au diagnostic avaient une DMO anormale alors que celles survenant pendant ou après les traitements l'étaient dans 50 % et 10 % des cas, respectivement.

Au total, 92 % des enfants avec AO ont bénéficié d'au moins une DMO contre 79 % des enfants sans AO : 19 DMO au diagnostic dont 84 % étaient anormales (50 % avec un score-Z < 2 DS), 38 DMO pendant les traitements dont 37 % étaient anormales (21 % avec un score-Z < 2 DS) et 48 DMO après les traitements dont 42 % étaient anormales (10 % avec un score-Z < 2 DS). Parmi les 8 patients avec une ostéoporose au diagnostic, 2 avaient une fracture vertébrale. Fait intéressant, parmi les 16 enfants avec un score-Z < -1 DS au diagnostic, dans un tiers des cas environ, ils étaient asymptomatiques. Dix enfants avec DO

Tableau I. Caractéristiques générales des patients avec LLA pédiatrique avec ou sans atteinte osseuse

Caractéristiques en % (nombre absolu)	TOTAL (N=104)	AVEC atteinte osseuse 67 % (70)	SANS atteinte osseuse 33 % (34)	P<0,05
Âge moyen au diagnostic en années \pm DS (min; max)	5,9 \pm 4,1 (0,1;16)	6 \pm 4,1 (0,2 ;16)	5,5 \pm 4,1 (0,4 ;15)	ns
Nombre de patient > 10 ans	21 % (22)	21 % (15)	20 % (7)	ns
Sexe féminin	38 % (40)	41 % (29)	31 % (11)	ns
ATCD ostéo-articulaire ou facteur de risque constitutionnel	8 % (8)	10 % (7)	3 % (1)	ns
Leucémie				
Immunophénotype B	85 % (88)	86 % (60)	80 % (28)	ns
Immunophénotype T	12 % (13)	9 % (6)	20 % (7)	ns
Bi-phénotypique ou indifférenciée	3 % (3)	4 % (3)	0	/
Leucocytose < 10x10 ⁹ /l	42 % (44)	44 % (31)	37 % (6)	0,005
Hyperleucocytose \geq 100x10 ⁹ /l	13 % (14)	10 % (7)	23 % (8)	ns
Groupe de risque				
Groupe très bas risque	3 % (3)	3 % (2)	3 % (1)	ns
Groupe risque standard	7 % (7)	1 % (1)	17 % (6)	0,003
Groupe risque moyen	69 % (72)	80 % (56)	46 % (16)	0,0002
Groupe de très haut risque	20 % (22)	14 % (11)	34 % (11)	0,019
Traitements				
Corticoïdes predisonne \geq 2100 mg (dose cumulée moyenne \pm DS en mg)	73 % (76) (1639 \pm 860)	73 % (51) (1635 \pm 866)	71 % (25) (1647 \pm 839)	ns
Corticoïdes dexamétasone : (dose cumulée moyenne \pm DS en mg)	358 (\pm 466)	401 (\pm 547)	319 (\pm 237)	ns
Allogreffe	8 % (8)	6 % (4)	11 % (4)	ns
Suppléments de calcium et vitamine D	58 % (60)	64 % (45)	43 % (15)	0,029
Biphosphonate	12 % (12)	17 % (12)	0	/
Rechute ou maladie réfractaire	8 % (8)	7 % (5)	11 % (4)	ns
Décès	2 % (2)	1 % (1)	3 % (1)	ns
Durée du suivi médian en années (min;max) moyen (DS)	9 (DS 7,5) (0,1;29)	9 (DS 6,2) (0,1;29)	13 (DS 8,7) (0,5;26)	0,033
Ostéodensitométrie (au moins une fois/patient)				
Au diagnostic	28 % (26/92)	29 % (19/65)	26 % (7/27)	/
Pendant les traitements	47 % (42/92)	58 % (38/65)	15 % (4/27)	/
Après les traitements	73 % (67/92)	74 % (48/65)	70 % (19/27)	/

au diagnostic avaient une DMO normale. Parmi les patients avec ostéoporose au diagnostic, un quart ont gardé une DMO anormale pendant les traitements, avec nouvelle fracture pour 2 patients, et 38 % avaient encore des DMO très pathologiques après la fin des traitements, mais sans nouvelle fracture. Parmi les 14 enfants avec DMO anormale pendant les traitements, tous ceux qui avaient un score-Z inférieur à -2 étaient symptomatiques (DO ou fractures), et parmi les onze autres enfants, 4/11 étaient symptomatiques (2 fractures, 1 DO, 1 NAV).

Parmi les patients avec DMO anormale après les traitements, seulement 4 étaient symptomatiques (DO sans fracture). Chez 69 % des patients avec DMO pathologiques pendant les traitements, l'ostéopénie s'est résolue à la fin de la chimiothérapie.

Le diagnostic de NAV a été confirmé chez 4 % des enfants : tous étaient âgés de plus de 10 ans, avaient des lésions épiphysaires (hanche, genou, épaule) et 75 % d'entre eux présentaient des lésions multifocales (Figure 3).

Tableau II. Caractéristiques des patients avec LLA pédiatrique avec atteinte osseuse au diagnostic, pendant ou après les traitements anti-leucémiques

Caractéristiques des atteintes osseuses en % (nombre absolu)	TOTAL N = 70	AO au diagnostic N = 52	AO pendant traitements N = 29	AO après traitements N = 38	P < 0,05
Âge > 10 ans	21 % (15)	13 % (7)	38 % (11)	21 % (8)	ns
Sexe féminin	41 % (29)	25 % (13)	55 % (16)	37 % (14)	ns
LLA-B	86 % (60)	60 % (31)	100 % (29)	84 % (32)	ns
Leucocytose < 10x10 ⁹ /L	44 % (31)	29 % (15)	38 % (11)	39 % (15)	ns
Groupe à risque	79 % (56)	83 % (43)	83 % (24)	79 % (30)	ns
Atteinte osseuse au diagnostic	74 % (52)	/	72 % (21)	60 % (23)	ns
Un seul épisode d'atteinte osseuse	46 % (32)	27 % (14)	17 % (5)	36 % (13)	ns
Douleurs osseuses isolées (imagerie, biopsie, DMO normales)	23,1 % (20)	37 % (19)	21 % (6)	0	ns
Ostéodensitométrie anormale	56 % (39)	84 % (16/19)	37 % (14/38)	42 % (20/48)	0,0009
Ostéodensitométrie anormale -2DS < score-Z < -1DS	11,6 % (8)	21 % (4/19)	38 % (11)	47 % (18)	0,003
Ostéopénie score-Z ≤ -2DS	11,6 % (8)	42 % (8/19)	10 % (3)	5 % (2)	0,048
Score Z moyen (DS)	-0,87 (DS 0,78)	-1,2 (DS 1,09)	-0,7 (DS 0,84)	-0,8 (DS 0,71)	ns

Figure 1. Lésions ostéolytiques du crâne au diagnostic chez un garçon de 3 ans avec LLA (radiographie standard)

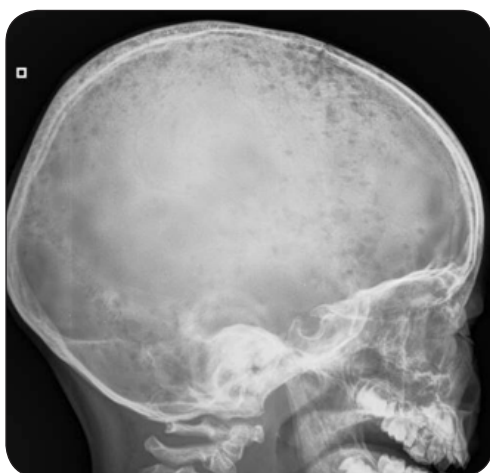
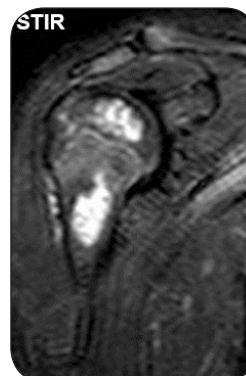


Figure 2. Atteinte osseuse vertébrale inaugurale avec tassement de L5 (platyspondylie) chez un patient de 5 ans avec LLA (radiographie standard)



Figure 3. Ostéonécrose avasculaire humérale chez un garçon de 12 ans avec LLA (IRM avec hyposignal épiphysaire et diaphysaire en phase T1 et hypersignal en phase STIR)



Parmi les patients avec AO, 67 % ont reçu des suppléments de calcium et de vitamine D et 17 % ont reçu un traitement par biphosphonate alors que seulement 45 % des patients sans AO ont reçu des suppléments de calcium et vitamine D.

Hormis le remplacement de hanche chez un patient, aucune autre séquelle à long terme après traitement n'a été retrouvée dans notre cohorte et aucune complication neurologique n'a été notée suite aux tassements vertébraux. De plus, jusque 5 ans après la fin de la chimiothérapie, on notait une amélioration de la DMO, en particulier chez les enfants avec DMO sévèrement réduite (score-Z < -2) au diagnostic ou pendant les traitements. Deux ans après la fin des traitements, seulement 5 patients avec AO avaient un score-Z < -2. Pour quatre d'entre eux, la DMO s'est normalisée sans traitement (un patient), avec des suppléments de calcium/vitamine D seuls (un patient) ou avec administration de biphosphonate (deux patients). Un seul patient a gardé un score-Z < -2 DS et n'a pas reçu de traitement.

DISCUSSION

Les atteintes musculo-squelettiques de l'enfant sont fréquentes, majoritairement transitoires et bénignes. Cependant, certaines sont les signes inauguraux d'une maladie cancéreuse et l'absence de signes pathognomoniques associés peut induire un retard de diagnostic et des erreurs thérapeutiques. Quelques études estiment l'incidence des cancers dans les maladies musculo-squelettiques à moins de 1 % dans une série d'enfants avec arthrite (12), ou encore à 3,7 % parmi les enfants adressés à une consultation d'infectiologie (13). Dans cette dernière série, 2,3 % avaient une LLA. Dans notre série, aucun patient n'a reçu de corticoïdes avant que le diagnostic de LLA ne soit établi mais, pour plusieurs enfants, le délai avant qu'une ponction de moelle ne révèle la LLA a été significativement long. Selon Zombori et coll. (14), certains signes d'alerte peuvent faire suspecter un cancer lors d'une plainte musculo-squelettique : localisation atypique de la douleur, disproportion entre l'intensité de la douleur et l'imagerie normale, toute anomalie à l'hémogramme, l'élévation des LDH, la présence d'adénopathies/d'une hépatosplénomégalie. Dans notre étude, l'incidence des DO était de 24 % au diagnostic, ce qui est comparable aux chiffres de la littérature (9, 15, 16) et l'incidence globale des AO symptomatiques de 41 % dans notre série correspond au taux de 47 % d'AO rapporté par Tragiannidis et

coll. (2). Chell et coll. (17) rapportent même une incidence d'arthrite autour de 12 à 15 % et des DO dans 90 % des cas. Marwaha et coll. (18) décrivent que 6 % des patients avec une LLA avaient un tableau inaugural d'arthrite juvénile idiopathique. Une prévalence élevée d'atteintes vertébrales ou de fractures (thoraco-lombaires) est notée au moment du diagnostic de LLA ou pendant le traitement tel que rapporté dans les études prospectives récentes (19).

Des anomalies mineures du métabolisme phospho-calcique chez les patients avec LLA sont fréquemment observées. Elle sont le reflet du déséquilibre de l'homéostasie phosphocalcique par perturbation de la résorption osseuse, de l'excrétion rénale, de l'absorption gastro-intestinale et des apports accrus (via les transfusions). L'hypercalcémie, qui survient dans seulement 1 % des cas, est la complication la plus grave (20-22) et s'accompagne souvent d'anomalies squelettiques imitant une maladie osseuse métabolique. Cette hypercalcémie induite par la malignité peut être humorale (sécrétion de protéine liée à la PTH, de TNF, d'interleukine ou de cytokines) ou secondaire à l'activité ostéolytique (20,21).

Pendant le traitement de LLA, nous avons observé 28 % d'AO, ce qui est comparable à la prévalence de morbidité osseuse rapportée dans la littérature (autour de 20 %) (2). L'ostéopénie (15,5 %), les fractures (8,7 %) et la NAV (2,91 %) sont les lésions osseuses au diagnostic les plus notables. Les causes de cette morbidité sont multifactorielles : liées au patient, liées à la maladie et liées au traitement anti-leucémique.

L'âge supérieur à 10 ans a été identifié comme un facteur favorisant les complications osseuses des traitements de LLA. Dans notre série, il n'y a pas plus de pré-adolescents dans le groupe avec AO, mais ils représentent 38 % du sous-groupe de patients avec complications osseuses pendant les traitements (vs 13 % au diagnostic et 21 % après les traitements). Plusieurs études prospectives récentes, qui ont utilisé des techniques de séquençage de nouvelle génération, ont mis en évidence des SNP des gènes *COL11A1* et *NELL1* comme facteurs prédisposant à une diminution de la minéralisation osseuse (23).

Comme dans les séries publiées, les AO dans notre expérience étaient majoritairement rencontrées chez des jeunes patients avec LLA de type B. Dans les LLA de type T, la prolifération entraîne plus rapidement des symptômes hématologiques et cliniques, et les atteintes osseuses n'ont probablement pas le temps de devenir symptomatiques. L'AO leucémique est probablement liée à la pression exercée par

l'infiltration médullaire sur le périoste ou à des lésions de celui-ci (2); de plus, la stimulation des ostéoclastes, médiée par des cytokines, conduit à l'affaiblissement de la matrice osseuse favorisant fractures ou tassements vertébraux (8).

Le squelette en croissance est fragilisé par la toxicité osseuse des traitements anti-leucémiques comme les glucocorticoïdes qui affectent directement les os, modifient l'axe hormonal, altèrent l'absorption du calcium intestinal et l'excrétion rénale de calcium. Il ne semble pas y avoir de différence de toxicité entre la prednisone et la dexaméthasone (8), mais il est bien connu que l'administration prolongée de la dexaméthasone a un impact péjoratif sur le métabolisme osseux. Les glucocorticoïdes sont également incriminés dans la pathogénèse de la NAV (8), en favorisant l'hypertrophie des cellules graisseuses médullaires, générant une augmentation de la pression intra-osseuse, comprimant les vaisseaux sanguins et les sinus dans les zones épiphysaires plus fragiles. Les taux de NAV de notre cohorte (4 %) sont comparables à ceux de la littérature (8, 9, 24). Dans notre étude, seuls les patients symptomatiques avec douleurs persistantes ont été étudiés et donc des infarctus silencieux ont été potentiellement manqués. En plus des corticoïdes, d'autres agents chimiothérapeutiques tels que le méthotrexate et l'asparaginase contribuent aux déficits de minéralisation osseuse en altérant la fonction des ostéoblastes (8). Ces médicaments sont cependant incontournables pour atteindre les chiffres de survie actuels dans ces maladies.

Ni la valeur pronostic des AO au diagnostic, ni celle des complications osseuses survenant pendant le traitement n'ont été clairement déterminées. Une série a cependant montré une survie globale à 5 ans statistiquement meilleure pour les patients avec atteinte de type arthrite juvénile idiopathique au diagnostic de leur LLA (n = 49 AJI/762 LLA)(18). Dès lors, la prévention primaire et secondaire est certainement déterminante pour la réduction de la morbidité. En effet, les atteintes osseuses secondaires, bien que significativement invalidantes (fractures, NAV, immobilisation) sont cependant partiellement ou complètement réversibles grâce à l'administration de suppléments de calcium et de vitamine D, ainsi que l'administration de biphosphonate pour les cas les plus sévères. Malgré cette prise en charge, une partie des patients gardera une ostéopénie dans 13 à 24 % selon la littérature (10), et cette proportion devrait augmenter parallèlement à l'amélioration du taux de survie des LLA (25). Dans notre cohorte, seulement 5 % des patients avaient une ostéopénie résiduelle persistante après la fin des traitements. L'inté-

rêt du suivi précoce et prospectif par DMO, dès le diagnostic, permettrait de mettre en évidence les ostéopénies asymptomatiques et, par une prise en charge précoce, d'en éviter l'aggravation. Néanmoins, chez les jeunes enfants, l'intérêt de la DMO est discuté en raison du manque de valeurs de référence claires dans cette tranche d'âges. De plus, la radiographie standard ne permet de visualiser des modifications que lorsque la perte de la masse osseuse est supérieure à 30 %. Pour la prévention et le suivi des NAV, une étude prospective de patients âgés > 10 ans par IRM ciblée pourrait aider à d'identifier plus tôt les lésions épiphysaires étendues avec haute sensibilité et spécificité, ce qui permettrait une intervention médicale ou chirurgicale précoce. Il est intéressant, cependant, de noter que, malgré la morbidité indiscutable des fractures et tassements vertébraux chez les patients avec LLA, l'incidence des atteintes neurologiques secondaires est très faible (8). L'impact positif de l'exercice physique encouragé pendant les traitements anticancéreux est en cours d'évaluation. Contrairement aux études réalisées chez les adultes, il ne semble pas se dégager davantage de survie chez les enfants. Cependant, l'impact positif sur la minéralisation osseuse et sur la qualité de vie semble être significatif (26-28). Ainsi, un intérêt particulier doit être apporté aux autres soins supportifs tels que l'optimisation de la nutrition, de la mobilisation et du maintien d'une activité physique durant les traitements. Différentes études, sans mettre en évidence d'avantage quant à la survie, plaident pour un gain en qualité de vie. Ces types de prise en charge doivent, dès lors, être intégrés à la prévention primaire ou secondaire des AO associées aux LLA pédiatriques.

CONCLUSION

Le développement squelettique de l'enfant, caractérisé par une accumulation rapide de la masse osseuse, est particulièrement vulnérable aux effets de la LLA et de ses traitements. Des AO, telles que douleur, arthrite, ostéite ou fractures, peuvent être les signes inauguraux d'une LLA et ces AO doivent être systématiquement recherchées. Aux AO initiales s'ajoutent la toxicité osseuse des traitements anti-leucémiques. L'identification précoce des AO (imagerie) et de la déminéralisation sévère asymptomatique (ostéodensitométrie), qu'elles soient initiales ou secondaires au traitement de LLA, permet une prise en charge précoce, un meilleur suivi, l'évitement des aggravations et une résolution après la fin des traitements dans la majorité des

cas. L'évaluation de tous les autres facteurs influençant la santé osseuse (métabolisme phosphocalcique, hormones, nutrition, charge biomécanique) doit faire partie d'une stratégie de prévention primaire (DMO systématique au diagnostic, par exemple) et secondaire (DMO sériées et supplémentation calcique et de vitamine D, programme d'exercice physique, ...) des AO liées aux LLA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Strauch A.— Acute lymphocytic leukemia in early life. *Am J Dis Child*, 1913, **5**, 43-57.
2. Tragiannidis A, Vasileiou E, Papageorgiou M, et al.— Bone involvement at diagnosis as a predictive factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hippokratia*, 2016, **20**, 227-230.
3. Lahloul Z, Lafhel K, Maani J, Hachim A.— Leucémies aiguës de l'enfant : étude de 142 cas. *Archives de pédiatrie*, 2014, **21**, 357.
4. Hafiz MG, Islam A, Siddique R, et al.— Back pain and vertebral compression: an unusual presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mymensingh Med J*, 2010, **19**, 130-136.
5. Santangelo JR, Thomson JD.— Childhood leukemia presenting with back pain and vertebral compression fractures. *Am J Orthop*, 1999, **28**, 257-260.
6. Shahnazi M, Khatami A, Shamsian B, et al.— Bony lesions in pediatric acute leukemia: pictorial essay. *Iran J Radiol*, 2012, **9**, 50-56.
7. Salim H, Ariawati K.— Osteoporosis resulting from acute lymphoblastic leukemia in a 7-year-old boy: a case report. *J Med Case Report*, 2014, **8**, 168.
8. Kunstreich M.— Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2016, **101**, 1295-1305.
9. Mostoufi-Moab S, Halton J.— Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, **12**, 300-312.
10. Niinimäki R, Harila-Saari A., Järtilä A. et al. High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1498-1504.
11. Mattano L, Sather H, Trigg M, et al.— Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 3262-3272.
12. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al.— Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum*, 2000, **29**, 348-359.
13. Forgie SE, Robinson JL.— Pediatric malignancies presenting as a possible infectious disease. *BMC Infect Dis*, 2007, **7**, 44.
14. Zombori L, Kovacs G, Csoka et al.— Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma—a ten-year retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013, **11**, 20.
15. Högl W, Wehl G, Van Staa T, et al.— Incidence of skeletal complications during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of fracture risk with the general practice research database. *Ped Blood Cancer*, 2007, **48**, 21-27.
16. Brix N, Rosthøj S, Herlin T, et al.— Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child*, 2015, **100**, 821-825.
17. Chell J, Fernandes JA, Bell MJ.— The orthopaedic presentation of acute leukaemia in childhood. *Ann R Coll Surg Engl*, 2001, **83**, 186-189.
18. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, et al.— Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol*, 2010, **89**, 249-254.
19. Halton J, Gaboury I, Grant R, et al.— Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Research Program. *J Bone Miner Res*, 2009, **24**, 1326-1334.
20. Hoyoux C, Lombet J, Nicolescu CR.— Malignancy-induced hypercalcemia - Diagnostic challenges. *Front Pediatr*, 2017, **5**, 233.
21. Hibi S, Funaki H, Ochiai-Kanai R, et al.— Hypercalcemia in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*, 1997, **66**, 353-357.
22. Reynolds BC, Cheetham TD.— Bones, stones, moans and groans: hypercalcemia revisited. *Arch Dis Child Educ Prat Ed*, 2015, **100**, 44-51.
23. Inaba H, Cao X, Han AQ, et al.— Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2018, **124**, 1025-1035.
24. Beguin A, Bertrand Y, Ourcival S, et al.— Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale au cours du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Archives françaises de pédiatrie*, 1999, **6**, 971-974.
25. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH.— Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist*, 2001, **6**, 278-285.
26. Braam KI, van der Torre P, Takken T, et al.— Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2016, **3**, CD008796.
27. Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, et al.— A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, **53**, 64-71.
28. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, et al.— Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments. *Oncotarget*, 2018, **9**, 17199-17209.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Hoyoux, Service de Pédiatrie, CHU de Liège, Belgique.
Email : claire.hoyoux@chrcitadelle.be