

Ministère des Enseignements Secondaire,  
Supérieur et de la Recherche Scientifique

République du Mali  
**Un Peuple-Un but-Une Foi**



**UNIVERSITE DE BAMAKO**

**Faculté de Médecine, de Pharmacie et D'Odontostomatologie**

**Année Universitaire : 2007-2008**

**Thèse N° :.....**

**TITRE**

**LA CLASSIFICATION DE TURA DANS LA LEUCEMIE  
MYELOIDE CHRONIQUE : IMPACT PRONOSTIQUE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 28/04/2008

Devant la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

**Par M. EDJEME Gnagneli Lath William**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

**JURY:**

**PRESIDENT: Pr. Elimane MARIKO**

**MEMBRES: Dr. BABY Mounirou**

**DIRECTEUR DE THESE : Pr. KOFFI Gustave**

**CO-DIRECTEUR DE THESE : Pr. Amadou DIALLO**

# DEDICACES

## **AU DIEU tout PUISSANT**

SEIGNEUR entre tes mains j'abandonne ce travail qui est le fruit de ta grâce. Que ton ESPRIT SAINT me guide continuellement afin que mes prochains puissent bénéficier de toutes les grâces que tu m'accordes.

Tu as dit : "tu aimeras ton prochain comme toi même" Bible MATHIEU 22 :39.

"Invoque-moi et je te répondrai ; je t'annoncerai de grandes choses, que tu ne connais pas"

Bible JEREMIE 33 :3

Je t'ai invoqué lors de ma détresse et tu m'as montré que tu es DIEU le tout puissant

Comment ne pas t'adorer et te louer !!!

De ta grâce SEIGNEUR je suis MEDECIN honneur et gloire te sois rendu ici bas sur la terre et en haut dans le Ciel.

Je remets entre tes mains ma carrière et ma vie accorde moi la sagesse la connaissance et l'intelligence afin que ton peuple bénéficie de tes bienfaits à travers moi.

Amen.

## **A mon Père : FEU EDJEME GNAGNELI JACQUES :**

Je pleure encore ton absence. Voici, le jour tant attendu est arrivé mais toi seul manque au rendez-vous. Tu t'es battu pour que tes enfants soient ta fierté. J'aurais aimé que tu sois là pour apprécier et jouir de tes efforts mais hélas ! Je ne te donnerai aucun soin mais sois en fier dans ton repos éternel car je serai utile aux autres grâce à tes efforts consentis.

Merci papa pour tout, que la terre te soit légère.

## ***A ma Mère AMARI AGNIME JEANNE :***

Tu es pour moi une grâce de DIEU, tu m'as soutenue et consolée, tu as toujours trouvé des arguments pour me défendre et me protéger dans mes difficultés, tu as contribué avec papa à faire de moi un Homme utile à la société.

QUE la grâce du SEIGNEUR t'accompagne à chaque instant de ta vie.

Merci pour tout.

## ***A mon EPOUSE DOCTEUR EDJEME ESPERANCE YONKE MBIANDA***

Ma côte retrouvée ; ton amour a été l'élixir qui m'a donné vigueur et abnégation sur ce chemin tortueux, ton soutien, tes conseils ont contribué à la réalisation de ce travail. Tu as été présente du début à la fin de mes études de médecine, merci pour ta fidélité et toute la confiance que tu as placée en moi. Que le SEIGNEUR nous exauce dans toutes nos entreprises.

Ce travail est le tien. Je t'aime

## ***A mon Grand Frère EDJEME GNAGNELI AGNERO JOHNSON et FAMILLE***

Depuis la maladie de papa tu t'es battu pour que je puisse terminer mes études. Ce travail est aussi le fruit de tes efforts sois en fier Grand frère.

Que la grâce de DIEU repose sur toi et ta famille.

## ***A mes petites sœurs :***

***EDJEME GNAGNELI : ESSIME FLORENCE ; ADJIBA JEANNE ; WANWE MARIE DANIELLE ; GNAGNE AIKPA FELICITE*** : vous avez contribué à la réalisation de ce travail par votre soutien moral matériel et financier. Grand merci à vous toutes ; ce travail est le votre. Que la grâce de DIEU repose sur vous.

## ***A mes petits frères :***

***AGNIMEL EMMANUEL ; ALPHONSE ; ADEGNAGNE WILSON ; AKPA JEAN BAPTISTE*** : à vous je vous dis à cœur vaillant rien n'est impossible ; continuez de vous battre. Que la grâce et la miséricorde de DIEU soient sur vous.

**A mes neveux et nièces :**

**EDJEME GREGORY ; EDJEME CLARA ; EDJEME LESLIE CATHERINE KOBENAN KARELLE .N'SI QUEURENE :**

Je vous aime tous et toutes

**A tous mes oncles maternels**

**AMARI HENRI ; AMARI LUC ; AMARI BENJAMIN ; AMARI LEON ; AMARI MARTIN ; AMARI BERNABE**  
et familles merci pour vos conseils, votre soutien moral et financier.

**A mes oncles paternels :**

**MBROH DIBY WILLERS ; AGNEROH GUILLAUME ; EDJEME ESSOH HENRY ; EDJEME BARTHELEMY**  
et familles ; merci pour vos conseils.

**A toutes mes tantes maternelles**

**AMARI ROSALIE ; AMARI THERESE ; AMARI BERNADETTE ; AMARI ANGELES ; AMARI GEORGETTE ; AMARI MAREM**

et à toutes celles qui n'ont pas été citées sachez que vous ne valez pas moins ; merci pour votre soutien.

**A toutes mes tantes paternelles**

**EDJEME AYDU ; EDJEME ANNE** et toutes les autres qui n'ont pas été citées grand merci.

**A tous mes cousins :**

**AKPA CALIXTE ; KOUAKOU CLAUDE ; AMARI BENY**

et tous les autres merci pour tout.

**A toutes mes cousines :**

Je ne saurai vous citer toutes mais sachez que je vous porte toutes dans mon cœur, merci pour tout. Que le tout puissant vous guide dans toutes vos entreprises

**A monsieur KALIL DAOU et famille**

Le jour où je suis arrivé chez toi tu m'as adopté comme ton petit frère et tu as agi en conséquence. Je ne saurai quoi te dire pour t'exprimer ma reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour rendre mon séjour agréable et me permettre de finir mes études. Merci grand frère que la grâce et la miséricorde de DIEU soient sur toi et ta famille.

**A mes beaux :**

**M<sub>r</sub> KOBENAN JEAN PAUL ; M<sub>r</sub> ARSENE DOGBA**

merci pour tous vos efforts consentis pour la réussite de ce travail.

**Au Dr YOBOUET K MARSHALL "CHARLIE"**

**Mention spéciale.**

**A Mme ANDREE et famille**

Vous avez facilité mon insertion dans votre famille et créé les conditions pour que je puisse aisément terminer mes études, je vous suis entièrement reconnaissant. Que Dieu vous garde merci pour tout.

# REMERCIEMENTS

*Au Personnel de l'Ambassade de la REPUBLIQUE de COTE D'IVOIRE à BAMAKO,*

Merci pour tout le soutien

*Aux PROFESSEURS de la FMPOS*

Merci pour tout l'encadrement reçu de votre part.

*A tout (es) les ami (es) de la faculté*

Merci pour cette entente, la compréhension et la bonne cordialité qui a régné parmi nous durant toutes ces années d'études.

*A ma belle famille*

Merci pour tout le soutien.

*Au Dr Coulibaly Noel*

Tu as toujours été là pour me guider. Merci pour toute la confiance placée en moi et les conseils reçus de ta part pour la réalisation de ce travail.

*Au Dr Habib Beavogui*

Aujourd'hui je suis ton collègue merci pour tout Grand frère.

*Au Dr TOURE Aboubacar dit BAT*

Merci pour tout ton soutien et ta disponibilité pour rendre ce travail parfait.

*A ADDU Wenceslas Junior*

Malgré nos différences de point de vues tu es toujours resté à mes côtés. Je te suis infiniment reconnaissant.

*Au Dr LOUAN MARCELLIN et famille*

Merci pour toutes les orientations que j'ai reçues de ta part.

*Aux Drs Tatiana Eroume, Tchely Oyali et Sandrine youga*

Plus qu'une famille, vous avez été .Merci pour tout.

*A tous mes prédécesseurs MEDECINS et PHARMACIENS*

Dr Kouakou ; Dr Anastase ; Dr Yassi ; Dr Achille ; Dr Assa ; Dr Hiro ; Dr Amehoum ; Dr Fatoumata ; Dr Aboli ; Dr Karamoko ; Dr Diaby et frère et tous les autres,

Merci pour votre soutien et vos conseils

*A tous mes compatriotes et promotionnaires étudiants*



Je vous souhaite à tous beaucoup de courage et de persévérance.

*A tous les étudiants et étudiantes des communautés sœurs*

Merci pour la fraternité qui a régné parmi nous durant toutes ces années d'études.

*A monsieur ZOUONI et famille*

Sans vous ce travail ne serait pas effectif. Ce travail est aussi le vôtre.

Je vous suis très reconnaissant.

*A Monsieur Feu TOURE KARAMOKO*

Tu as toujours répondu présent à mes appels, merci pour ta compréhension, ta disponibilité et tous ces bons moments passés ensemble. Que la terre te soit légère.

*A tout le personnel du service de gynéco-obstétrique de l'hôpital du point-g*

Merci pour tout l'encadrement dont j'ai bénéficié de votre part soyez en remercié

*A tout le personnel du service d'hématologie du Chu de Yopougon*

Merci pour l'accueil et tout l'encadrement dont j'ai reçu de votre part

recevez mon infinie gratitude.

*A toutes celles et ceux qui ont partagés mes joies et mes peines*

Merci pour ces moments passés ensemble ; je vous suis entièrement reconnaissant.

# A NOS MAÎTRES ET JUGES

**A notre MAITRE et PRESIDENT du Jury**

**Professeur *Elimane MARIKO***

- **Professeur titulaire de pharmacologie**
- **Pharmacien Colonel**
- **Chargé des cours de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odonto-stomatologie**
- **Ancien Chef de DER des sciences pharmaceutiques à la faculté de Médecine de Pharmacie et d'odonto-stomatologie**
- **Coordonateur de la lutte contre le VIH /SIDA**
- **Chargé de mission au ministère de la défense et des anciens combattants**

**CHER MAITRE**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury de thèse.

Votre simplicité, votre efficacité dans le travail et votre disponibilité permanente constituent pour nous des références.

Nous vous prions de trouver dans ce travail un modeste témoignage de notre respectueux attachement et de notre profonde admiration.

**A notre MAITRE et DIRECTEUR de THESE**

**PROFESSEUR Gustave KOFFI**

**-Maître de Conférence Agrégé en Hématologie Clinique au CHU de Yopougon.**

**-Titulaire d'un DEA de Biologie Humaine Tropicale Option Hématologie**

**-Titulaire d'une Maîtrise d'Immunologie et des Mécanismes**

**Physiopathologiques (Biologie Moléculaire) à L'Université Paul Sabatier Toulouse III**

**-Titulaire d'un Diplôme d'Attestation de Formation Spécialisée Approfondie en Hématologie Clinique à L'Université Paul Sabatier Toulouse III (France)**

**-Membre de la Société de Biologie Clinique de Côte d'Ivoire**

**-Membre du Groupe Ivoirien d'Etude et de Recherche sur les Cytokines (GIERCY)**

**-Membre Fondateur de la Société Ivoirienne d'Immuno-Hématologie**

**-Membre Fondateur de la Société Africaine d'Hématologie (SAFHEMA)**

**-Membre Fondateur du Groupe Africain d'Etude et de Recherche en Immuno-Hématologie et Transfusion sanguine**

**-Membre Titulaire de la Société de Pathologie Exotique (Paris)**

**-Membre de la Société Française d'hématologie**

**-Membre du Club Français du Globule rouge**

**CHER MAITRE**

C'est avec fierté et une joie infinie que nous avons travaillé sous votre direction. Votre rigueur alliée à des qualités humaines incomparables, font de vous un modèle à suivre

Puisses toutes ces qualités nous guider tout au long de notre carrière.

Nous vous témoignons ici notre infinie gratitude pour avoir accepté de diriger et de conduire ce travail jusqu'au bout, malgré vos nombreuses occupations.

**A notre MAITRE et CO-DIRECTEUR**

**PROFESSEUR Amadou DIALLO**

**Vice Recteur de l'Université de Bamako**

**Cher MAITRE**

Notre langage n'est pas assez riche pour vous témoigner toute notre sympathie. Vos qualités, scientifiques, pédagogiques et humaines forcent notre admiration. Vous avez accepté de diriger ce travail malgré vos multiples préoccupations ; ce travail est le votre.

Veillez croire Cher Maitre, en l'expression de notre profonde reconnaissance.

## **A notre MAITRE et JUGE**

### **Dr Baby MOUNIROU**

- **Maitre assistant en hématologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie**
- **Directeur général du centre national de transfusion sanguine**

### **Cher MAITRE**

Nous avons très vite admiré vos qualités humaines, scientifiques et pédagogiques. Permettez-nous de vous remercier pour cet honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre simplicité, votre disponibilité constante et votre dynamisme font de vous un être admiré de tous.

Soyez rassuré de notre profonde gratitude.

# ABREVIATIONS ET SIGLES

<b>ABL</b>	:	Abelson
<b>ADN</b>	:	Acide désoxyribonucléique
<b>A</b>	:	Année
<b>ARA</b>	:	Aracytine
<b>ARNm</b>	:	Acide ribonucléique messenger
<b>BCR</b>	:	Break point Cluster Region
<b>CGL</b>	:	Chronic Granulocyt Leukemia
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalo-universitaire
<b>Cm</b>	:	Centimètre
<b>ddl</b>	:	degré de liberté
<b>dl</b>	:	décilitre
<b>g</b>	:	gramme
<b>GB</b>	:	Globule blanc
<b>G6PD</b>	:	Glucose-6 Phosphate déshydrogénase
<b>GVH</b>	:	Greffon contre l'Hôte
<b>Gy</b>	:	Gray
<b>Hb</b>	:	Hémoglobine
<b>HbF</b>	:	Hémoglobine foétale
<b>VIH</b>	:	Virus Immuno déficience humaine
<b>HLA</b>	:	Human Leucocyt Antigen
<b>HPM</b>	:	Hépatomégalie
<b>HU</b>	:	Hydroxyurée



<b>IDR</b>	:	Intra-dermo-reaction
<b>INF<math>\alpha</math></b>	:	Interferon alpha
<b>ISCG</b>	:	International Study cooperation group
<b>J</b>	:	Jours
<b>Kd</b>	:	Kilo dalton
<b>Kg</b>	:	Kilogramme
<b>l</b>	:	litre
<b>LAL</b>	:	Leucémie aigue Lymphoblastique
<b>LAM</b>	:	Leucémie aigue myéloïde
<b>LDH</b>	:	Lactodeshydrogenase
<b>LMC</b>	:	Leucémie myéloïde chronique
<b>M</b>	:	Mois
<b>Mg</b>	:	milligramme
<b>MGG</b>	:	May Grunwald Giemsa
<b>mm</b>	:	Millimètre
<b>m<sup>2</sup></b>	:	Mètre carré
<b>ml</b>	:	millilitre
<b>NSE</b>	:	Niveau socio économique
<b>PCR</b>	:	Polymerase Chain reaction
<b>PAL</b>	:	Phosphatase alcaline leucocytaire
<b>Ph</b>	:	Chromosome Philadelphie
<b>PH</b>	:	Potentiel hydrogène

<b>PNB</b>	:	Polynucléaire basophile
<b>PNE</b>	:	Polynucléaire éosinophile
<b>PNN</b>	:	Polynucléaire neutrophile
<b>RCG</b>	:	Rémission cytogénétique
<b>RHC</b>	:	Rémission hématologique complète
<b>RHI</b>	:	Rémission hématologique incomplète
<b>SPM</b>	:	Splénomégalie
<b>T</b>	:	translocation
<b>UI</b>	:	Unité Internationale
<b>α</b>	:	alpha
<b>%</b>	:	Pourcentage

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
<b>CHAPITRE I: GENERALITES.....</b>	<b>4</b>
<i>I-1 Historique.....</i>	<i>5</i>
<i>I-2 Epidémiologie.....</i>	<i>5</i>
<i>I-3 Pathogénie.....</i>	<i>7</i>
<i>I-4 Physiopathologie.....</i>	<i>11</i>
<i>I-5 Diagnostic.....</i>	<i>14</i>
<i>I-6 Complications et pronostic.....</i>	<i>25</i>
<i>I-7 Traitement.....</i>	<i>33</i>
<b>CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODE</b>	
<i>II-1 Matériel d'étude.....</i>	<i>46</i>
<i>II-2 Méthode d'étude.....</i>	<i>47</i>
<b>CHAPITRE III: RESULTATS</b>	
<i>III-1 Données descriptives.....</i>	<i>53</i>
<i>III-2 Données analytiques.....</i>	<i>71</i>
<b>CHAPITRE IV: DISCUSSIONS</b>	
<i>IV-1 Données descriptives.....</i>	<i>75</i>
<i>IV-2 Données analytiques.....</i>	<i>84</i>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>86</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>90</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>92</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>99</b>

# INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs caractérisée par une prolifération médullaire monoclonale prédominant sur la lignée granuleuse. [1]

La population cellulaire pathologique en cause, porte une anomalie chromosomique qui est le chromosome Philadelphie t (9/22), qui entraîne la mise en contact d'un site oncogénique (abl) situé sur le chromosome 9 et d'une région particulière du chromosome 22 (bcr) [2].

Cette prolifération est d'origine monoclonale [3]. La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne évoluant en trois phases. A la phase myélocytaire chronique facilement contrôlable par les chimiothérapies classiques (hydroxyurée ou busulfan), succède généralement une phase dite d'accélération précédant plus ou moins rapidement la transformation aigue quasi inéluctable, mortelle en 3 à 6 mois. La survie dans la LMC correspond donc approximativement à la phase chronique : elle peut être particulièrement courte lorsque la maladie est diagnostiquée d'emblée à la phase de transformation aigue, où très longue, plus de 20 ans parfois. La médiane de survie est proche de 3,5 ans en général [4].

Les travaux préliminaires de certains auteurs ont permis, au plan épidémiologique de classer la LMC comme étant la plus fréquente des leucémies après les leucémies aigues [5-6-7].

Pour un malade donné, l'incertitude du pronostic a été longtemps un handicap, d'autant plus que de nombreux paramètres, étudiés isolément, ne donnaient pas de satisfaction [8]. Certains critères ont été retenus pour identifier les patients à haut risque d'acutisation rapide [1] :

Au plan clinique, la splénomégalie constitue le signe constant de la LMC et sa taille est considérée comme facteur pronostic (TURA ; SOKAL).

L'hépatomégalie quant à elle, est inconstante et sa taille est également considérée comme un élément pronostic dans la classification de TURA [8].

Au plan biologique, les plaquettes, les globules blancs et les cellules immatures des trois lignées sont considérés comme facteurs pronostics.

Les stratégies thérapeutiques dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) ont été considérablement améliorées grâce au développement des scores pronostics permettant de faire une prédiction statistique quant à l'évolution de la maladie dès le diagnostic en se fondant sur les critères cliniques et biologiques.

Différents scores pronostics tel que le score de Sokal, le score de Kantarjian, le score de Hasford, le score de Gratwohl, le score de Tura ont été établis ; mais le score de Sokal avec son modèle mathématique complexe reste le score pronostic le plus utilisé. L'ensemble de ces scores permet de proposer aux patients un traitement plus adapté.

Ainsi la présente étude a pour objectif général d'apprécier l'impact pronostic de la classification de Tura dans la prise en charge de la LMC.

Comme objectifs spécifiques il s'agira de :

- Dégager les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des malades atteints de LMC,
- Déterminer les groupes de patients en fonction de la classification de TURA,
- Rechercher l'influence pronostique de la classification de TURA

# I. GENERALITES



## **I-1 Historique**

L'histoire de la LMC est indissociable de celle des leucémies en général. Les deux premières observations d'affection comportant un « sang clair et épaissi » avec splénomégalie et évolution mortelle ont été rapportées en 1827 par Vepeau et 1839 par Barth [9]. Virchow différenciait deux types de leucémies, l'une dite « splénique » avec une grosse rate, des globules blancs de grandes tailles, l'autre dite « lymphatique » avec polyadénomégalie et petits globules blancs [9].

La LMC est la première des maladies du sang parfaitement décrite par Bennet en 1845 à l'occasion d'un cas d'hyperleucocytose avec sang laiteux et grosse rate [10-9].

Après l'introduction des méthodes de colorations cellulaires par Ehrlich dans les années 1831, s'établira lentement une classification cytologique aboutissant au regroupement dans les leucémies « spléniques » de la majorité des leucémies myéloïdes et dans les leucémies « lymphatiques » de la plupart des leucémies lymphoïdes [11].

## **I-2- Epidémiologie**

### **I-2-1-fréquence**

La LMC est une hémopathie rare aux Etats-Unis. Son incidence annuelle est de 1,4 pour 100.000 habitants, entre 1950-1967. Elle vient en 3<sup>e</sup> position après les leucémies aiguës, dont l'incidence annuelle est de 4,6 pour 100.000 habitants et les leucémies lymphoïdes chroniques de 2,4 pour 100.000 habitants. [12]

Son incidence annuelle est voisine des statistiques européennes qui rapportent 1cas pour 100.000 habitants. En Afrique, les travaux rapportés classent la LMC parmi les hémopathies malignes les plus fréquentes ; elle vient en 2<sup>e</sup> position après les leucémies aiguës. [13-14-15-11]

### **I-2-2- L'âge**

La LMC est une maladie de l'adulte jeune entre 20 et 50 ans mais on peut la rencontrer à tout âge y compris aux deux extrêmes de la vie, où elle est cependant plus rare. [16-10]

### **I-2-3- Le sexe**

La LMC atteint les deux sexes ; on note une prédominance masculine avant 30 ans avec un sex-ratio de 2, selon les statistiques Européennes. [16-10-17-12]. Cette prédominance masculine existe aussi bien avant qu'après 30 ans selon la plupart des séries africaines. [18-19-20]

### **I-2-4- Facteurs étiologiques**

La cause de la LMC comme celle des autres leucémies, n'est pas connue, mais divers facteurs étiologiques peuvent favoriser l'apparition de la maladie.

En 1983, une séquence d'acide nucléique présente dans certains virus oncogènes a été mise en évidence au niveau du point de cassure du chromosome 22 au cours de la LMC [16-10-12]. Si la présence de cette séquence est indispensable à l'éclosion du clone cellulaire anormal, elle n'est pas suffisante pour expliquer sa prolifération.

### **I-2-5- L'influence des autres facteurs (viraux ; physiques et chimiques).**

Parmi les facteurs physico-chimiques d'environnement, les radiations ionisantes et le benzène peuvent être retenues comme facteurs favorisants. Le rôle leucémogène des radiations ionisantes a été clairement établi par l'existence au début du siècle, de radio leucémies chez les physiciens et les radiologues, plus récemment par les explosions d'HIROSHIMA et de NAGASAKI.

L'incidence des leucémies augmente à partir de la 3<sup>e</sup> année suivant l'exposition, atteint son maximum entre la 6<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> année, reste élevée après quinze ans.

Les LMC radio-induites ne diffèrent pas des formes apparemment primitives et comportent un chromosome Philadelphie. Il en va de même des LMC chimio-induites par le benzène. La LMC est parmi les syndromes myéloprolifératifs, celui dont le caractère familial est le plus rarement retrouvé. Deux cas sont signalés dans la littérature. Aucune corrélation n'a pu être retenue avec un groupe HLA particulier. [16]

### **I-3- PATHOGENIE**

Elle comporte deux points essentiels :

- L'existence d'une anomalie chromosomique
- L'origine monoclonale de la maladie

#### **I-3-1 L'anomalie chromosomique**

La LMC est régulièrement associée à une anomalie chromosomique : le chromosome Philadelphie ou Ph1 du nom de la ville où il a été décrit pour la première fois en 1960 par NOWEL et HUNGERFORD. Le chromosome Philadelphie a été défini comme étant une délétion intéressant le bras long d'un des deux chromosomes 22 ; en fait, il ne s'agit pas d'une simple délétion mais d'une translocation dite réciproque  $t(9;22)$  cassée respectivement en  $q^{34}$  et  $q^{11}$  selon ROWLEY, le fragment détaché du chromosome 22 étant transféré sur le bras long d'un autre chromosome, le plus souvent le chromosome 9, lui-même amputé d'un segment [21]. Diverses variantes de la translocation classique  $t(9;22)$  ont été ainsi observées.

L'amélioration progressive des méthodes d'études de bandes chromosomiques en 1973 a permis de préciser le niveau habituel des cassures qui siègent à la bande  $q^{11.21}$  pour le chromosome 22 et  $q^{34.1}$  pour

le chromosome 9. Ainsi la translocation s'écrit-elle :  $t(9; 22)(q^{34}; q^{11})$  ou encore  $t(9; 22)(q^{34.1}; q^{11.21})$ . **Fig. 1**

Plus récemment, grâce à la technique d'hybridation in situ avec l'usage de sonde radioactive, il est apparu que cette translocation est réciproque, le fragment distal  $q^{34}$  du chromosome 9 est en effet transféré sur le chromosome 22.

A l'échelon moléculaire on sait, depuis 1984, grâce aux travaux de l'équipe de ROTTERDAM [22-23], que la  $t(9; 22)$  juxtapose l'oncogène C.ABL du chromosome 9 et une région relativement atteinte du chromosome 22, appelée BCR-ABL constituée de la totalité de l'oncogène ABL et d'un fragment de l'oncogène BCR transcrit en un ARNm chimérique plus long que l'ARNm normal [2]. **[fig. 1]**

L'ARNm chimérique est traduit en une protéine hybride, plus grande (210 kd) que la protéine normale (145 kd). Cette protéine hybride possède une activité tyrosine-kinase qui est à l'origine de la pathologie de la LMC. **[11].**

### **I-3-2- L'origine monoclonale de la maladie.**

Le chromosome Philadelphie élément de la translocation  $t(9; 22)$ , est retrouvé au caryotype humain dans plus de 95% des cas. Il est observé dans les mitoses des cellules des lignées granuleuses neutrophiles, et basophiles ; ainsi que, dans celles des autres lignées myéloïdes monoblastiques érythroblastiques, mégacaryocytaires et aussi dans les lymphocytes B [24-25-26-12-27].

La transformation aigue de la LMC peut se faire vers une forme myéloblastique ou lymphoblastique. (60% des leucémies aigues myéloblastique, 30% des leucémies aigues lymphoblastique ; 4% bi phénotypes et 6% indifférenciées).

Chez les femmes de race noire, hétérozygotes pour le gène de la G6PD lié au chromosome sexuel X, les deux types d'enzymes A et B sont

présents dans les cellules normales dans les mêmes proportions. Dans la LMC il existe un seul type d'iso enzyme dans toutes les cellules leucémiques. [12]

Ces données suggèrent que la maladie soit d'origine monoclonale ; la cellule cible transformée étant une cellule souche hématopoïétique encore peu différenciée siégeant très en amont dans le processus phylogénique des lignées sanguines et dotée d'une aptitude plus ou moins conservée à la différenciation myéloïde et lymphoïde B. [24-12]

#### Mécanisme moléculaire de la maladie : signaux intracellulaires.

Bien que les mécanismes moléculaires reliant la protéine p210<sup>bcr-abl</sup> à la leucémie myéloïde chronique ne soient pas encore bien caractérisés, la présence de cette protéine, semble être à l'origine de la transformation par inhibition de l'apoptose par l'activation des voies RAS et PI-3 kinase et modification des propriétés d'adhésion cellulaires. Structurellement, la protéine p210<sup>bcr-abl</sup> contient la plupart des domaines fonctionnels c-ABL, à l'exemple des domaines SH2 et SH3 du domaine tyrosine kinase, du domaine de fixation à l'ADN et du domaine de liaison à l'actine. Le domaine de tétramérisation de BCR est situé à l'extrémité N'-terminale de la protéine de fusion, permet une activation constitutive de la fonction Tyrosine Kinase de c-ABL et la localisation majoritairement cytoplasmique de la protéine p210<sup>bcr-abl</sup>.

L'activité tyrosine kinase de p210<sup>bcr-abl</sup> est corrélée à son activité transformatrice et interfère avec les voies RAS et PI-3 kinase ainsi qu'avec les fonctions des protéines d'adhésion.

Les variants oncogéniques de la protéine ABL comme les formes p210, P190 et P230 de la protéine BCR-ABL, induisent des tumeurs in vivo, la transformation maligne de cellules in vitro et l'indépendance des progénitures hématopoïétiques vis à vis des facteurs de croissance. Ces processus impliquent des voies de signalisation intracellulaires multiples.

### La voie Ras

Les cellules dépendantes de facteurs de croissances transfectées par BCR-ABL ont une élévation anormale du taux de Ras-GTP forme active de Ras. Le mécanisme moléculaire d'activation de la voie Ras par BCR-ABL commence par l'autophosphorylation du résidu tyrosyl 177 de BCR qui fournit un site d'encrage à l'adaptateur Grb2, après liaison à la protéine SOS (Son Of Sevenless), stabilise Ras dans sa forme active. Les voies de signalisation conduisant de Ras au noyau passe par l'activation d'une cascade de phosphorylation mettant en jeu des MAP-kinases. La sérine/thréonine kinase Raf est une des voies possibles. Elle initie la cascade MEK1/MEK2, ERK qui conduit à l'activation de facteurs de transcription. Une des cellules nucléaires principales est la famille des facteurs de transcription Fos et Jun, dont l'expression constitutive suit l'introduction de BCR-ABL dans les lignées cellulaires et est corrélée avec la transformation de ces cellules.

### La voie de la PI-3 kinase

Cette voie est impliquée dans le rôle transformant de la protéine BCR-ABL. BCR-ABL forme des complexes avec la PI-3 kinase, Cbl et les adaptateurs Crk et Crkl. Cbl est phosphorylé sur un résidu tyrosyl par BCR-ABL et peut alors se lier au domaine SH2 de Crkl. (Crkl protéine adaptatrice contenant des domaines SH2 et SH3). Les domaines SH3 des protéines Crk et Crkl lient BCR-ABL. Un des substrats de la PI-3 kinase phosphorylé est la sérine thréonine kinase Akt qui phosphorylé, phosphoryle la protéine Bad. La protéine Bad phosphorylée est alors incapable de lier les protéines anti apoptiques BCLX et est neutralisé par la protéine 14-3-3.

### La voie de Jak STAT

La famille des Jak kinases composée de tyrosine kinase intracellulaire et les protéines STAT (Signal transducer and Activators of Transcription) sont

impliquées directement dans la transduction du signal à partir des membres de la famille des récepteurs aux cytokines. Dans les lignées BCR-ABL positives, les protéines STAT1 et STAT5 sont tyrosines phosphorylées de manière constitutive et leur activité de liaison à l'ADN est maximale. STAT5 présente une activité anti apoptiques en activant la transcription des gènes codants les protéines anti apoptiques BCLX.

La protéine BCR-ABL va inhiber l'apoptose, entraîner une activation mitogénique et une modification de l'adhésion ce qui va conduire à un phénotype malin de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

#### **I-4 - PHYSIOPATHOLOGIE**

Il existe une hyperplasie myéloïde globale avec prolifération cellulaire excessive au niveau du compartiment des granulocytes, cette prolifération étant en rapport avec une anomalie de régulation. Ce phénomène va s'accompagner d'un envahissement du sang et de la rate par des cellules médullaires se traduisant par une métaplasie myéloïde splénique responsable de la splénomégalie. L'envahissement du sang par ces cellules médullaires définit la myélémie.

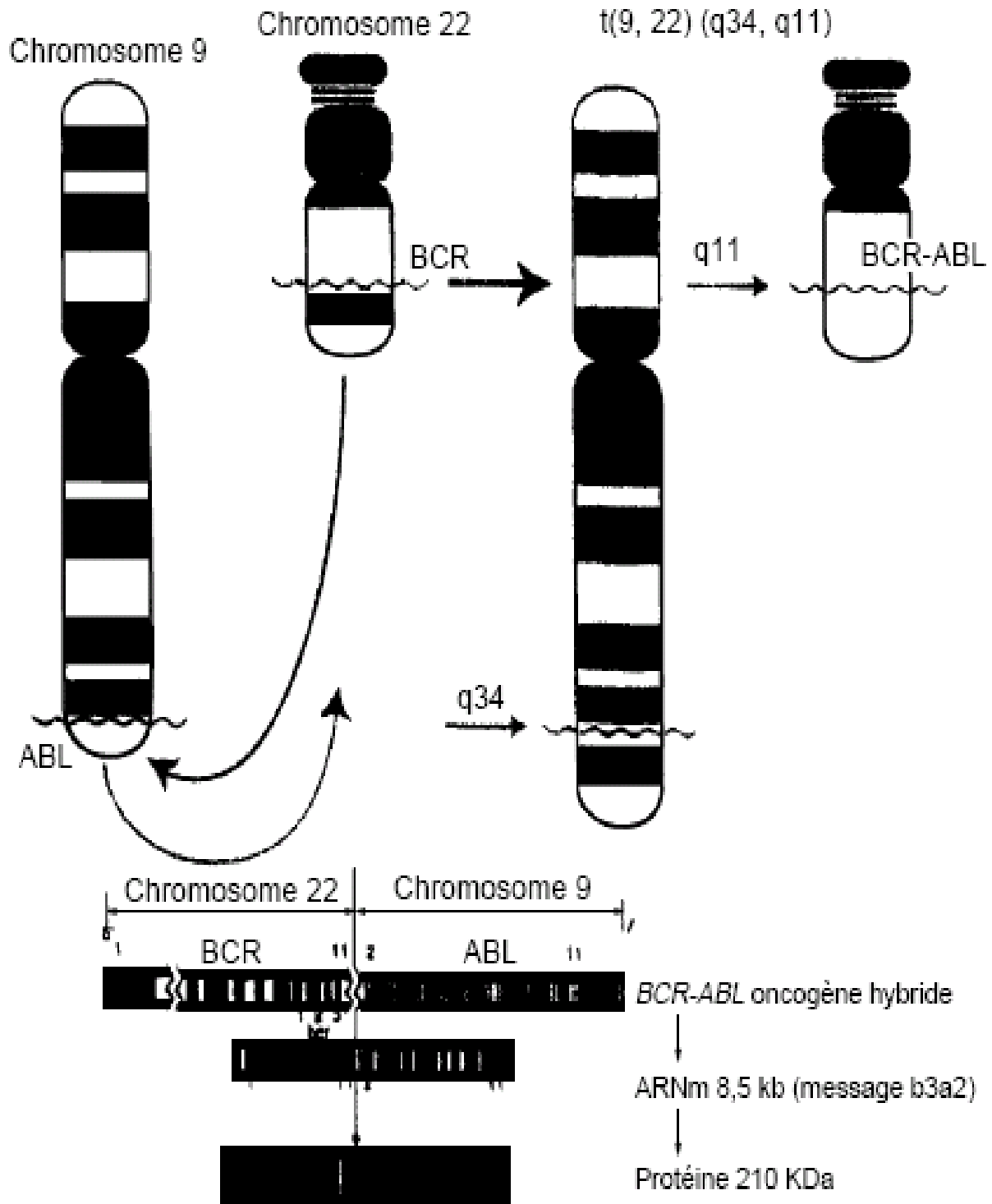
Il existe une hyperviscosité sanguine en rapport avec l'hyperleucocytose mais également avec la thrombocytose pouvant entraîner des accidents thrombotiques. L'existence d'une thrombopathie acquise par anomalie de répartition des glycoprotéines à laquelle s'associe un trouble de la synthèse de la thromboxane A<sub>2</sub> et une réduction des granules denses et alpha, peut entraîner un risque hémorragique malgré l'hyperplaquettose. On note également une anomalie fonctionnelle des polynucléaires neutrophiles : il s'agit d'un trouble de la bactéricidie.

Au plan métabolique on note :

- une hypervitaminémie B12 due à une augmentation de la transcobalamine I

- l'hyper uricémie est habituelle du fait de l'augmentation du « turn over » des acides nucléiques. Elle peut atteindre des taux élevés avec une excrétion urinaire d'acide urique très importante. **[28]**
- une hyperhistaminémie est fréquente, liée à l'augmentation des polynucléaires basophiles et le taux des métabolites de l'histamine excrété dans les urines et pouvant être jusqu'à vingt fois supérieur aux taux normaux. **[28]**
- une augmentation des lysosomes sériques
- une hyperkaliémie est possible, elle est liée à une libération de potassium plaquettaire. **[29]**
- une hypoglycémie est possible du fait de la consommation excessive, in vitro par les granuleux anormalement nombreux. **[28]**
- l'hypercalcémie au cours de la LMC a été décrite, mais reste cependant exceptionnelle. **[30]**





**Figure 1 : Représentation schématique du chromosome Philadelphie et de la position des deux oncogènes ABL et BCR par rapport aux points de cassures.**

## **I-5- DIAGNOSTIC**

### **I-5-1- DIAGNOSTIC POSITIF**

#### **I-5-1-1- Type de description** : LMC en phase chronique

##### **I-5-1-1-1-Clinique**

###### **A-Circonstances de découverte**

Elles sont variables

-soit des signes d'appels de l'hypochondre gauche à type de pesanteur douloureuse ou non, le malade pouvant lui-même percevoir la masse abdominale.

A l'extrême peut être réalisé le « syndrome du petit estomac » lié à la splénomégalie avec nausée, vomissements troubles dyspeptiques.

-Soit une altération modérée de l'état général avec asthénie, amaigrissement, fébricule, sueurs nocturnes.

-parfois, devant une complication : infarctus splénique, manifestations neurologiques, crise de goutte [31], thrombose veineuse, phlébite, [32] manifestation hémorragique au décours d'interventions chirurgicales, priapisme etc.

-Assez souvent la maladie est diagnostiquée suite à un hémogramme systématique (près de 40 % des cas), révélant une hyperleucocytose qui va déclencher toute l'enquête.

## **B- Examen clinique**

### **-Signes généraux**

A la phase chronique ou myélocytaire, l'état général du malade est le plus souvent conservé sans fièvre, ni amaigrissement. L'altération de l'état général est un signe de mauvais pronostic [33]

### **-Signes physiques**

La splénomégalie est le principal signe retrouvé à l'examen physique ; elle est de type variable, parfois très volumineuse. Elle a les caractères de l'organe ; bord antérieur crénelé, à la surface lisse, de consistance ferme, mobile à la respiration et non douloureuse classiquement. Elle est isolée, sans hypertension portale ni adénopathie. Dans certains cas cependant, une hépatomégalie modérée peut s'observer. Une douleur provoquée anecdotique, localisée à la pression du sternum est parfois notée [26]. Parfois l'examen clinique est strictement normal.

## **I-5-1-1-2- Diagnostic biologique**

Le diagnostic positif de la LMC repose sur quatre examens essentiels : L'hémogramme, le myélogramme, la cytogénétique et la cytochimie. Dans les cas typiques, l'hémogramme et la cytogénétique suffisent au diagnostic.

### **► L'HEMOGRAMME**

#### **→ Globules blancs**

- La numération globulaire

Elle a une importance capitale et peut suffire au diagnostic dans certains cas. Elle montre une hyperleucocytose très forte, en moyenne 100.000 à 300.000 GB/mm<sup>3</sup>. Les formes avec moins de 100.000GB/mm<sup>3</sup> sont des formes de début.

- Au frottis sanguin

Les polynucléaires neutrophiles sont diminués en valeur relatives (30 à 40%) du fait de la myélémie, alors qu'ils sont très augmentés en valeurs absolue. Les polynucléaires éosinophiles et polynucléaires basophiles augmentent (de 5 à 10 % pour les PNE et de 2 à 5% pour les PNB). La constatation d'une hyper éosinophilie et /ou d'une hyper basophilie est assez caractéristique de la LMC. Leur importance semble avoir une valeur pronostique car elle permet de constater le passage en phase de transformation aigue. Cette forte hyperleucocytose est associée à une myélémie correspondant au passage dans le sang d'éléments granuleux immatures. C'est une myélémie importante et polymorphe (parce qu'il n'y a pas d'arrêt de maturation des éléments granuleux) dont la formule est la suivante :

- Myéloblastes : 5 à 10 %
- Promyélocytes : 5 à 10%
- Myélocytes : 10 à 25%
- Métamyélocytes 10 à 30 %
- Polynucléaires neutrophiles : 30 à 40 %

→ **Globules rouges**

- La numération globulaire

Elle montre une anémie fréquente, modérée, normochrome, normocytaire, arégénérative. Elle est parfois plus intense ou absente, son intensité est proportionnelle à la leucocytose.

- Au frottis sanguin

Une dystrophie érythrocytaire (anisocytose, polychromatophilie, ponctuation basophile) sans anomalies morphologiques est possible ; ainsi qu'une érythroblastose, mais rare. **[34-17]**

→ **Plaquettes**

▪ La numération

Elle montre une augmentation du taux des plaquettes. Ce taux est tout au plus normal avec des chiffres majeurs allant de 400.000 à 800.000 plaquettes /mm<sup>3</sup>. Il est parfois très élevé au delà de 1.000.000/mm<sup>3</sup> et cela semble avoir une valeur péjorative. [17] La thrombopénie est aussi péjorative en faveur de la transformation aigue.

▪ Au frottis sanguin

Les plaquettes sont de grandes tailles. Ce sont des macro- thrombocytes.

► **LE MYELOGRAMME**

Il affirme l'existence d'une hyperplasie granuleuse considérable (80 à 90%) sans hiatus ni blocage de maturation, avec prédominance d'éléments matures : myélocytes et métamyélocytes. Grâce au décompte des éléments blastiques indifférenciés (myéloblastes et promyélocytes qui représentent moins de 10%), le myélogramme peut revêtir un intérêt pronostic. Les mégacaryocytes sont nombreux Tandis-que les érythroblastes sont relativement diminués (moins de 5 à 10 %).

► **ETUDE CYTOGENETIQUE**

La réalisation du caryotype humain permet d'affirmer le diagnostic de la LMC par la mise en évidence d'une anomalie chromosomique caractéristique appelée chromosome Philadelphie ou Ph1.

Le caryotype est effectué par la technique des bandes, sans stimulation, sur les cellules médullaires. Il peut être effectué sur culture de cellules sanguines à condition qu'il y ait une myélémie. Il montre chez 95% des patients, l'existence d'un chromosome Philadelphie (22q), résultat d'une translocation réciproque entre les portions distales des bras longs des chromosomes 9 et 22. Dans 90% des cas, il s'agit d'une translocation standard t(9 ;22) (q34 ;q11). Chez 5% des patients le Ph est masqué par

une translocation complexe impliquant plusieurs chromosomes (le 22, le 9 et un autre au moins). Enfin dans 5% des cas le caryotype est apparemment normal. [35]

Le Ph1 est retrouvé à toutes les phases évolutives de la maladie y compris à la phase accélérée et à la phase de transformation aigue.

Sa recherche est surtout importante dans les formes inhabituelles de la LMC ou des syndromes myéloprolifératifs afin de les classer, celles comportant un Ph1 étant donc toujours des LMC. D'autres part l'évolution de ce chromosome Ph1 est un bon élément de surveillance de l'efficacité du traitement.

### ► LA CYTOCHIMIE

Elle s'intéresse aux dosages des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) qui sont des enzymes présents dans toutes les cellules de la lignée granuleuse. Elles sont mises en évidence par une coloration spéciale sur frottis. Sur ce frottis on apprécie des cellules contenant l'enzyme. Chez le sujet normal, il varie entre 20-80%.

Dans la LMC, ce score est effondré, inférieur à 5%. Ce taux peut se normaliser au cours de certaines infections intercurrentes, de crise de goutte, en cas de grossesse ou même en phase de transformation aigue de la LMC.

Ce score peut aider dans la surveillance de la LMC, mais n'est pas spécifique de la LMC puisqu'il peut être retrouvé dans d'autres hémopathies comme les myélodysplasies.

### ► AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

Ces examens mettent en évidence des signes biologiques communs aux syndromes myéloprolifératifs :

→ **Etude de l'hémostase.**

Elle n'est pas systématique, elle montrerait fréquemment des anomalies :

- augmentation modérée du nombre des plaquettes avec, allongement du temps de saignement par la méthode d'IVY.
- Perturbation de l'adhésivité et de l'agrégation plaquettaire ainsi que des anomalies de la libération du facteur III.

Ces anomalies de l'hémostase traduisent une véritable thrombopathie acquise en rapport avec l'atteinte mégacaryocytaire. Enfin il existe dans 20 % des cas un abaissement du facteur V dont la cause est mal connue.

→ **Dosage de l'uricémie et de l'uricurie**

L'uricémie et l'uricurie sont augmentées en raison de la lyse spontanée des cellules granuleuses. Cette anomalie métabolique peut être responsable de crise de goutte, de lithiase rénale, et d'une néphropathie goutteuse qui doivent être recherchées de façon systématique dans toute LMC diagnostiquée.

→ **Dosage de la vitamine B12**

Son augmentation est en rapport avec l'hyperleucocytose. (Elle est liée à la synthèse des transcobalamines I, II et III par les granulocytes)

→ **Dosage de l'histaminémie**

Son élévation est en rapport avec l'augmentation des polynucléaires basophiles.

→ **Dosage des lactodeshydrogénases (LDH)**

Son élévation accompagne surtout les formes très hyper leucocytaires.

## **I-5-2 FORMES CLINIQUES**

### **1-5-2-1 Formes hématologiques**

#### **a-Formes à leucocytoses modérées < 50000 GB /mm<sup>3</sup>**

Elles correspondent à des formes de début de la maladie mais parfois, certaines LMC évoluent avec leucocytose modérée.

#### **b-Formes cycliques**

Rares, elles se singularisent par des oscillations tous les deux mois du chiffre des leucocytes et parfois des plaquettes.

#### **c-Formes cytologiques**

- LMC à polynucléaires neutrophiles

Elles se caractérisent par une hyperleucocytose très forte, une absence de myélémie et une augmentation de polynucléaires neutrophiles. Le diagnostic est très difficile et repose essentiellement sur le caryotype.

- LMC à polynucléaires éosinophiles

Elle est caractérisée par une hyperleucocytose avec très forte élévation des polynucléaires éosinophiles.

- LMC à polynucléaires basophiles

Elles sont exceptionnelles. Il existe une hyperleucocytose modérée avec très forte élévation des polynucléaires basophiles.

### **I-5-2-2 Formes selon le terrain**

#### **a-forme de l'enfant**

La LMC est exceptionnelle avant 4 ans et est de très mauvais pronostic. Au delà de 4 ans, elle reste rare ne représentant que 10% [26]. Elle ne



présente pas de particularités évolutives par rapport à celle de l'adulte. Les signes liés à la leucostase sont cependant plus fréquents chez le sujet jeune du fait d'une hyperleucocytose souvent plus importante.

La LMC survient chez le très jeune enfant (avant 3ans), avec un tableau fébrile, une hépato-splénomégalie, des adénopathies, une atteinte cutanée, un syndrome hémorragique. L'hyperleucocytose (20 à 50.10<sup>9</sup>/l) comporte une polynucléose, une myélémie et une monocytose importante. Il existe une anémie et une thrombopénie. Le myélogramme montre un aspect identique à celui des formes de l'adulte. Le lysozyme est augmenté, le caryotype est normal dans 65% des cas. Une monosomie 7 est présente dans 25% des cas, une autre anomalie dans 10% des cas. Il n'y a pas de Ph ni de réarrangement BCR-ABL détectable par PCR. Il existe des modifications des antigènes des groupes érythrocytaires, une élévation de l'hémoglobine F et une hyper gamma globulinémie jamais rencontrée dans la LMC de l'enfant. A noter qu'il existe quelques rares cas de LMC de l'enfant PH+, identique à ceux de l'adulte. Cette forme de l'enfant s'accompagne parfois d'anomalies chromosomiques complexes. [35]

### **b-Forme du sujet âgé**

Après 75 ans la maladie devient exceptionnelle ; elle est sans particularité clinico-biologique. Elle évoluerait plus rapidement. [28]

### **c-Forme de la femme enceinte**

La LMC peut survenir chez une femme enceinte. Qu'il s'agisse d'une grossesse survenant chez une malade connue, le problème thérapeutique posé par chaque cas, dépend des circonstances et doit être résolu en fonction des risques du traitement sur le fœtus.

La maladie ne paraît pas être aggravée par la grossesse, de même qu'elle est à priori sans conséquence pour l'enfant. [28]

### **d-Formes familiales**

Il n'existe pas d'observation de transmission maternelle de la maladie, mais quelques observations familiales ont été rapportées. [25]

### **I-5-2-3- Formes accélérées ou acutisées d'emblée**

Elles sont d'une gravité toute particulière. Elles se caractérisent par la constatation dès le diagnostic initial de signes cliniques et biologiques d'accélération ou de transformation. [36]

### **I-5-2-4 -formes sans chromosomes Philadelphie**

Elles sont très rares, environ 2% des cas, si on exige des critères de définition rigoureux. Elles se différencient des LMC à Ph1 par l'âge avancé des malades, la leucocytose moindre, souvent associée à une thrombopénie et des PAL moins souvent effondrées. Leur pronostic reste plus mauvais avec une médiane de survie de 12 mois contre 30 à 40 mois.

## **I-5-3-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

### **I-5-3-1 Les réactions leucémoides**

Il s'agit d'hyperleucocytose avec myélémie pouvant simuler une LMC. Ce symptôme est observé dans certaines infections bactériennes graves, au cours de la tuberculose des organes hématopoïétiques, au moment de la régénération médullaire après une phase d'aplasie et parfois au cours des grandes hémolyses ou hémorragies.

Une tumeur néoplasique qu'elle soit ou non métastatique à la moelle peut être responsable d'une grande hyperleucocytose. L'hyperleucocytose est d'ailleurs un signe dit d'évolutivité dans les lymphomes. Mais souvent, l'hyperleucocytose est surtout à polynucléaires neutrophiles et la myélémie proportionnellement plus modérée que dans la LMC. Un syndrome tumoral fait d'adénopathie est souvent associé. En fait l'affection responsable est

au premier plan et le diagnostic facile. Il en va autrement dans les cas nombreux où la leucocytose peu importante paraît isolée, et non rattachable par exemple à un tabagisme chronique. Le score des PAL peut avoir une valeur d'orientation mais c'est surtout le caryotype médullaire qui affirme le diagnostic. [34]

### **I-5-3-2 Autres syndromes myéloprolifératifs**

#### **a-Thrombocytémie essentielle**

La femme est le plus souvent atteinte, les signes cliniques étant dominés par des hémorragies et des thromboses ; des troubles vaso-moteurs ne sont pas rares, [16] La leucocytose est modeste, de même que la myélémie ; par contre l'hyperplaquettose est habituellement supérieure à  $1000000/\text{mm}^3$ . La biopsie de moelle note, une hyperplasie mégacaryocytaire avec des formes dystrophiques. Le score des PAL est normal ou augmenté et il n'y a pas de chromosome Philadelphie.

#### **b- Maladie de Vaquez**

Les manifestations fonctionnelles sont liées aux syndromes d'hyperviscosité. Là aussi, la leucocytose, est légèrement augmentée ( $10000$  à  $12000/\text{mm}^3$ ), l'éosinophilie et la basophilie sont modérées et la myélémie discrète. Le score des PAL est souvent augmenté et l'absence de Ph1 permet d'éliminer une forme polyglobulique de leucémie myéloïde chronique.

#### **c- Splénomégalie myéloïde**

Ce syndrome myéloprolifératif atteint également les deux sexes, et l'âge médian est plus élevé que dans la LMC. Le syndrome clinique majeur est représenté par la splénomégalie, souvent très importante voire monstrueuse. La leucocytose est modeste avec petite myélémie. L'anémie

est fréquente avec surtout une dystrophie et une érythroblastopénie. Les plaquettes sont normales ou diminuées. Le diagnostic est généralement fait avec la biopsie de moelle qui montre au début une hyperplasie reticulinique diffuse, et à un stade plus évolué une ostéomyélosclérose. Le score des PAL est habituellement augmenté et le caryotype, s'il est possible ne trouve pas de Ph1.

### **I-5-3-3 Leucémie myélomyélocytaire chronique**

Elle associe typiquement une splénomégalie et une forte monocytose sanguine avec dystrophie. De nombreuses anomalies dysimmunitaires sont fréquemment retrouvées : gammopathies monoclonales, test de coombs positifs. Des modifications du taux des enzymes érythrocytaires peuvent être détectées, de même qu'une élévation d'HbF ; enfin une hyperuricémie, élévation des LDH et du lysosome sont fréquentes. Chez l'enfant, on peut noter des adénopathies, des infiltrats cutanés, des xanthomes, des infections réactivantes et une thrombopénie. [34]

### **I-5-3-4 Leucémies aiguës primitives**

Elles peuvent être confondues avec une transformation de LMC, surtout lorsque l'étude cytogénétique montre qu'il s'agit d'une leucémie aiguë avec ph1. La biologie moléculaire montre un réarrangement différent de celui habituellement observé dans la LMC ; l'évolution est habituellement différente lorsque la chimiothérapie est efficace : retour en phase chronique avec persistance du Ph1 dans le cas d'une LMC, rémission complète (souvent de brève durée) et disparition du Ph1 dans le cas des leucémies aiguës [16].

## **I-6- COMPLICATIONS ET PRONOSTICS**

### **I-6-1- COMPLICATIONS**

On distingue deux grands types de complications :

- ◆ Les complications évolutives
- ◆ Les complications non évolutives

#### **I-6-1-1 Les complications évolutives**

Le terme évolutif inéluctable de la LMC est la transformation aigue ou blastique précédée le plus souvent d'une phase dite d'accélération.

##### **a-Pendant la phase chronique**

La maladie évolue lentement et la chimiothérapie permet de maintenir une rémission certes complète mais de mauvaise qualité.

Elle normalise le volume de la rate et fait diminuer le nombre de globules blancs. Mais il n'y a pas de disparition du chromosome Ph1. Elle diminue le risque de complications vasculaires, améliorant ainsi la survie des malades qui passent de 24 mois dans les séries historiques non traitées à 4 ans. Néanmoins, des complications infectieuses, hémorragiques ou thrombotiques sont possibles.

##### **b- La phase d'accélération**

Elle survient au terme de trois ans d'évolution en moyenne (mais avec des extrêmes allant de quelques mois à plus de dix ans) et survient deux fois sur trois. Le traitement devient alors moins efficace, tandis que surviennent une altération de l'état général, une fièvre et une thrombopénie, l'hyperleucocytose réapparaît avec élévation des basophiles.

Au myélogramme, les blastes augmentent (sans toutefois atteindre 30 % pour les myéloblastes et les promyélocytes). On est souvent amené à augmenter les doses des médicaments ou en utiliser d'autres, mais ces

mesures sont le plus souvent inefficaces, ne pouvant empêcher la survenue de la crise blastique. [37] L'acutisation peut être définie par la présence de plus de 30% de myéloblastes dans le sang ou dans la moelle.

### **c- La transformation aigue**

Elle peut survenir brutalement dans un tiers des cas. Elle peut se faire selon deux modes : dans deux tiers des cas, il s'agit d'une leucémie aigue myéloblastique (L.A.M), dans le tiers des cas nous aurons une leucémie aigue lymphoblastique (L.A.L). Elle est souvent accompagnée de nouvelles anomalies chromosomiques :

- double chromosomes Ph
- trisomie 8
- iso chromosome 17...

Les traitements quelqu'ils soient, sont peu ou transitoirement efficaces à ce stade, avec une survie moyenne de trois mois. La plupart des malades meurent dans la période de transformation aigue. Quelques uns meurent plus tôt, d'hyperplasie médullaire, notamment au cours d'une prescription trop prolongée de busulfan.

Cette évolution a été heureusement modifiée ces dernières années chez les malades pouvant bénéficier d'une greffe de moelle allo génique [38].

### **1-6-1-2 les complications non évolutives**

A coté des complications évolutives de la LMC, des complications non évolutives peuvent survenir et grever le pronostic.

#### **A-Les complications métaboliques**

- L'hyperuricémie

Elle est liée au catabolisme des acides nucléiques des noyaux des cellules granuleuses qui se lysent spontanément.

♣- Sur le plan clinique, elle se manifeste par :

- Une crise de goutte qui peut être révélatrice de la maladie
- Une lithiase rénale et une néphropathie goutteuse

♣- Sur le plan biologique, elle se traduit par un taux d'acide urique supérieur à 70 mg/l.

♣- Son traitement fera appel :

- aux uricosytiques tels que l'urate oxydase ou (URICOZYME®)
- aux uricofreinateurs tels que l'allopurinol ou (ZYLORIC®).

▪ Le syndrome de lyse

Le syndrome de lyse tumoral regroupe tous les désordres métaboliques secondaires à la lyse cellulaire brutale sous l'effet de la chimiothérapie. Le catabolisme accru des acides nucléiques aboutit à une hyperuricémie avec hyperuraturie.

L'acide urique urinaire en milieu acide précipite au niveau des tubules distaux et des tubules collecteurs avec un risque d'insuffisance rénale aiguë anurique. La libération de phosphates intracellulaire dépasse les capacités rénales d'excrétion et conduit à une hyperphosphorémie. La libération de potassium peut être responsable d'hyperkaliémie.

Le diagnostic repose sur :

– la survenue brutale d'une anurie ou d'une oligoanurie dans les heures qui suivent le début de la chimiothérapie chez un malade présentant des facteurs de risques de syndromes de lyses, leucocytose  $>100.000 /\text{mm}^3$  ; masse abdominale importante ; LDH élevé.

– La survenue d'une insuffisance rénale aiguë au décours de l'introduction d'une chimiothérapie, impose des investigations immédiates : examen clinique, numération globulaire, échographie rénale. Il peut s'accompagner de troubles neurologiques et s'observe aussi en phase d'accélération.

Son traitement comprend un volet préventif et curatif :

Au plan préventif, il s'agit de conduire une bonne réanimation hydro électrolytique

Au plan curatif c'est surtout l'épuration extra-rénale.

- L'hypercalcémie

Son diagnostic repose sur le dosage de la calcémie devant des signes évocateurs tels que l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les polyuries, la somnolence et la confusion mentale.

Le traitement est débuté en urgence lorsque la calcémie dépasse 3millimoles/litre. Le traitement est symptomatique et vise à augmenter l'élimination rénale du calcium par apport d'eau et de sodium et l'administration du furosémide à fortes doses après correction de la déshydratation.

- L'hypoglycémie

Est possible du fait de la consommation excessive, in vitro, par les granuleux anormalement nombreux.

## **B- Les complications hématologiques**

- Les thromboses

Elles seraient liées à l'hyperplaquettose et/ou à la thrombopathie.

L'hyperleucocytose est aussi responsable d'une hyperviscosité entraînant les thromboses. Elles réalisent divers tableaux qu'il faut savoir rechercher cliniquement et confirmer par des examens para cliniques tels que l'échodoppler, le scanner ... Elles réalisent plusieurs tableaux cliniques :

- une thrombose d'une veine périphérique qui peut se compliquer d'une thrombophlébite [32].



- thrombose au niveau de la veine sus hépatique réalisant le syndrome de BUDD-CHIARI.

- thrombose des corps caverneux entraînant un priapisme.

En cas de thrombose constituée l'héparino-thérapie reste le traitement préventif de l'hyperviscosité qui repose sur le traitement spécifique de la LMC.

▪ Les hémorragies

Elles seraient liées :

- à une thrombopathie par trouble de la répartition des glycoprotéines plaquettaires et de la sécrétion du thromboxane A<sub>2</sub>.

- des troubles de l'hémostase primaires avec des déficits acquis en facteurs de willebrand. L'existence d'inhibiteur spécifique a été notée.

- des troubles de la coagulation par déficit isolé en facteur du fait de la présence d'inhibiteur (anticorps anti facteur VIII).

### **C- Les complications rhéologiques**

▪ La leucostase

Elle s'observe dans les formes très hyperleucocytaires de la LMC en phase myélocytaire chronique. Elle peut s'observer aussi au moment de la transformation dans les grandes hyperleucocytoses blastiques.

Sur le plan clinique, elle réalise deux tableaux assez fréquents :

- le poumon hyperleucocytaire qui réalise un tableau d'insuffisance respiratoire grave avec dyspnée, cyanose et à la radiographie, des opacités parenchymateuses à point de départ biliaire souvent confluentes pouvant s'étendre à l'ensemble des deux champs pulmonaires.

- un tableau neurologique avec trouble de la conscience.

Le traitement d'urgence repose sur la leucophérèse.

- Les infarctus et les ruptures de rate

La rupture de rate est rare et se traduit par un abdomen aigu chirurgical type hémopéritoine. L'indication chirurgicale ne se discute pas. Les infarctus se manifestent par des douleurs aiguës ou subaiguës de l'hypochondre gauche. Le traitement repose sur le traitement symptomatique ; dans certains cas, l'irradiation splénique peut être indiquée.

## **I-6-2 FACTEURS PRONOSTIQUES**

### **I-6-2-1 Au moment du diagnostic**

Compte tenu des thérapeutiques nouvelles qui peuvent être proposées, le pronostic de la LMC est devenu un sujet d'actualité. En effet l'évolution était, il y a quelques années, mortelle en 3 à 4 ans du fait de la survenue quasi inéluctable de la transformation aigue terminale. L'indication de variables pronostiques au moment du diagnostic devient nécessaire pour mieux codifier les indications thérapeutiques. [38]

Pendant la phase chronique, la LMC se présente comme une maladie indolente, répondant facilement au traitement. Classiquement, après un délai médian de 3,5 ans, survient inéluctablement une phase blastique, précédée le plus souvent d'une phase accélérée de durée variable, pouvant aller jusqu'à 12 à 18 mois. La phase blastique se termine fatalement par la mort dans un délai de 3 à 6 mois. 25% des malades meurent de complications pendant la phase chronique. [39] Les choses n'ont pas fondamentalement changées avec les nouvelles approches thérapeutiques, mais la survie médiane s'est allongée récemment en raison d'un diagnostic plus précoce, et de nouveaux traitements leucémiques. La survie médiane est actuellement de 60 à 65 mois, les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 50 à 60 % contre 20% auparavant [40]. Plusieurs classifications ont été proposées :

### **I-6-2-1-1 La classification de SOKAL [39]**

<< L'international CGL Prognosis Study Group >> a démontré que l'âge, la taille de la rate, le taux de plaquette et le pourcentage des blastes sanguins influençaient largement le pronostic. Ces paramètres ont été inclus dans une équation, donnant pour chaque malade, un indice de risque relatif  $[\lambda_i(t)\lambda_0(t)]$  qu'on peut encore appeler indice ou score pronostic de gravité :

$$[\lambda_i(t)\lambda_0(t)] = \exp[0.0116(\text{âge}-43.4) + 0.0345(\text{rate}-7.51) + 0.188[(\text{plaquettes}/700)^2 - 0.563] + 0.0887(\text{blastés}-2.10)]$$

Age : en années

Rate : en cm sous le rebord costal

Plaquette : N  $10^9/l$

$\lambda_i(t)$  : risque individuel

$\lambda_0(t)$  : risque du groupe

Ce score a permis de répartir ces malades en 3 groupes. Un groupe de risque faible (risque inférieur à 0,8) avec une médiane de survie de 60 mois ; un groupe de risque élevé (risque supérieur à 1,2) ayant une médiane de survie de 32 mois ; un groupe de risque intermédiaire (0,8 à 1,2) dont la médiane de survie était de 3,5 années [37-39-41-42].

Une seconde étude a concerné les malades âgés de 5 à 45 ans, 45ans étant l'âge représentant l'âge maximal pour l'allogreffe : le sexe et l'hématocrite se sont révélés être des facteurs pronostic supplémentaires.

Pour ce groupe de malades plus jeunes l'équation devient :

$$[\lambda_i(t)\lambda_0(t)] = \exp[0.0255(\text{rate}-8.14) + 0.0324(\text{blastés}-2.22) + 0.1025[(\text{plaquettes}/700)^2 - 0.627] - 0.0173(\text{hématocrite}-34.2) - 0.2682(\text{sexe}-1.40)].$$

(Sexe masculin=1 ; sexe féminin=2). [37]

D'autres classifications ont été utilisées notamment après que l'INFa fut disponible. [43]

### **I-6-2-1-2-Classification de kantarjian [42]**

Les facteurs de mauvais pronostic sont pour kantarjian et al :

- Age  $\geq$  60 ans ;
- la rate débordant de 10 cm ou plus du rebord costal
- les basophiles  $\geq$  7% dans le sang ou  $\geq$ 3% dans la moelle
- les plaquettes  $\geq$  700000/mm<sup>3</sup>
- les signes de la phase accélérée :
  - Basophiles  $\geq$  20% dans le sang
  - Plaquettes  $<$  100000 mm<sup>3</sup>
  - Blastes  $\geq$  15 % dans le sang
  - Blastes + promyélocytes  $>$  30 % dans le sang
  - Evolution cytogénétique clonale

En fonction de ces critères, la répartition s'est fait en 4 groupes de risque :

Tableau I : Classification pronostic.

<b>Groupe de risque</b>	<b>Nombre de facteurs de mauvais pronostic</b>
Groupe1 (faible risque)	0 ou 1
Groupe2 (risque intermédiaire)	2
Groupe3 (risque élevé)	Au moins 3
Groupe 4(très haut risque) début de la phase accélérée	Au moins un caractère d'accélération

### **I-6-2-1-3 La classification de TURA**

- Splénomégalie dépassant de 15 cm le rebord costal
- Hépatomégalie dépassant de 6 cm le rebord costal
- Thrombopénie  $<$  150.10<sup>9</sup> par litre ou  $>$ 500.10<sup>9</sup> plaquettes /litre
- Globules blancs  $>$ 100.10<sup>9</sup>/litre
- Pourcentages de blastes dans le sang périphérique  $>$  1%

•Pourcentage de promyélocytes et de myélocytes dans le sang périphérique > 20%.

Les malades sont classés en trois groupes :

- bon pronostic : présence ou absence d'un seul des critères précités.

-pronostic intermédiaire : Présence de deux ou trois critères

-Mauvais pronostic : Présence de 4 à 6 critères

Les durées de survie sont de respectivement 68 ; 46 et 28 mois dans les trois groupes.

*\*Valeurs des anomalies cytogénétiques et moléculaires pour le pronostic.*

Au moment du diagnostic la perte du chromosome Y, ne semble pas être un facteur de mauvais pronostic. Les autres anomalies additionnelles telles un double Ph, une trisomie du 8, un iso 17 q peuvent apparaître comme facteurs de mauvais pronostic [37]

### **I-6-2-2 Pendant le traitement**

La réponse au traitement est aussi un facteur pronostic important. En effet l'obtention d'une RHC lors de la première évaluation est un facteur de bon pronostic. Le type de protocole utilisé est également un facteur de bon pronostic, notamment par l'interféron alpha et de moins bon pronostic s'il s'agit du busulfan. [24]

## **I-7-TRAITEMENT**

### **I-7-1-Buts**

On s'efforce d'obtenir une rémission hématologique et si possible une éradication complète et durable des cellules à chromosomes Ph1.

L'avènement de la greffe de moelle allogénique a permis la guérison complète de la LMC jusque là constamment mortelle et reste à l'heure

actuelle, la seule mesure thérapeutique susceptible de parvenir à ce résultat. Néanmoins plusieurs moyens sont disponibles.

## **I-7-2-Moyens thérapeutiques**

### **I-7-2-1- La chimiothérapie**

#### **A-Les mono-chimiothérapies**

Les médicaments actifs sont nombreux mais dominés par :

- le Busulfan (MISULBAN<sup>®</sup>) et
- l'hydroxyurée (HYDREA<sup>®</sup>)
- Imatinib (GLIVEC<sup>®</sup>)

#### **\*Busulfan (MISULBAN<sup>®</sup> ; comprimé à 2mg)**

Cet agent alkylant est le plus ancien médicament de référence dans la phase chronique. Il entraîne une dépression médullaire lente et progressive entraînant une normalisation de la leucocytose entre la 12<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine. Le traitement initial nécessite une prise unique quotidienne d'attaque de 0,1 à 0,2 mg/kg /jour per os, celle-ci sera modifiée en fonction de l'état hématologique afin de définir la dose d'entretien (0,2 à 2mg/jour).

Compte tenu de l'action retardée du busulfan, le traitement doit être réduit de moitié lorsque les globules blancs atteignent 30000/mm<sup>3</sup> et interrompu si la leucocytose devient inférieure ou égal à 15000 globules blancs /mm<sup>3</sup>. Celui-ci sera repris dès que le chiffre des globules blancs sera supérieur ou égal à 50000/mm<sup>3</sup>. Le busulfan reste malgré tout un produit difficile à manipuler compte tenu de l'effet retardé. Ces effets secondaires étant :

- l'aplasie médullaire, de mauvais pronostic due à un surdosage mais pouvant apparaître même chez un sujet bien surveillé
- une hyperpigmentation dans les traitements prolongés
- une aménorrhée et une azoospermie

-la fibrose pulmonaire interstitielle

Le busulfan est tératogène et nécessite son association à une contraception efficace.

### **\*L'hydroxyurée (HYDREA<sup>®</sup> capsule à 500mg)**

C'est un agent spécifique de la phase S en inhibant la synthèse d'ADN par réduction de l'activité de la ribonucléotide –réductase. Utilisée à la dose initiale de 30 à 40 mg/kg pendant 15 à 21 jours, l'hydrée (HU) entraîne une dépression médullaire rapide. L'arrêt du médicament est suivi d'une remontée tout aussi rapide de la leucocytose rendant nécessaire un traitement d'entretien dont la dose est déterminée en fonction de la leucocytose.

Les effets secondaires sont limités à l'anorexie avec ou sans état nauséux. On note fréquemment une alopecie de grade I/II, une macrocytose et de façon plus exceptionnelle une dermatose maculo-squameuse ; des mélanonychies en bandes longitudinales ont été décrites avec l'HU [44-45].

Sa rapidité d'action et l'absence d'effets secondaires majeures en ont fait le médicament de première intention dans la phase chronique et ceci d'autant plus que l'hyperleucocytose est supérieure à 100000 globules blancs /mm<sup>3</sup>, de plus contrairement au busulfan, l'HU reste actif en phase acutisée. [44-45]

### **\*Les autres mono-chimiothérapies**

De nombreux antimétabolites ont été essayés en phase chronique mais sont loin de donner des résultats comparables à ceux du busulfan ou de l'hydroxy-urée, qu'il soit administré seul ou en association. Nous pouvons citer :

Les moutardes à l'azote [(caryolysine ; 6-thioganine (lanvis) ; le melphalan ALKELAN<sup>®</sup>) le cyclophosphamide (ENDOXAN<sup>®</sup>) ; la 6-mercaptopurine (PURINETHOL<sup>®</sup>)].

La cytosine arabinoside (ARACYTINE<sup>®</sup>) par voie sous cutanée à petite dose a une action anti-leucémique indiscutable (effet cytogénétique) mais son rôle mérite d'être précisé.

Ces mono-chimiothérapies ne prolongent pas la survie car, pour la plupart, elles n'ont pas d'action sur les cellules Ph+.

## **B- Les poly-chimiothérapies**

Elles associent souvent des alcaloïdes de la pervenche, anthracyclines, cytosine-arabinoside et corticoïdes. Expérimentales dans la phase chronique, elles sont surtout utilisées dans les formes lymphoblastiques.

### **I-7-2-2- La radiothérapie**

L'irradiation externe de la rate à été le premier traitement utilisé avec succès dans la leucémie <<splénique >> en 1312 [44]. Par la suite, elle a été employée jusque dans les années 60-70. Elle donne avec régularité de bons et rapides résultats en tant que traitement initial. La dose totale utile est de l'ordre de 6 à 10 Gy avec un fractionnement de 0,2 à 0,5 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine. L'effet antalgique est presque immédiat sur les grosses rates. La diminution de la leucocytose est rapide, amorcée en quelques jours et la normalisation est acquise en trois à six semaines, la régression de la rate est plus longue, entre 6 et 10 semaines. Cet état de réponse dure 4 à 12 mois mais l'hyperleucocytose réapparaît vers le cinquième mois.

Une nouvelle irradiation donne des résultats de moins bonnes qualités et plus inconstant. Son indication actuelle est limitée, réservée aux formes volumineuses de splénomégalie douloureuse et en cas d'échec des traitements chimiothérapeutiques. [46]



### **I-7-2-3-L'interféron alpha (introna<sup>R</sup> ; roferon<sup>R</sup>)**

Il s'agit d'une glycoprotéine cellulaire avec une activité antivirale et immuno-modulatrice. L'originalité et la supériorité de l'action de l'interféron-alpha (IFN- $\alpha$ ) dans la LMC réside dans leur capacité à induire non seulement une rémission hématologique, mais surtout à obtenir une suppression partielle, voire chez certains patients, une rémission hématologique complète du marqueur de la maladie : le Ph1. Les INF- $\alpha$  sont prescrits à la dose de  $5.10^6$  UI/m<sup>2</sup> /J par voie sous cutanée. La dose est adaptée à la tolérance et à l'efficacité. La réponse est liée à la phase évolutive de la maladie : ainsi la phase chronique précoce donne 60 à 80% de rémission hématologique complète (RHC), les phases chroniques tardives 50 à 60%, en accélération ou transformation aigue 20 à 40%. [47]

La surveillance du traitement est hématologique et cytogénétique [47]. Les effets secondaires de l'IFN-alpha sont principalement :

- Le syndrome pseudo-grippal qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol. Fièvre et asthénie en sont les éléments les plus constants
- Les troubles neurologiques de la vigilance et des troubles psychiques sont parfois notés. Chez les sujets de plus de 60 ans, des troubles du rythme et de la tension artérielle sont fréquents.
- Une alopécie ainsi qu'une hyperpigmentation sont possibles surtout chez les mélanodermes.

### **I-7-2-4-LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE [48]**

L'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion Bcr-Abl étant essentielle à la transformation, de nombreux travaux ont porté sur la mise au point de molécules à activité anti tyrosine kinase.

Le STI 571 est un inhibiteur des protéines tyrosines kinases associées à bcr-abl. Dans les études précliniques, cette molécule s'est avérée capable d'inhiber in vitro toutes les kinases abl comprenant les protéines p120, p190, v-Abl et c-Abl.

#### **I-7-2-4-a- Imatinib mésylate (Glivec<sup>R</sup>, STI 571<sup>R</sup> ; gélule à 100mg)**

L'Imatinib mésylate est le premier médicament anticancéreux de sa catégorie : il fait partie des anti-tyrosines kinases. Il est utilisé spécifiquement dans le traitement de certaines leucémies myéloïdes chroniques. Ce médicament empêche l'action d'une enzyme (la tyrosine kinase), qui contrôle le développement et la mort des cellules cancéreuses de la LMC qui sont Ph1 positifs (95% des LMC). Il est dérivé de la 2-phenolaminopyrine qui inhibe fortement l'activité tyrosine kinase de certaines protéines. L'Imatinib a démontré son efficacité dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) réfractaires à l'interféron ; il devient le traitement de première ligne de la LMC [49]. Il est administré en per os à la dose de 400 à 600 mg par jour. La surveillance est hématologique et cytogénétique. Dans les phases chroniques, on obtient des taux de rémission jusqu'à 90% avec disparition de l'anomalie cytogénétique (chromosome Philadelphie) dans près de 40% des cas ; mais moins efficace à la phase d'acutisation [49]. Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- \_ La neutropénie, la thrombopénie, l'anémie
- \_ Les rétentions hydriques et l'œdème
- \_ Nausées, vomissements
- \_ Diarrhées
- \_ Myalgie ,crampes musculaires
- \_ Rash

#### **I-7-4-2-b- Les nouvelles générations de tyrosine kinases [50]**

##### **Dasatinib SPRYCEL<sup>®</sup> :**

Le Dasatinib présente un risque élevé d'épanchement pleural et péricardique et de ce fait ne devrait être considéré que comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne pour les patients chez lesquels on a détecté un épanchement pleural et un épanchement péricardique.

### **Nilotinib TASIGNA® :**

Le Nilotinib ne doit pas être administré à des patients avec un antécédent de pancréatite. Son administration est fortement influencée par l'alimentation.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de 2<sup>ème</sup> génération doivent être administrés en vue d'obtenir une réponse et de préparer le patient à une transplantation.

### **I-7-2-5-La greffe de moelle osseuse**

#### **A-la greffe de moelle allogénique**

C'est lors de la transformation blastique que la greffe de la moelle allogénique a été proposée. La survie était extrêmement médiocre sauf chez une minorité de patients qui ont survécu suffisamment longtemps pour être considérés comme guéris. La greffe a été ensuite proposée en phase chronique où elle donne actuellement un taux de 60 à 70 % de guérison. [51] Ce résultat est le meilleur des greffes en onco hématologie. Il est d'autant plus spectaculaire que cette méthode permet pour la première fois des guérisons dans une maladie jusque là constamment mortelle. La possibilité d'une greffe permet en effet d'éradiquer le clone leucémique chez la majorité des patients par un traitement intensif associant une chimiothérapie à haute dose et une irradiation corporelle totale. Les complications sont cependant encore fréquentes particulièrement les pneumonies interstitielles, mais aussi les infections opportunistes et la réaction des greffons contre l'hôte. (GVH)

#### **B-la greffe de la moelle autologue**

Avec une moelle prélevée en phase chronique, elle fait l'objet de quelques essais prospectifs mais se heurte à la persistance du chromosome Ph1 dans le greffon. [52]

### **I-7-2-6 Autres moyens thérapeutiques**

#### **A-la splénectomie**

Elle reste limitée dans ces indications aux cas avec grosse rate douloureuse et entraînant une gêne fonctionnelle majeure. La place de la splénectomie avant l'allogreffe de moelle semble également limitée aux splénomégalies majeures. En dehors de cette indication, la splénectomie n'augmente pas la survie des patients allogreffés : une meilleure reconstitution hématologique est compensée par une augmentation de l'incidence de la GVH ; le risque de rechute est identique. [52]

#### **B-la leucophérèse**

Elle est aisément réalisée aujourd'hui grâce au séparateur de cellules à flux continu, elle permet de retirer une quantité importante de leucocytes du sang périphérique. Dans des cas exceptionnels, des leucophérèses itératives ont permis de contrôler l'hyperleucocytose dans les premiers mois de grossesse, pendant lesquels la chimiothérapie aurait fait courir un risque fœtal inacceptable. [27] elle a actuellement deux indications principales :

-au diagnostic en cas d'hyperleucocytose majeure supérieure à  $100000\text{GB}/\text{mm}^3$  et symptomatique (poumon hyper leucocytaire) avec leucostase dans les capillaires pulmonaires, responsables d'une défaillance cardio-respiratoire ; troubles neurologiques, priapisme.

-recueil de cellules souches périphériques en vue d'autogreffe.

### **I-7-2-7 Traitement adjuvant**

Il comporte avant tout l'administration systématique d'inhibiteur de la xanthine-oxydase freinant la formation d'acide urique. Le traitement cytolytique risque en effet d'aggraver l'hyperuricémie fréquente avant tout traitement. Une diurèse alcaline forcée est associée à la prise du médicament. Si l'on souhaite une action rapide et transitoire, l'urate

oxydase (URICOZYME<sup>®</sup>) est alors indiqué, le relais étant pris après l'allopurinol.

### **I-7-3 CONDUITE THERAPEUTIQUE [53]**

Les scores pronostics permettent de faire une prédiction statistique quant à l'évolution de la maladie dès le diagnostic en se basant sur des critères biologiques et cliniques essentiellement le nombre de plaquettes, le pourcentage de blastes dans le sang, le pourcentage d'éosinophile et la taille de la rate. Les 2 scores les plus utilisés sont Sokal et Hasford. Pour les patients chez qui la greffe de moelle osseuse est envisageable, le score de Gratwohl est utile pour l'appréciation.

La réponse au traitement est mesurée en dehors de la réponse hématologique, (disparition des anomalies cliniques et biologiques) par une réponse cytogénétique médullaire qui peut être :

- complète (0% des cellules ph+)
- partielle (< 35% de cellules ph+)
- mineure (35-45% des cellules ph+)
- absente (100% des cellules ph+).

Le traitement par Imatinib est mis en route après un bilan initial qui comprend obligatoirement un myélogramme avec analyse caryotypique permettant la détection et la quantification des mitoses ph+ complète par l'analyse en PCR quantitative du transcrite Bcr-Abl.

La réponse est suivie par des examens cliniques, hématologiques avec pratique d'un myélogramme comprenant un caryotype et une analyse moléculaire tous les 3-6 et 12 mois lors de la première année, puis tous les 6 mois par la suite si une réponse favorable est obtenue. Le retard d'obtention de rémission hématologique, cytogénétique au delà de 6 mois peut être un facteur de mauvais pronostic faisant craindre la survenue d'une résistance à l'Imatinib.

Le but devant être à partir du 6<sup>ème</sup> mois de traitement, l'obtention d'une réponse cytogénétique complète et d'une réponse moléculaire qui est mesurée par la négativation du rapport  $p210^{Bcr-Abl/abl}$  avec une réduction de cette valeur de 3 log par rapport aux valeurs initiales pour atteindre des valeurs inférieures à  $10^{-4}$  à 12 mois. Une augmentation de ce rapport après obtention d'une rémission cytogénétique complète doit faire craindre le développement d'une résistance surtout une rechute.

Une surveillance régulière réalisée à des moments prédéterminés, est indispensable pour une appréciation exacte des résultats du traitement par Imatinib et pour une prise en charge optimale ; Celui-ci inclut un bilan clinique et biologique à réaliser à 3-6-12-18 et 24 mois après le début du traitement.

Les examens effectués sont : myélogramme, numération formule sanguine, détermination quantitative du transcrite BCR-ABL, une évaluation des fonctions rénales, hépatiques, et des électrolytes. Un bilan formel avec une analyse du sang périphérique, de la moelle osseuse associée à un examen cytogénétique et une détermination quantitative du BCR-ABL est obligatoire à 12-18 et 24 mois après le début du traitement et à tout moment en cas d'évolution de la maladie. Dès l'obtention d'une rémission cytogénétique complète ou d'une réponse moléculaire majeure, le suivi peut se limiter à un hémogramme tous les 3 à 6 mois. L'analyse moléculaire quantitative de BCR-ABL du sang périphérique se fait à intervalle de 3 mois même en cas de rémission moléculaire complète. Avant chaque changement de traitement un myélogramme doit être effectué.

#### *Réponse au traitement à l'Imatinib*

L'évaluation est effectuée au diagnostic à 3-6-12-18 mois après le début du traitement.

## AU DIAGNOSTIC

-Signaux d'avertissements : (malade à haut risque selon Hasford)

Délétion du chromosome der (9q+), modification chromosomique supplémentaire dans les cellules ph+.

## APRES 3 MOIS

-Réponse insuffisante : pas de rémission hématologique complète

-Echec du traitement : pas de réponse hématologique

-Signaux d'avertissement : pas de cytogénétique sur moelle en ce moment.

## APRES 6 MOIS

-Réponse insuffisante : pas de rémission cytogénétique partielle ph+>35%

-Echec du traitement : pas de rémission hématologique complète ; pas de réponse cytogénétique ph+ > 95%.

-Signaux d'avertissements : modification chromosomique supplémentaire dans les cellules ph+.

## APRES 12 MOIS

-Réponse insuffisante : pas de rémission cytogénétique complète

-Echec du traitement : pas de rémission cytogénétique partielle  
ph+ >35%

-Signaux d'avertissements : pas de réponse moléculaire majeure (taux BCR-ABL > 0,1%) conformément à l'échelle internationale.

## APRES 18 MOIS

-Réponse insuffisante : pas de réponse moléculaire majeure (taux BCR-ABL >0,1%)

-Echec du traitement : pas de rémission cytogénétique complète

-Signaux d'avertissement : pas applicable.

## LORS DE CHAQUE EXAMEN

-Réponse insuffisante : aberration chromosomique supplémentaire dans la cellule ph+ perte de réponse moléculaire, mutation BCR-ABL avec maintien d'une certaine sensibilité vis-à-vis de l'Imatinib.

-Echec du traitement : perte de la rémission hématologique complète, perte de la réponse cytogénétique complète, mutation avec résistance à l'Imatinib.

-Signaux d'avertissement : augmentation du transcrit BCR-ABL, aberration chromosomique supplémentaire dans les cellules ph +.

Les effets secondaires du traitement à l'Imatinib sont, nombreux mais les plus fréquents sont :

-Nausées et vomissements : dans ce cas on administre des antiémétiques ou soit on modifie le mode d'administration des médicaments, soit on fractionne la dose en 2 ou 3 doses journalières.

-Crampes musculaires : dans ce cas on administre du magnésium ou la quinine.

-Diarrhée : dans ce cas administrer des anti-diarrhéiques et modifier le mode alimentaire.

-Rétention hydro-sodée : diurétiques à faible dose, mesures physiques.

-Eruption cutanée : administrer un traitement local.



# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## **II-1- MATERIEL D'ETUDE**

### **II-1-1- Cadre d'étude**

L'étude a été réalisée dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon à ABIDJAN en COTE D'IVOIRE.

### **II-1-2- Type et durée d'étude**

C'est une étude comportant un volet rétrospectif portant sur les dossiers des malades hospitalisés ou suivi en ambulatoire depuis 1989 et un volet prospectif pour les cas diagnostiqués entre Novembre 2007 et février 2008 soit une période de 19 ans.

### **II-1-3- population étudiée**

Il s'agit de tous les patients atteints de LMC

#### **II-1-3-a-Critères d'inclusions**

Ont été inclus dans cette étude les patients atteints de la LMC, répondant aux critères suivants :

- Etre atteint de LMC documenté par un hémogramme et /ou un myélogramme ou par la cytogénétique,
- Etre en phase chronique de la LMC
- Avoir été suivi dans le service.

#### **II-1-3-b-Critères de non inclusion**

- Les patients ayant un dossier médical incomplet
- Les patients en phase d'accélération ou phase blastique

#### **II-1-3-c-Sélection**

Ces différents critères ont abouti à la sélection de 52 patients sur lesquels a porté notre étude.

## **II-2 -METHODE D'ETUDE**

### **II-2-1- Méthode d'évaluation**

#### **II-2-1-a- Enquête épidémiologique**

Nous avons recherché chez chacun de nos patients :

Les données épidémiologiques (âge, sexe, profession), l'état civil les antécédents médico-chirurgicaux et gynéco-obstétriques, le mode et date de début de la maladie, les premiers signes, le motif de consultation et le délai diagnostic.

#### **II-2-1-b- Enquête clinique**

Le recueil des données cliniques s'est effectué à partir des dossiers des patients pour le volet rétrospectif et un examen somatique minutieux pour le volet prospectif.

L'examen somatique minutieux de chaque patient a permis de rechercher un syndrome tumoral avec :

- Adénopathies ( $\geq 1$  cm)
- Splénomégalie (type selon HACKETT)
- Hépatomégalie

Nous avons apprécié l'état général :

- Amaigrissement ou non.

#### **II-2-1-c- Bilan diagnostique**

- ▶ Hémogramme
- La numération globulaire
  - principes et techniques

Plusieurs techniques tant manuelles qu'automatiques peuvent être employées.

Nous avons utilisé la technique automatique avec un appareil de type COULTER COUNTER "Model s". Le fonctionnement de ce modèle est basé sur le procédé de détection volumétrique des particules par variation d'impédance mise au point par WALLACE COULTER en 1947.

Le modèle dispose de deux cuves distinctes, utilisées respectivement pour le comptage des globules rouges et des globules blancs, dans lesquelles plongent trois tubes à orifices calibrés de 100 unités.

Ces bacs de comptages sont reliés à leur partie supérieure par un système d'aspiration, qui permet de faire passer un courant liquide à travers l'orifice. Deux électrodes (interne et externe) se trouvent de part et d'autre de l'orifice, et permettent d'enregistrer le potentiel électrique. Le passage de la particule globulaire à travers l'orifice, déplace un volume égal d'électrolytes et provoque une variation d'impédance au niveau de l'orifice. Ceci crée une variation d'intensité et de tension directement proportionnelle au volume de la cellule.

Ces modifications donnent également naissance à des impulsions et mesurent le volume de chaque particule globulaire.

#### — Le frottis sanguin

C'est un complément indispensable à la numération sanguine parce qu'il permet une appréciation morphologique des cellules.

- Principe

Il s'agit d'étudier un étalement de sang sur une lame, la morphologie des hématies.

- Technique

  - \*L'étalement

On dispose une petite goutte de sang sur un des bords d'une lame bien propre. A l'aide d'une lamelle inclinée à 45°, on étale le sang sur la lame.

### \*La fixation

Elle constitue la deuxième étape de l'opération. Elle utilise soit une solution d'alcool méthylique, soit une solution de MAY GRUNWALD. Nous avons utilisé la technique mise au point par C SULTAN.

Les lames sont successivement trempées dans deux solutions de MAY GRUNWALD de concentration différentes :

- MAY GRUNWALD pure (pendant 2 minutes)
- MAY GRUNWALD diluée à 50% (pendant 3 minutes).

### \*La coloration

Cette dernière étape utilise une solution colorante : le GIEMSA

Selon la technique de C.SULTAN, les lames sont successivement trempées dans trois solutions de GIEMSA de dilution identique (GIEMSA diluée au 1/10<sup>ème</sup>). On passe ainsi d'une solution de GIEMSA sale à une solution GIEMSA propre.

La durée de trempage dans chacune des trois solutions de GIEMSA est de 5 minutes ce qui fait au total 15 minutes de coloration.

Après coloration, les lames sont trempées dans deux solutions d'eau tamponnées PH=7, respectivement pendant 2 et 3 minutes. Les lames sont égouttées à l'air libre et on attend au moins 5 minutes pour lire les frottis au microscope optique.

### ► Myélogramme

C'est l'étude quantitative et qualitative des cellules hématopoïétiques de la moelle.

#### ◆Matériel

1-trocarts de MALLARME, on distingue :

- des trocarts pour adultes 30/15 ; 20 /15
- des trocarts pour enfants 12/10 ; 10/10

2- lames propres et bien dégraissées

3- seringues de 20 cc bien étanches

#### 4- alcool, compresse, sparadrap

##### ◆ Lieu de ponction

Il existe trois lieux de ponctions :

1-Le sternum : on ponctionne sur la ligne médiane et le plus haut possible, en général au niveau du 1<sup>er</sup> espace intercostal, le plus souvent chez l'adulte.

2- Crête iliaque antéro-supérieure ou crête iliaque postéro-supérieure indiquée chez l'enfant

##### ◆ Technique

-désinfecter le lieu de ponction

-piquer de façon perpendiculaire le malade à l'aide du trocart muni de son mandrin ; visser et tourner.

Pendant la piqûre, il existe deux temps : le 1<sup>er</sup> est la traversée de la peau, le second est la traversée de la corticale et se traduit par un craquement qui doit signer l'arrêt de la traversée.

Le troisième temps consiste à retirer le mandrin et le quatrième temps est celui où on adapte la seringue au trocart, pour aspirer d'un mouvement progressif, ce qui entraîne le mélange de cellules médullaires et du sang.

Lorsque les premières gouttes de sang apparaissent dans la seringue, on arrête l'aspiration à cause du risque de dilution. Puis on retire le tout en bloc.

Le 5<sup>ème</sup> temps, on réalise un frottis séché fixé et coloré de MAY GRUNDWALD GIEMSA comme dans le frottis sanguin.

### **II-2-1-d-bilan du malade**

Ce bilan aura pour but de rechercher d'éventuelles tares pouvant compromettre le traitement. Ce sont :

- ▶ Le bilan de l'hémostase
- ▶ l'IDR à la tuberculine
- ▶ Le groupe sanguin ABO et rhésus

- ▶ L'électrocardiogramme
- ▶ L'électrophorèse de l'hémoglobine
- ▶ La glycémie
- ▶ L'ionogramme sanguin avec la calcémie
- ▶ L'uricémie
- ▶ La sérologie rétrovirale VIH
- ▶ Le bilan infectieux (goutte épaisse hémoculture ...) en cas de

signe d'appel.

### **II-2-1-e-Protocoles thérapeutiques**

Mono chimiothérapie

HYDROXYUREE : dose 50 mg/kg voie orale ou

Imatinib mésylate : dose 400 à 600 mg /jour

Poly chimiothérapie

Hydroxyurée (HYDREA®) +cytosine arabinoside (ARACYTINE®) :30mg en sous cutanée 15 jours dans le mois).

Hydroxyurée (HYDREA®) +Interferon 2a (ROFERON® 3millions d'UI/jour en sous cutané 3jours dans la semaine).

Hydroxyurée (HYDREA®) +cytosine arabinoside (ARACYTINE®) +Interferon  $\alpha$  2a.

\*Critères d'évaluation

La RCG: est l'absence du chromosome Philadelphie à l'examen cytogénétique, elle peut être complète ou partielle même incomplète

La RHC : est la normalisation de la numération formule sanguine et disparition des signes cliniques de la maladie.

La RHI : est la diminution d'au moins 50% de globules blancs avec au moins un taux inférieur à  $20.10^9/l$ ; ou normalisation du taux de globules blancs mais avec une persistance d'une splénomégalie ou d'une myélémie.

L'ECHEC : est une absence d'amélioration du tableau initial.

## **II-2-2- Critères d'analyses du pronostic**

Nous analyserons l'influence de la classification de TURA sur l'évolution (l'événement étant le décès) et la survie afin d'en déterminer la valeur pronostique.

### **La classification de TURA**

- Splénomégalie dépassant de 15 cm le rebord costal
- Hépatomégalie dépassant de 6 cm le rebord costal
- Thrombopénie  $< 150.10^9$  plaquettes/mm<sup>3</sup>
- Globules blancs  $> 100.10^9$ /mm<sup>3</sup>
- Pourcentages de promyélocytes et de myélocytes dans le sang périphérique  $> 20\%$ .
- Pourcentages de blastes dans le sang périphérique  $> 1\%$

Les malades sont classés en trois groupes :

- BON PRONOSTIC : Absence ou présence d'un seul des critères précités.
- PRONOSTIC INTERMEDIAIRE : présence de deux ou trois critères.
- MAUVAIS PRONOSTIC : présence de 4 à 5 critères.

## **II-2-3- Méthode de validation des résultats : le test statistique**

La saisie des données s'est faite sur le logiciel Word pour Windows 2007 version XP et l'analyse sur le logiciel EPI INFO 6.0.

Les tests statistiques que nous avons utilisés pour analyser les facteurs pronostics sont le CHI 2, le test de FISCHER et le test de T STUDENT.

Le calcul de la survie s'est fait selon la méthode de KAPLAN MEIR en tenant compte des différents facteurs pronostics.

La comparaison des courbes de survie a été faite par le test de <Log-Rank> .L'étude de survie a été réalisée à partir de 52 patients retenus sur les critères de l'existence d'une date d'inclusion (date d'entrée) et date de



pointe (date de décès ou des dernières nouvelles) mentionnées en jour-mois-années (jj-mm-aaaa).

Ces patients ont été repartis en deux groupes

VIVANTS : ce sont les patients réellement vivants ou perdus de vue,

DECEDES : ce sont tous les patients décédés.

# III-RESULTATS

### **III-1 Données descriptives**

#### **III-1-1 Données épidémiologiques**

##### **III-1-1-a Répartition des patients selon l'âge**

**Tableau I** : Répartition des patients selon l'âge

<b>Age (ans)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
< 15	1	1,9
16-30	11	21,2
<b>31-45</b>	<b>24</b>	<b>46,2</b>
46-60	9	17,3
> 60	7	13,4
Total	52	100

Age minimum = 5 ans

Moyenne = 41ans

Age maximum = 87 ans

Médiane = 37ans

La tranche d'âge la plus atteinte est 31-45 ans avec un pourcentage de 46,2%.

### III-1-1-b-Répartition des patients en fonction du sexe

Tableau II: Répartition des patients selon le sexe

<b>Sexe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Masculin</b>	<b>33</b>	<b>63,5</b>
Féminin	19	36,5
Total	52	100

On note une prédominance masculine avec 63,5% et un sex-ratio = 1,7.

### III-1-1-c-Répartition des patients en fonction du NSE

Tableau III : Répartition des patients en fonction du NSE

<b>NSE</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Elevé	6	11,5
<b>Moyen</b>	<b>24</b>	<b>46,2</b>
Bas	22	42,3
Total	52	100

46,2% de nos patients sont issus de la couche socio-économique moyenne.

### **III-1-2-Données cliniques**

#### **III-1-2-a-Répartition des patients selon le type de splénomégalie**

Tableau IV : Répartition des patients en fonction du type de splénomégalie.

<b>Type SPM</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
0	2	3,8
I	1	1,9
<b>II</b>	<b>11</b>	<b>21,1</b>
<b>III</b>	<b>14</b>	<b>27</b>
<b>IV</b>	<b>16</b>	<b>30,8</b>
V	8	15,4
Total	52	100

On note une prédominance des types II; III ; et IV de Hackett.

### III-1-2-b- Répartition des patients selon le type d'hépatomégalie

Tableau V : Répartition des patients en fonction du type d'hépatomégalie

---

<b>HPM</b>	<b>Frequences</b>	<b>pourcentages</b>
Oui	11	21,2
<b>Non</b>	<b>41</b>	<b>78,8</b>
Total	52	100

---

21,2% des patients présentaient une hépatomégalie contre 78,8% qui n'en présentaient pas.

### **III-1-3-Données biologiques**

#### **III-1-3-a-Répartition des patients selon le nombre de leucocytes**

Tableau VI : Répartition des patients en fonction de la leucocytose

<b>Nombre de leucocytes/mm<sup>3</sup></b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
≤ 100 000	9	17,3
<b>100 000-200 000</b>	<b>30</b>	<b>57,7</b>
200 000-300 000	4	7,7
≥ 300 000	9	17,3
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

Minimum=34050GB /mm<sup>3</sup>

Maximum = 4283000GB /mm<sup>3</sup>

Moy=278092,7GB/mm<sup>3</sup>

Tous les patients présentaient une hyperleucocytose.

### III-1-3-b-Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Tableau VII : Répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine

<b>Taux d'Hb (g/dl)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>&lt; 10</b>	<b>36</b>	<b>69</b>
10-12	15	29
≥ 12	1	2
Total	52	100

Minimum = 5g /dl

Maximum = 12,7g/dl

Moyenne = 8,77g/dl

La majorité de nos patients avait un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl soit 69%.

L'anémie était présente dans 98% des cas.



### III-1-3-c-Répartition des patients selon le chiffre de plaquettes

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction du chiffre de plaquettes

<b>Plaquettes/mm<sup>3</sup></b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<150.000	3	5,8
<b>150.000 - 450.000</b>	<b>29</b>	<b>55,8</b>
>450.000	20	38,4
Total	52	100

Le chiffre de plaquette varie de 109000 à 2092000

La moyenne = 444186 ,84 plaquettes

La médiane = 334500 plaquettes.

### III-1-3-d-Répartition des patients selon la blastose sanguine

Tableau IX : Répartition des patients en fonction du pourcentage de blaste dans le sang.

<b>Blastose sanguine (%)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
≤ 5	19	36,5
<b>&gt;5</b>	<b>33</b>	<b>63,5</b>
Total	52	100

Minimum = 0

Maximum = 23%

Moyenne = 4,19%

Environ 63,5% des patients présentaient une blastose sanguine supérieure à 5%.

### III-1-3-e-Répartition des patients selon le pourcentage de PNE

Tableau X : Répartition des patients en fonction de la valeur moyenne de PNE

<b>PNE (%)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>&lt; 2</b>	<b>30</b>	<b>57,7</b>
2 - 5	18	34,6
> 5	4	7,7
Total	52	100

Moyenne = 2,3%

Environ 57,7% des patients avaient un taux de PNE inférieur à 2% au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

### III-1-3-f-Répartition des patients selon le pourcentage de PNB

Tableau XI : Répartition en fonction de la valeur moyenne de polynucléaire basophile

<b>PNB (%)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<1	6	11,5
<b>1-5</b>	<b>40</b>	<b>77</b>
>5	6	11,5
Total	52	100

Moyenne = 2,2%

Près de 77% des patients avaient un PNB entre 1% et 5%.

III-1-3-g-Répartition des patients selon le pourcentage de promyélocytes dans le sang.

Tableau XII : Répartition des patients selon le pourcentage de Promyélocytes dans le sang :

<b>Promyélocytes (%)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<2	7	13,5
<b>2-10</b>	<b>36</b>	<b>69,2</b>
>10	9	17,3
Total	52	100

Moyenne = 5,5%

69,2% des patients présentaient un taux de promyélocytes entre 2 et 10%.

### III-1-3-h-Répartition des patients selon la classification de TURA

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la classification

De TURA :

<b>Classification de Tura</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Bon pronostic	2	3,8
<b>Pronostic intermédiaire</b>	<b>34</b>	<b>65,4</b>
Mauvais Pronostic	16	30,8
Total	52	100

65,4% de nos patients avaient un pronostic intermédiaire.

### III-1- 4-Données thérapeutiques

#### III-1-4-a Répartition des patients selon la nature du traitement

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction de la nature du  
Traitement :

Traitement	Fréquence	Pourcentage
Ara +Inf	1	1,9
Busulfan	1	1,9
HU	11	21,2
HU+Ara	8	15,4
HU+ Ara+Inf	2	3,8
HU+Busulfan	1	1,9
HU+Inf	8	15,4
<b>Imatinib</b>	<b>20</b>	<b>38,5</b>
Total	52	100

Le traitement à l'Imatinib est le traitement le plus utilisé dans 38,50% des cas.

### III-1-4-b-Répartition des patients selon la réponse thérapeutique

Tableau XV : Répartition des patients en fonction de la réponse thérapeutique

Réponse thérapeutique	Fréquences	Pourcentage
<b>Rémission hématologique complète</b>	<b>38</b>	<b>73,1</b>
Echec	14	26,9
Total	52	100

73,1% de nos patients avaient une rémission hématologique complète.



### III-1-4-c-Répartition selon le devenir des patients

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de leur devenir :

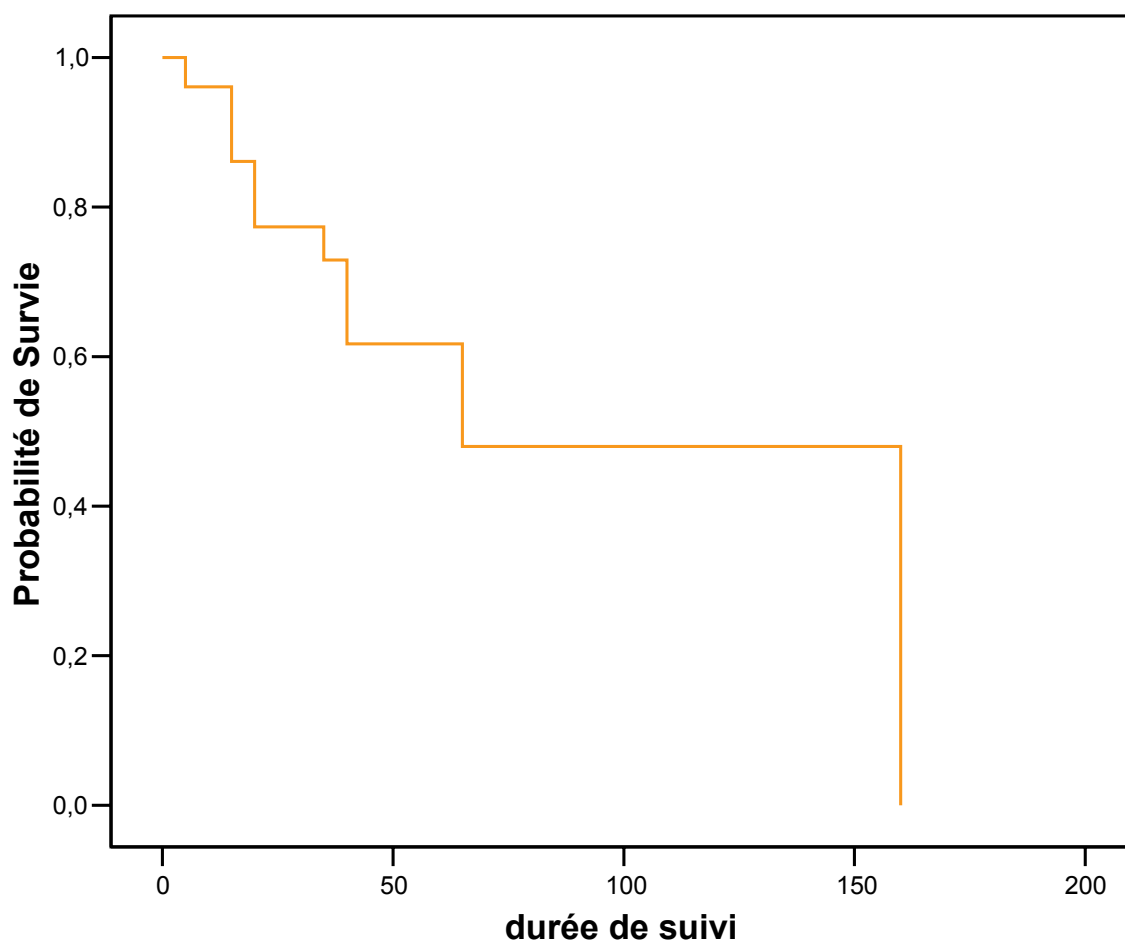
<b>Devenir</b>	<b>Fréquence</b>	<b>pourcentage</b>
<b>Vivant en cure</b>	<b>19</b>	<b>36,5</b>
<b>Perdu de vue</b>	<b>19</b>	<b>36,5</b>
Décédés	14	27
Total	52	100

Dans notre série nous avons :

- 36,5% de patients vivants en cure
- 36,5% de patients perdus de vue
- 27% de patients décédés

## Etude de la survie

### Fonction de survie



**Figure 2: Courbe de survie globale**

#### **Délai de survie**

- Moyenne = 28 mois 3 jours
- Médiane = 64,27 mois
- Minimum = 5 mois
- Maximum = 158 mois

#### **Probabilité de survie**

- 5 mois : 96%
- 25 mois : 77%
- 45 mois : 61%
- 65 mois : 48%
- 85 mois : 48%

## **III-2- Données analytiques**

### **III-2-1-Influence de la classification de TURA sur le pronostic**

#### **III-2-1-a-Influence de TURA sur la réponse thérapeutique**

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction de la réponse thérapeutique

<b>TURA</b>	<b>REPONSE THERAPEUTIQUE</b>		<b>TOTAL</b>
	<b><i>RHC</i></b>	<b><i>ECHEC</i></b>	
Bon pronostic	2	0	2
Pronostic intermédiaire	27	7	34
Mauvais pronostic	9	7	16
Total	38	14	52

La probabilité  $P = 0,155$  le test n'est pas significatif

La classification de TURA n'a pas d'influence sur la réponse thérapeutique.

### III-2-1-b-Influence de TURA sur l'évolution

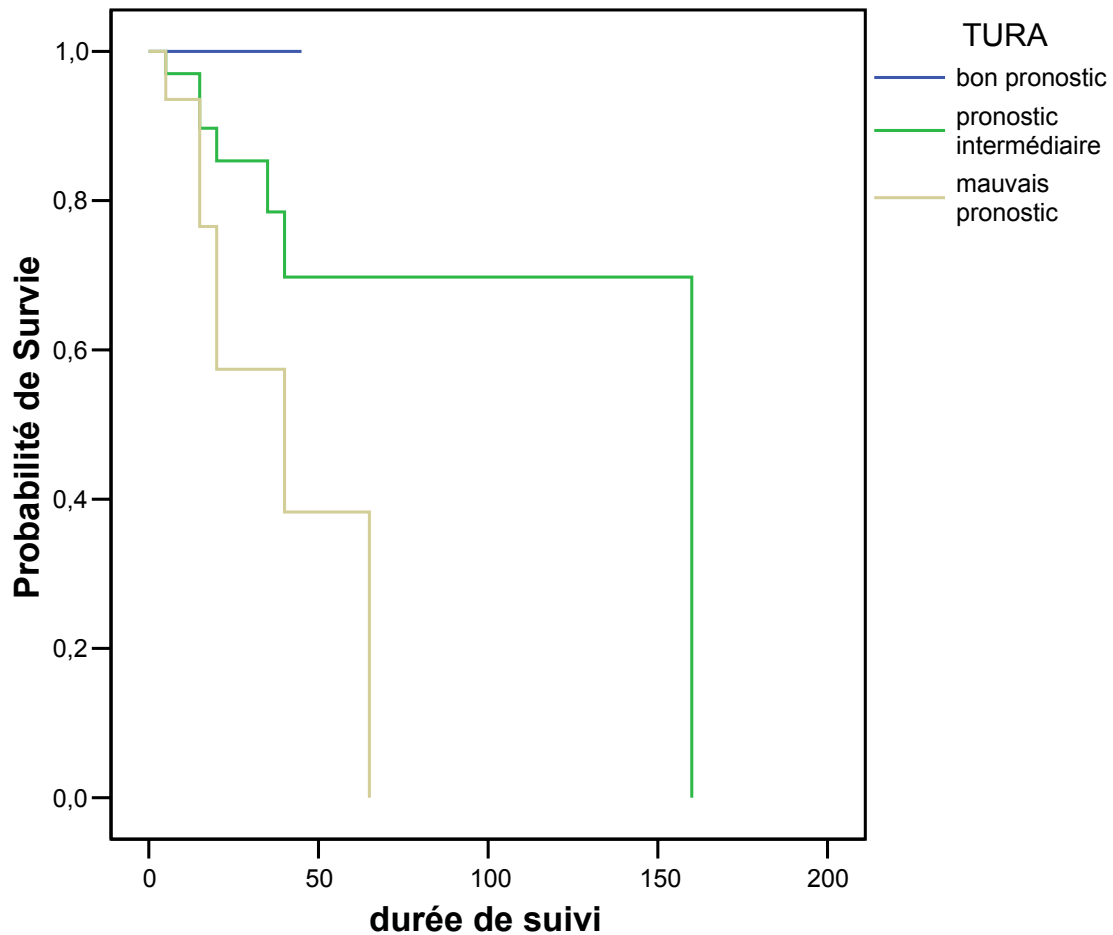
Tableau XVIII : Influence de TURA sur l'évolution des patients

<b>TURA</b>	<b>DEVENIR</b>		<b>TOTAL</b>
	<i>Vivant</i>	<i>Décédé</i>	
Bon pronostic	2	0	2
Pronostic intermédiaire	27	7	34
Mauvais pronostic	9	7	16
Total	38	14	52

La classification de TURA n'a pas d'influence sur le devenir des patients.

La probabilité  $P = 0,122$ .

## Etude de la survie en fonction de TURA



**Log-rank = 5,71      ddl = 2      p=0,057**

**Figure 3 : Courbe de survie en fonction de TURA**

### **Médiane de survie :**

- Bon pronostic = 40+ mois
- Pronostic intermédiaire = 156,42
- Mauvais pronostic = 36,93 mois

# IV-DISCUSSION

## **IV-1-Données descriptives**

### **IV-1-1-Données épidémiologiques**

#### **IV-1-1-a-L'âge**

L'âge moyen de notre population d'étude était de 41 ans avec les extrêmes de 5 à 87 ans. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de l'adulte jeune entre 31ans et 45 ans soit 46,2 % des cas. Notre moyenne d'âge est compatible avec celle rapportée par la plupart des statistiques européennes qui la situent à 41 ans [12-34-26-17,]. PHILIPPE B. [54] trouve une prédominance de la tranche d'âge de 40 à 50 ans. Cette moyenne reste néanmoins supérieure à celle rapportée par certaines séries africaines. En effet BOURAMA K. [46] au Mali rapporte 36,6 ans EHOLIE C. [54], TEA N. et Coll. [11] rapporte une moyenne d'âge respectivement de 35,16 ans et 35 ans.

HESSOU A. [19] au Benin rapportait une moyenne de 32,5ans.

#### **IV-1-1-b- Le sexe**

Nous avons recruté 33 patients de sexe masculin et 19 patients de sexe féminin soit un sexe ratio de 1,7 en faveur du sexe masculin.

DONGHO, T [18] CHU de Yopougon a observé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,4.

N ; TEA DAIGNEKPO [11], T. YAO et Coll. [55] au CHU de Treichville ont observé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,4.

Pour les auteurs européens [26-45-3], il existait une prédominance masculine avant 30 ans et une égalité d'atteinte dans les deux sexes après 30 ans.

BROUSTET ANTOINE [8] a plutôt noté que les hommes et les femmes étaient également touchés par la LMC. La différence observée serait liée à la petite taille de notre échantillon.

#### **IV-1-1-c- Le niveau socio-économique (NSE)**

Nous notons une nette prédominance des patients ayant un niveau socio économique moyen soit 46,2% des cas, puis viennent les patients ayant un niveau socio économique bas avec 42,3%.

Nos résultats sont différents de ceux rapportés par DONGHO T [18] à savoir 59% de NSE moyen ; et ceux rapportés par KOUROUMA N [58] à savoir 56% de NSE bas et 33% de NSE moyen.

Cette prédominance du niveau socio économique moyen pourrait s'expliquer par l'amélioration du niveau de vie de la population.

#### **IV-1-2- Données cliniques**

##### **IV-1-2-a-Répartition selon le type de splénomégalie**

Dans notre série nous notons que la splénomégalie est un signe constant dans 96,2% des cas. Notre observation est comparable à celle rapportée par la plupart des auteurs africains. En effet DONGHO T [18], NALCOUMA [20], BOURAMA [46] et LEBGEDJI [1] ont trouvé respectivement 100% ,100%, 92%, et 100%.

Certains auteurs européens MAIGRE M. [26], TEILLET F et Coll. [28] REIFFERS J [17] ont trouvé une proportion de 95%. Quant a BRIERE J. [12], il a noté dans 90 % des cas, une splénomégalie aisément palpable.

L'analyse de nos résultats nous a permis de noter que la splénomégalie est en général de type 2,3,4, avec une prédominance du type 4 soit 30,8% des cas.

Les types 2 ; 3 ; 4 étant respectivement 21,1% ; 27% ; 30,8%. Le type I est rarement observé 1,9%.

KOUROUMA N. [58] à rapporté dans une étude faite au CHU de Yopougon que 41% des patients ont au moins une splénomégalie de type IV au moment du diagnostic. Malgré que TEA N.et Coll. [10] et SAHYON V [59] aient trouvé respectivement 74% et 78% de cas de splénomégalie,



nous partageons avec TEILLET F [28] l'idée selon laquelle les cas de LMC sans grosse rate sont exceptionnels. Dans ces cas, la pratique d'une échographie retrouve une splénomégalie non perceptible à la palpation. La différence observée d'avec les données européennes serait liée au diagnostic de plus en plus précoce de la LMC.

#### **IV-1-2-b- Répartition selon le type d'hépatomégalie**

Dans notre étude sur 52 patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique, 11 patients présentaient une hépatomégalie soit une prévalence globale de 21,2 % ;

Nos résultats corroborent les données de la littérature. En effet ZIKE Y. dans une étude réalisée au CHU de YOPOUGON signale 20,27% d'hépatomégalie ; LINHARD [14] dans une étude réalisée au Sénégal rapporte une prévalence de 18% .Quant à DONGHO [20], elle signale 16% d'hépatomégalie dans son étude réalisée en Côte d'Ivoire .Nos résultats diffèrent de celui de MAIGRE [26] qui rapporte une prévalence de 50% dans son travail.

Cette différence de résultats pourrait s'expliquer par le fait que l'étude de MAIGRE [26] a concerné toutes les formes évolutives de la leucémie myéloïde chronique (LMC) notamment les formes accélérées et acutisées.

#### **IV-1-3- Données biologiques**

##### **IV-1-3-a- Le nombre de leucocytes**

L'hyperleucocytose a été une anomalie constamment observée chez tous nos malades. Le chiffre des leucocytes oscille entre 34050 GB /mm<sup>3</sup> et 4283900GB/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 278092 ,7 GB/mm<sup>3</sup>.

L'hyperleucocytose était en général comprise entre 100000 GB/mm<sup>3</sup> et 200000 GB/mm<sup>3</sup> soit 57,7%. Cependant 17,3% des patients avaient un taux supérieur ou égal 300000 GB/mm<sup>3</sup>.

Pour les classes inférieures à 100000 et 200000-300000 nous avons noté respectivement 17,30% et 7,7%.

Cette hyperleucocytose a été également rapportée par certains auteurs africains.

KONAN S. [56] au CHU de Yopougon en Côte d'Ivoire, NACOULMA E. [20] au Burkina Faso, ont trouvé respectivement un taux moyen de leucocytes à 243000 GB/mm<sup>3</sup> et 214000 GB/mm<sup>3</sup>.

KONAN S. [56] à propos de 100 cas de leucémie myéloïde chronique (LMC), KOUROUMA N. [58] en Côte d'Ivoire ont également rapporté que la majorité des malades avaient entre 100000 et 200000 GB/mm<sup>3</sup> respectivement dans 45% et 62% des cas.

Nos résultats diffèrent de ceux rapportés par les séries européennes.

En effet, dans une série ancienne de 1000 malades à l'hôpital Saint Louis entre 1955 et 1975 ; GUILHOT et TANZER J. [23] ont noté que 30% de ces malades avaient une leucocytose comprise entre 10000 et 100000 GB/mm<sup>3</sup> ; 50% entre 100000 et 300000 GB/mm<sup>3</sup> et ceux ayant une hyperleucocytose supérieure à 500000 GB/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic n'excédait pas 2%.

D'autres auteurs européens, TEILLET F. et Coll. [57] ont rapporté un taux de 28% de cas d'hyperleucocytose modérée inférieure à 50000 GB/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic. Ces mêmes auteurs n'ont trouvé une hyperleucocytose supérieure à 400000 GB/mm<sup>3</sup> que dans 6% des cas.

L'étude comparative de nos résultats aux données de la littérature européenne, permet de noter que le taux moyen de leucocytes est inférieur à celui observé dans notre série. La proportion des malades ayant une hyperleucocytose inférieure 100000 GB/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic est nettement supérieure à celle observée dans les séries africaines.

Ceci pourrait s'expliquer selon GUILHOT F. [4] par le fait que la maladie est de plus en plus fréquemment diagnostiquée suite à un

hémogramme systématique dans le cas d'un bilan de santé surtout chez les malades exposés.

En Afrique, en général et dans notre série en particulier, les formes de début sont rares et pourraient s'expliquer par le retard de consultation.

L'hyperleucocytose supérieure à  $500000 \text{ GB/mm}^3$  au moment du diagnostic rare en Europe et observée en Afrique s'expliquerait par les mêmes raisons.

Concernant la formule leucocytaire

-Le taux moyen de PNE est de 2,3%

-Le taux moyen de PNB est de 2,2%

Nous avons observé une basophilie sanguine chez 77% de nos patients. C'est donc dire que tous nos patients étaient à un stade chronique de leur maladie.

Concernant les promyélocytes 69,2% des patients avaient un taux entre 2-10% et une blastose sanguine > 5% dans 63,5%.

#### **IV-1-3-b- Le taux d'hémoglobine**

Le taux d'hémoglobine de nos malades varie de 5 g/dl à 12,7 g/dl avec une moyenne de 8,77 g/dl. Dans 69% des cas nous avons un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dl, dans 98% des cas nous avons une anémie modérée.

De nombreux auteurs africains, [58 – 56- 11- 59- 55- 20-46] ont observé une anémie chez 90% des patients.

Cette anémie pourrait s'expliquer par des facteurs de co-morbidité tel le paludisme, soit une insuffisance médullaire ou un retard de consultation.

#### **IV-1-3-c- Le nombre de plaquette**

Le chiffre des plaquettes est compris entre 109000 et 2092000 plaquettes / $\text{mm}^3$  avec une moyenne de 444186,84 plaquettes/ $\text{mm}^3$  et une médiane de 334500 plaquettes / $\text{mm}^3$ .

Nous avons noté une thrombopénie dans 5,8% des cas et une hyperplaquettose dans 38,4% des cas.

La majorité des patients avaient un chiffre de plaquettes normales dans 55,8% des cas.

KONAN S. [56] au CHU de Yopougon à propos de 100 cas de LMC a noté une valeur moyenne de 391000 plaquettes /mm<sup>3</sup>.

Nous partageons avec BROUSTET A. [8] l'idée selon laquelle le nombre de plaquettes est le plus souvent élevé ou normal, exceptionnellement diminué.

#### **IV-1-3-d- La classification de TURA**

L'analyse multi variée a fait ressortir comme facteurs pronostic influençant la survie et le pronostic : la splénomégalie, l'hépatomégalie, la thrombopénie, les globules blancs, les blastes, les promyélocytes et les myélocytes. Ces paramètres ont permis de classer les malades en 3 groupes de risques significativement différents :

- ▶ Bon pronostic
- ▶ Pronostic intermédiaire
- ▶ Mauvais pronostic

La majorité de nos patients soit 65,4% avaient un pronostic intermédiaire ; 30,8% des patients avaient un mauvais pronostic et 3,8% avaient un bon pronostic.

#### **IV-1-4-Les données thérapeutiques**

##### **IV-1-4-a- La nature du traitement**

61,6% de nos patients ont bénéficié de la monochimiothérapie soit l'HU 21,20% ; le Busulfan 1,9% et l'Imatinib 38,5%.

Cette différence observée entre ces produits tient compte de la toxicité médullaire irréversible au Busulfan contrairement à la relative bonne

tolérance de l'HU ce qui fait l'unanimité chez tous nos auteurs [12-8-23-58-7] et à la rapidité d'action avec un taux de rémission jusqu'à 90% de l'Imatinib.

Cependant les 38,4% restants ont bénéficié d'une poly-chimiothérapie, contrairement à de nombreux auteurs africains [21-22-16] où la monochimiothérapie est prédominante.

Comme l'attestent certains auteurs européens, [8-30] la leucémie myéloïde chronique (LMC) est une affection dans laquelle les meilleurs résultats sont obtenus avec des protocoles incluant plusieurs médicaments. Le traitement devant prendre en compte, la réduction de l'hypercellularité et la correction de l'anomalie chromosomique.

Un essai clinique multicentrique randomisé *SPIRIT* est par ailleurs en cours de réalisation pour tester de manière prospective les effets de l'administration de l'interféron ou aracytine en association avec l'Imatinib dès le diagnostic de manière à déterminer un effet bénéfique sur la réponse cytogénétique, moléculaire et la survie.

La monochimiothérapie à l'Imatinib observée pourrait s'expliquer par la rapidité des réponses cytogénétiques et hématologiques obtenues avec l'utilisation des nouvelles molécules des anti-tyrosines kinases tel l'Imatinib.

[60]

#### **IV-1-4-b- La réponse thérapeutique**

La réponse initiale au traitement a permis de noter une rémission hématologique complète (RHC) chez la majorité de nos patients soit 73,1% des cas contre 26,9% d'échec.

L'étude cytogénétique n'a pas été réalisée chez tous nos patients donc nous n'avons pas noté de rémission cytogénétique. Ce taux de rémission hématologique complète atteste de l'efficacité du protocole quand à la prise en charge de la LMC.

L'existence d'une société africaine d'hématologie aide à la standardisation des protocoles de chimiothérapie, ce qui explique la similitude des résultats obtenus par TEA N et Coll. [16] 66%, KOUROUMA N. [55] 66%, qui paraissent meilleurs que ceux de SAHYON V. [32], BOURAMA K. [45], LINHARD J. [14], HESSOU A. [21].

L'évaluation de la première réponse thérapeutique chez les patients européens et américains a donné une rémission hématologique avoisinant les 90%. Ces résultats sont supérieurs à ceux de notre série parce que ces pays disposent d'infrastructures permettant la réalisation des protocoles d'intensification [8-23-3-17-7]

La cherté de la prise en charge de la LMC fait que beaucoup de patients abandonnent les soins en cours du traitement alors que dans les pays développés, le système de sécurité sociale permet à chaque malade de bénéficier d'un traitement adéquat.

#### **IV-1-4-c- Le devenir du patient**

Dans notre série nous avons observé un pourcentage égal de perdu de vue et de vivants en cure soit 36,5% et 27% de décès à la fin de notre étude. Le nombre important de perdu de vue s'expliquerait par le fait qu'après le début du traitement, les manifestations cliniques disparaissent et le malade se croit guéri.

Quant aux décès observés ils seraient liés à l'évolution de la maladie vers la phase de transformation aigue.

#### **IV-1-4-d- La survie globale**

La médiane de survie de nos patients était de 64,27 mois et la survie moyenne de 28 mois 3 jours avec des extrêmes de 5 mois à 158 mois. La médiane de survie dans les séries européennes est proche de 3,5 ans (42 mois) avec un taux de décès de l'ordre de 5-10% la première année, et qui croit progressivement pour atteindre 25% par an à partir de 3 ans (36

mois) .GUILHOT F. [4].Les chances qu'un traitement aboutisse seront d'autant plus grandes que celui-ci aura été appliqué tôt après le début de la maladie et en raison de la nature chronique de l'évolution sur plusieurs années (Pour BROUSTET A. [8] ) «derrière le rideau».

Cette survie serait actuellement sous estimée probablement car la proportion de patients asymptomatiques au diagnostic du fait de la découverte le plus souvent fortuite de la maladie. Chez le noir africain et en particulier dans nos séries, les difficultés financières couplées à la réalité d'une affection chronique et donc «incurable » constituent un problème psychologique surajouté. La différence de survie globale pourrait s'expliquer par notre faible échantillonnage.

## **IV-2- DONNEES ANALYTIQUES**

### **Classification de TURA : Impact sur le pronostic**

Nous avons au cours de cette étude analysé l'impact de la classification de TURA sur le pronostic notamment en ce qui concerne la réponse thérapeutique, le devenir et la survie.

En terme de réponse hématologique, de façon non significative ( $p=0,155$ ), on observe un nombre de réponse hématologique plus élevé pour le pronostic intermédiaire 27 cas contre 2 cas pour le bon pronostic et 9 cas pour le mauvais pronostic.

Dans notre série le pourcentage de décès est bas mais non significatif ( $p=0,122$ ) avec la classification de TURA. Ainsi 7 cas de décès pour le pronostic intermédiaire, 7 cas de décès pour le mauvais pronostic et 0 cas de décès pour le bon pronostic.

En ce qui concerne la survie on note une différence significative en terme de médiane de survie dans les trois groupes : log-rank = 5,71 ; ddl = 2 ;  $p = 0,057$ . Ainsi pour le bon pronostic la médiane de survie = 40 mois +, pour le pronostic intermédiaire la médiane de survie = 156,42 mois et pour le mauvais pronostic la médiane de survie = 36,93 mois.

Ces résultats ne témoignent pas de l'impact de la classification de TURA au cours de la LMC en termes de réponse thérapeutique et du devenir. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'échantillonnage réduit, mais le nombre élevé du pronostic intermédiaire par rapport au bon pronostic est dû au fait que nos malades consultent en cas d'impotence fonctionnelle.

Au niveau de la survie nous avons une réponse significative avec  $p = 0,057$  ddl = 2 ; log Rank = 5,71 dans les trois groupes.

Cette étude peut être reprise avec un échantillonnage plus grand.



# V-C ONCLUSION

Cette étude dont l'objectif général était d'apprécier l'impact pronostic de la classification de TURA dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a été réalisée dans le service d'hématologie du CHU de Yopougon à partir de 52 dossiers colligés sur une période de 19 ans allant de 1989 à février 2008.

Les résultats obtenus sont les suivants :

### ► **Au plan épidémiologique**

La population la plus atteinte par la LMC est celle de l'adulte jeune entre 31 et 45 ans soit 46,2%. Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,7. Ce sont des patients issus de couches socio économique moyen avec 46,2%.

### ► **Au plan clinique**

96,2% de nos patients ont une splénomégalie de type II III IV.

21,2% de nos patients présentaient une hépatomégalie.

### ► **Au plan biologique**

L'hyperleucocytose est constante en général comprise entre 100000 GB/mm<sup>3</sup> et 200000 GB/mm<sup>3</sup> soit 57,7% ou supérieur à 300000 GB/mm<sup>3</sup> soit 17,3%.

Nous avons une anémie avec un taux moyen de 8,77g/dl.

Le nombre de plaquette est normal dans 55,8% des cas. La blastose sanguine est supérieure à 5% dans 63,5%.

La valeur moyenne des PNE est de 2,3%, la basophilie est comprise entre 1% et 5% dans 77% des cas. Les promyélocytes sanguins sont compris entre 2 et 10% dans 69,2%.

### ► **Au plan thérapeutique**

Tendance vers une mono-chimiothérapie au CHU de Yopougon dans 61,6% des cas et dans 38,4% des cas vers une poly-chimiothérapie.

La rémission hématologique complète est obtenue dans 73,1% des cas avec 26,9 d'échec.

Nous avons observé 36,5% de survivants et 36,5% de perdu de vue contre 27% de décédés.

#### -concernant la survie

La médiane de survie de nos patients est de 64,27 mois et la moyenne de 28 mois 3 jours.

La probabilité de survie à 5 mois est de 96% et à 85 mois de 48%.

#### -Impact de la classification de TURA sur le pronostic

##### ● Réponse thérapeutique

En termes de réponse hématologique de façon non significative ( $p=0,155$ ) on a observé un nombre de réponse hématologique plus élevé pour le pronostic intermédiaire 27 cas contre 2 cas pour le bon pronostic et 9 cas pour le mauvais pronostic.

##### ● Devenir

Le nombre de décès est bas mais de façon non significative ( $p=0,122$ ) avec la classification de TURA. Ainsi 7 cas de décès pour le pronostic intermédiaire et 7 cas de décès pour le mauvais pronostic et 0 cas pour le bon pronostic.

●Survie

On note une différence significative en termes de médiane de survie dans les trois groupes. Ainsi pour le bon pronostic, la médiane de survie =40+ tandis que pour le pronostic intermédiaire et le mauvais pronostic elle est respectivement de 156,42 mois et 36,93 mois.

Au total

Ces résultats ne témoignent pas de l'impact pronostic de la classification de TURA au cours de la leucémie myéloïde chronique en termes de réponse thérapeutique et du devenir, mais en terme de survie nous avons observé une réponse significative  $p = 0,057$ .

# VI-RECOMMANDATIONS

### **A L'ATTENTION DE LA POPULATION**

- Faire un bilan périodique de santé comportant obligatoirement un hémogramme.
- Consulter tôt un centre de santé dès l'apparition des premiers signes fonctionnels afin de stadifier la maladie et d'en déduire le pronostic.

### **AUX AUTORITES ADMINISTRATIVES ET POLITIQUES**

- Aider à la création d'un centre de greffe de moelle osseuse
- Permettre l'accessibilité aux antimitotiques par les patients
- Permettre une exonération des taxes de tous les antimitotiques subventionnés par l'état ou autres organismes,
- Relever le plateau technique du service d'hématologie biologique
- Rendre effectif l'assurance maladie universelle
- Mettre en place une politique de protection des travailleurs exposés aux risques leucémogènes.

### **AUX CORPS MEDICAL**

- Faire un examen physique systématique chez tous les patients venant en consultation
- Penser à une hémopathie maligne devant toute splénomégalie
- Expliquer aux patients toutes les caractéristiques de la maladie,
- Adresser les malades devant toute hyperleucocytose en consultation hématologique pour une meilleure prise en charge
- Informers les travailleurs des secteurs des hydrocarbures et des industries chimiques des risques leucémogènes de leur profession.
- Instaurer une relation médecin malade favorisant une bonne compliance.

### **AUX ETUDIANTS EN MEDECINE**

- Bien remplir et bien tenir les dossiers des malades pour faciliter les recherches.

# VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1-LEGBEDJI KOCK ANTOINETTE**

Score de Sokal : Impact Pronostique et applicabilité dans la leucémie myéloïde chronique du noir africain.

Thèse de médecine, Abidjan, 2005 ,109 p 2.

**2-BOLIN RW, ROBINSON W, SUTHERLAND J.**

Busulfan versus, hydroxyurea in long term therapy of chronic myelogenous leukemia cancer 1982, 50, p1683-1686

**3-HELMANN R, HEIMPEL H, HASFORD J.**

The German CML Study group. Randomised comparison of interferon  $\alpha$  with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia blood 1994 ; 84 : p4064-4077

**4-GUILHOT F.**

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique

*Nouv rev hematol* 1993 ; 35 : p151-154

**5-NAJMAN A..., GUIGON LEMOINE F**

Hématopoïèse in Najman

*Ed ellipses*, précis des maladies du sang tome I 1994 ; p 24-29.

**6-NEGRIN R.S.**

MD up to date Jan.2001.

**7-WANDAL B. BUTZLER, NIERLEN**

Bcr-abl positive and negative clonogenic cells patients undergoing long term interferon in CML treatment leukaemia 1994 vol 8 N°5 p776-779.

**8-BROUSTET A.**

La leucémie myéloïde chronique in NAJMAN

*Ed. Ellipse* ; précis des maladies du sang tome II Paris, 1994, p23-41.

**9-CHUMBLEY L.C**

Pseudo-hyperkalemia in acute myelocytic Leukemia.

*J.A.M.A* 1970; 211: p 1007-1009.

**10-MORRIS SW, DANIEL L, AHMED CM, LEIBOWITZP EA.**

Relationship of bcr break point to chronic durant, survival and blast crisis lineage in CML patient presenting in early chronic phase. *Blood* 1990 ; 75 : p 2035.



**11-TEA N, ABISSE, BASSIMBIE D, ANGLOW M, KONE, M**

Leucémie myéloïde chronique en Cote d'Ivoire à propos de 69 observations. *Publ. Med Afr.*, 1993, (125), p 48-50.

**12-BRIERE JEAN HENRY ROCHANT**

Editorial Hématologie N° spécial, 1997, p 3-7.

**13-KONE I.**

Bilan d'activité des hémopathies malignes, expérience du service d'hématologie du CHU de Yopougon [Thèse Med]. UFR des sciences médicales, Abidjan 1990, 143p.

**14-LINHARD J, DIOP B**

Les leucémies chez le noir africain ; A propos de 75 cas. *Rev. Med. Afrique noire*, 1971, 18(4), p351-359.

**15-PAYET M, CAMAIN R, SANKALEN, PENE P**

Les hémopathies chez l'africain à propos de 100 cas. *Bull. Soc. Med. Af. Noire langue française*, 1960,5, 205-219.

**16-BRIERE J.**

La leucémie myéloïde chronique, conf. Med, 1978,1020(32), p 497-498.

**17-REIFFERS J, MONTASTRUC M, BILHOU-NABERA C.**

Leucémie myéloïde chronique : diagnostic, évolution, pronostic et traitement. *Rev. Prat. (Paris)*, 1990,40, (20), p 1879-1885

**18-DONGHO T.**

Epidémiologie, clinique, para clinique et pronostic des LMC au CHU de Yopougon. [Thèse Med], UFR des sciences médicales, Abidjan, 2001,178

**19-HESSOU A.**

Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde chronique de l'adulte au CNHU de Cotonou. A propos de 16 cas. Th. Med., Université du Benin, Cotonou, 1982, N°18,256 p

**20-NACOULMA ERIC WC.**

Les leucémies myéloïdes chroniques au CNH de Ouagadougou. [These Med] BURKINA FASO. 1997, p56.

**21-OURA LANDRY**

Suivi au long court des patients atteints de LMC, en phase myélocytaire et traités par interféron alpha, à-propos de 40 cas au CHU de Yopougon [Thèse Med] UFR des sciences médicales Abidjan 2004 172p5

**22-GUILMIN F.**

Facteurs pronostiques de la leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*, n° spécial, mars 1997, p 9-13.

**23-TANZER J, GUILHOT F.**

Leucémie myéloïde chronique en hématologie par BERNARD DREYFUS, Ed .Flammarion, 1989, p 620-642.

**24-HALKOW P, et Al.**

Chronic myeloid leukemia clonal origin in a stem cell common to the granulocyte erythrocyte, platelet, and monocyte /macrophage. *Amer. J. Med.*, 1977, **63**, p.125.

**25-HISCHORN K**

Cytogenetic alterations in leukaemia in: Damashek W Dutcher RM .perspective in leukaemia. Grune and Statton, Ed.New-york, 1968; p 113-122.

**26-MAIGRE M, HAROUSSEAU JL.**

Leucémie myéloïde chronique acquisitions récentes le concours médical, 1990, p 112-119.

**27-FITZGERALD G, ROWE J. M, MEAL J.**

Leucophoresis for control of chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am .J. Hematol.*, 1986, 22, p213.

**28-TEILLET F, THIEBAUD ML.**

Leucémie myéloïde chronique : étiologie, épidémiologie, physiopathologie, *Encycl. Med. Chir.* (Paris France) sang, 1986 13011(B20), 7.

**29-ITALIAN (THE) COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA.**

Interféron- $\alpha$  2a compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 1994; 330: p 820-825.

**30-TURA S, BACCARINI M, CORBELLI G.** and the Italian cooperative Study group on chronic myeloid leukemia. Staging of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.*, 1981, 47, p105-109

**31-MUIYAWA M, SEGBENA A, DAVID M.**

Goutte révélatrice d'une leucémie myéloïde chronique : réflexion sur les gouttes secondaires observées en Afrique noire. *Med Trop.*1990, p154-156.

**32-SANKALE M, DIOP B. et AL**

Un cas de leucémie myéloïde chronique révélée par une phlébite para néoplasique .*BULL SOC Med Afr Noire Langue Fr* 1969 ; 14 :259-61

**33-ALLAN NC, SHEPHERD PCA.**

UK medical research council randomized trial of interferon- $\alpha$  for chronic myeloid leukaemia : improved survival irrespective of cytogenetic response, *lancet*, 1995, 345,1392-1397.

**34-GUILHOT F.**

Leucémie myéloïde chronique : diagnostic et traitement, *Rev Prat.*, Paris, 1993,43, (17), p2263-2268.

**35-KANTARJIAN HM, KEATING MJ, TALPAZ M.et AL.**

Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients .*AM. J.Med*, 1987,83, 445-454.

**36-G SEBAHOUN**

Hématologie, 2eme édition 2005  
Leucémie myéloïde chronique p215.

**37-GUILHOT F, DREYFUS B, BRIZARD A.**

Cytogenetic remission in CML using interferon- $\alpha$  2a and hydroxyurea with or without low dose cytosine-arabioside, *leuk. Lymphoma* 1991, 4, p49.

**38-KANTARJIAN HM, SMITH TL.**

Chronic myelogenous leukaemia : multivariate analysis of the association of patients characteristics and therapy with survival, *BLOOD*, 1985, 66, p1326-1335.

**39-SOKAL J E, GOMEZ G A.**

Pronostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia. *Am j Med*, 1990, 88, p1-8

**40-SOKAL J E, COX EB, BACCARINI M, TURA et COLL.**

And the Italian cooperative CML Study group. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukaemia, *Blood*, 1984, 63, p789-799.

**41-OBERLIN N.**

Thrombocytémie essentielle .In : Précis des maladies du sang tome II.  
Paris :Ellipse ,1994 :43-7

**42-SOKAL J E**

Prognosis in chronic myeloid leukaemia :Biology of disease vs treatment  
bailleres clin haematol 1987,1 :907-929

**43-SOKAL J E, COX EB, BACCARINI M, TURA et COLL.**

And the Italian cooperative CML Study group. Prognostic discrimination in  
"good risk" chronic granulocytic leukaemia, *Blood*, 1984, 63, p789-799.

**44-KENNEDY BJ,**

Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea therapy in chronic  
myelogenous leukaemia. *Blood*, 1993, 82, p398-407.

**45-PETIT T, MALEISEL F, LOUVRE B, OBERLIN G**

Aspect thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique en 1992, *J Med.  
Strasbourg*, 1992,23, (1), p19-23.

**46-BOURAMA K**

La leucémie myéloïde chronique, à propos de 33 cas à l'hôpital national du  
point " G "[Thèse Med], Bamako, 1996, p.51.

**47-HERVE P, HARTMAN O.-**

Autogreffe de cellules souches hématopoïétique, médullaires ou circulantes  
en cancérologie. *Ed. Tech. Encycl.Med.Chir* (Paris France)  
*Hémato*, 1993,13, (9), p5.

**48-MAHON F.X**

Traitement de la leucémie myéloïde chronique par le STI571 résultats  
preliminaires  
*Hématologie*, septembre octobre 2001 vol 7 n°5

**49-TANZER J.**

Leucémie myéloïde chronique ;biologie moléculaire. *Nouv Rev Fr hematol*  
1993; 35:155-60

**50-WWW.medical forum .ch**

**51-PHILIPPE B**

Myélémie chez l'adulte. *Rev Prat* (Paris) 1995; 45; 1413-6

**52-HERVE P. HARTMANN O.**

Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques médullaires ou circulante en cancérologie Ed.Tech.Encycl.Med.Chir (Paris France) Hemato 13-00F 10 1993 5

**53-FORUM MEDICAL SUISSE** 2007; 7: 934-940

**54-EHOLIE C O.**

Etude des leucémies myéloïdes à propos de 52 cas au CHU de Yopougon. *Th Med* : Abidjan:1996;1814.

**55-YAO TOUTOUKPO.**

Contribution à l'étude des leucémies chroniques *Th Med: Abidjan* :1981;303

**56-KONAN**

Profil hématologique de la LMC du noir africain à propos de 100 cas colligés aux CHU de Yopougon et de Treichville. *Th Méd: Abidjan*: 1997; 2025 .

**57-TEILLET F, THIEBAUD, DUBREUIL ML.**

Etude de la leucémie myéloïde chronique. *Encyclo Med Chir* (Paris France) Sang 13011 B20, 7-1986, 10p.

**58- KOUROUMA N.**

Aspects thérapeutiques et résultats de la leucémie myéloïde chronique. A propos de 50 cas au CHU de Yopougon. *Th Med* : Abidjan:1999-2371.

**59-SAHYON V E.**

Contribution à l'étude de la LMC en Afrique de l'ouest à propos de 48 cas. *Th Med: Abidjan*: 1988; 299:205.

**60-BORIS D.DEVERGIE A, GARDEMPAS.**

Stratégies thérapeutiques et recommandation pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

# VIII-ANNEXES

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**NOM** : EDJEME  
**PRENOM** : Gnagneli Lath William  
**E-MAIL** : edjemewilliam@yahoo.fr  
**TITRE** : Classification de TURA dans la leucémie myéloïde chronique :  
Impact pronostic  
**ANNEE UNIVERSITAIRE** : 2007-2008  
**VILLE DE SOUTENANCE** : Bamako MALI  
**PAYS d'ORIGINE** : COTE d'IVOIRE  
**LIEU de DEPOT** : Bibliothèque de la faculté de médecine de  
Pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako.  
**SECTEUR D'INTERET** : Hématologie clinique

### **RESUME**

Notre étude, rétrospective et prospective portant sur : l'Impact de la classification de TURA sur le pronostique et la survie dans la LMC, a été réalisée sur un échantillon de 52 patients colligés dans le service d'Hématologie clinique du CHU de Yopougon sur une période de 19 ans (1989 à 2008)

Les résultats obtenus à l'issue de ce travail sont :

#### ***Concernant la réponse thérapeutique :***

En terme de réponse hématologique et de façon non significative, ( $P = 0,155$ ) nous avons observé un nombre de réponse hématologique plus élevé pour le pronostique intermédiaire soit 27 cas, contre 2 cas pour le bon pronostique et 9 cas pour le mauvais pronostique.

#### ***Concernant le devenir :***

Le nombre de décès est bas mais de façon non significatif ( $p = 0,122$ ) avec la classification de TURA. Nous avons observé 7 cas de décès pour le pronostique intermédiaire, 7 cas pour le mauvais pronostique et 0 cas pour le bon pronostique.

#### ***Concernant la survie***

On note une différence significative en termes de médiane de survie dans les trois groupes  $p = 0,057$ . Ainsi pour le bon pronostic, la médiane de survie est de 40 mois tandis-que pour le pronostique intermédiaire et de mauvais pronostique, elle est respectivement de 156,42 mois et 36,93 mois.

La finalité de notre étude a permis de retenir que la classification de TURA n'a pas d'impact sur le pronostique de la leucémie myéloïde chronique. Les paramètres de la classification qui ont permis de proposer différentes thérapies aux patients, restent facilement maniable comparativement aux paramètres de Sokal qui est le plus utilisé.

**MOTS CLES** : Classification de TURA, Survie, Réponse thérapeutique, Devenir

## **RESUME**

Notre étude, rétrospective et prospective portant sur : l'Impact de la classification de TURA sur le pronostique et la survie dans la LMC, a été réalisée sur un échantillon de 52 patients colligés dans le service d'Hématologie clinique du CHU de Yopougon sur une période de 19 ans (1989 à 2008)

Les résultats obtenus à l'issue de ce travail sont :

### ***Concernant la réponse thérapeutique :***

En terme de réponse hématologique et de façon non significative, ( $P = 0,155$ ) nous avons observé un nombre de réponse hématologique plus élevé pour le pronostique intermédiaire soit 27 cas, contre 2 cas pour le bon pronostique et 9 cas pour le mauvais pronostique.

### ***Concernant le devenir :***

Le nombre de décès est bas mais de façon non significatif ( $p = 0,122$ ) avec la classification de TURA. Nous avons observé 7 cas de décès pour le pronostique intermédiaire, 7 cas pour le mauvais pronostique et 0 cas pour le bon pronostique.

### ***Concernant la survie***

On note une différence significative en termes de médiane de survie dans les trois groupes  $p = 0,057$ . Ainsi pour le bon pronostic, la médiane de survie est de 40 mois tandis que pour le pronostique intermédiaire et de mauvais pronostique, elle est respectivement de 156,42 mois et 36,93 mois.

La finalité de notre étude a permis de retenir que la classification de TURA n'a pas d'impact sur le pronostique de la leucémie myéloïde chronique. Les paramètres de la classification qui ont permis de proposer différentes thérapies aux patients, restent facilement maniables comparativement aux paramètres de Sokal qui est le plus utilisé.

**MOTS CLES** : Classification de TURA, Survie, Réponse thérapeutique, Devenir



## ***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.

**Admis** à l'intérieur 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 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 les lois de l'humanité.

**Respectueux** et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

***JE LE JURE***