

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2006 – 2007

THESE

N° 1155/2007

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Mlle AFFI Aya Josiane Chrystele

**PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE
CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN**

Soutenue publiquement le 27 /07 /2015

Composition du jury

Président : Monsieur **MALAN Kla Anglade**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **KOUASSI Dinard**, Maître de conférence agrégé
Co-Directeur : Monsieur **KOFFI Gustave**, Maître de conférence agrégé
Assesseurs : Monsieur **INWOLEY André**, Maître de conférences agrégé
Madame **SANGARE Tigori Béatrice**, Assistante

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

HONORARIAT

Directeurs /doyens honoraires :

Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

ADMINISTRATION

Directeur

Professeur KONE Moussa

Sous-Directeur, Chargé de la Pédagogie

Professeur INWOLEY Kokou André

Sous-Directeur, Chargé de la Recherche

Professeur ATINDEHOU Eugène

Secrétaire Principal

Monsieur BLAY Koffi

Secrétaire Principal Adjoint

Madame AKE Kouadio Api Eugénie

Conservateur

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

PROFESSEURS TITULAIRES

- Mme AKE Michèle.....Chimie Analytique
MM ATINDEHOU Eugène.....Chimie Analytique, Bromatologie
DIAINE Charles.....Biophysique
KONE Moussa..... Parasitologie, Mycologie
Mme KONE BAMBA Djénéba.....Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc.....Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade.....Chimie Analytique, contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace.....Parasitologie, Mycologie
MONNET Dagui.....Biochimie et Biologie Moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT.....Biochimie et Biologie Moléculaire
MM DANO Djédjé Sébastien.....Toxicologie (en détachement auprès de la
Présidence de la République)
INWOLEY Kokou André.....Immunologie
KABLAN Brou Jérôme.....Pharmacologie
KOUASSI Dinard.....Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume.....Microbiologie
YAVO Williams.....Parasitologie, Mycologie
YAPI Ange Désiré.....Chimie Organique et Thérapeutique
OGA Agbaya Stéphane.....Hydrologie, Santé publique
Mme SAWADOGO Duni.....Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES (CAMES)

- M YOLOU Séri Fernand.....Chimie Générale

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François.....Biochimie et Biologie de la Reproduction

MAITRES ASSISTANTS

MM. ABROGOUA Danho Pascal.....Pharmacologie
AHIBOH Hugues.....Biochimie, Biologie Moléculaire
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle.....Biochimie- Biologie moléculaire
MM. AMARI Antoine Serge G.....Législation Pharmaceutique
AMIN N'Cho Christophe.....Chimie minérale, Chimie générale
Mme BARRO KIKI Pulchérie..... Parasitologie, Mycologie
M CLAON Jean StéphaneHydrologie, Santé Publique
M KOFFI Angely Armand.....Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU SIRANSY Gisèle.....Pharmacologie
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse.....Microbiologie
OUASSA Timothée.....Microbiologie
Mme SACKOU KOUAKOU Julie.....Hydrologie, Santé Publique
YAYO Sagou Eric.....Biochimie, Biologie moléculaire
ZINZENDORF Nanga Yessé.....Microbiologie
OUATTARA MAHAMA..... Chimie Thérapeutique

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

ASSISTANTS (ES)

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline.....	Immunologie
MM.	ADJOUNGOUA Attoli Léopold.....	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé.....	Hématologie
Mme	AKA –ANY-GRA Armelle Adjoua	Pharmacie Galénique
	AMICHIA Attoumou Magloire.....	Pharmacologie
Mme	AYE YAYO Mireille.....	Hématologie
MM.	DJOHAN Vincent.....	Parasitologie, Mycologie
	BONY François Nicaise.....	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N’Ddey Asher.....	Microbiologie
	DALLY Laba Ismael.....	Pharmacie Galénique
Mlle	DIAKITE Aïssata.....	Toxicologie
M	DEMBELE Bamory.....	Immunologie
MM	EZOULIN Miezan Jean Marc.....	Toxicologie
Mlle	FOFIE N’Guessan Bra Yvette.....	Pharmacognosie
M	GBASSI K. Gildas.....	Chimie Minérale
Mme	IRIE N’GUESSAN Amenan.....	Pharmacologie
MM	KOUAKOU Sylvain Landry.....	Pharmacologie
	KABRAN Tano Kouadio Mathieu.....	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis.....	Pharmacologie
	KASSI Kondo Fulgence.....	Parasitologie Mycologie
Mme	KONE Fatoumata.....	Biochimie et Biologie moléculaire
M	KONAN Konan Jean Louis.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Mlle	KONATE Abibatou.....	Parasitologie Mycologie
M	KOUAME Denis Rodrigue.....	Immunologie
M	LATHRO Joseph Serge.....	Microbiologie
Mme	LEKADOU KORE Sylvie.....	Hydrologie, Santé Publique
MM	MANDA pierre.....	Toxicologie
	N’GUESSAN Alain.....	Pharmacie Galénique
Mme	N’GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.....	Hématologie
Mme	POLNEAU VALLEE Sandrine.....	Mathématiques biophysique
Mlle	SANGARE Mahawa.....	Biologie Générale
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice.....	Toxicologie

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

MM SIMAGA Dédéou.....Pharmacognosie
TRE Eric Serge.....Chimie Analytique
Mme VANGA ABO Henriette.....Parasitologie, Mycologie
Mme YAO ATTIA Akissi Régine.....Hydrologie, Santé publique
MM YAPO Assi Vincent De Paul.....Biologie Générale

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

IN MEMORIUM

Feu COMOE Léopold.....Maître de Conférences Ag. (1981- 1992)
Feu YAPO Abbé Etienne.....Professeur Titulaire (1978-2002)
Feu GUEU Kaman.....Maître Assistant
Feu TRAORE Moussa.....Assistant de Chimie Organique et Thérapeutique
Feu ALLADOUM Nambelbaye.....Assistant de Chimie Organique Thérapeutique
Feu COULIBALY Sabali.....Assistant de Pharmacie Galénique
Feu YAPO Achou Pascal.....Pharmacie Galénique

ENSEIGNANTS VACATAIRES DES AUTRES UFR

PROFESSEURS

MM ASSAMOI Assamoi Paul.....Biophysique
KOFFI Kouamé Michel.....Santé Publique
YAO N'dri Athanase... ..Pathologie Médicale

MAITRES DE CONFERENCES

MM AKE Séverin.....Physiologie végétale
MM OYETOLA Samuel.....Chimie Minérale (UFR SSMT)
OCHOU Abé Delphin.....Physiques (UFR SSMT)
SAKO Aboubakar.....Physiques (UFR SSMT)
ZOUZOU Michel.....Cryptogamie (UFR SSMT)

MAITRES ASSISTANTS

GBE Didier.....Physique (UFR SSMT)

ENSEIGNANTS VACATAIRES NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSEI Ferdinand.....Secourisme (GSPM Indénié)
DEMPAH Anoh Joseph.....Parasitologie, Zoologie
KOUAKOU Tanoh Hilaire.....Botanique et Cryptogamie
N'GOZAN Marc.....Secourisme (GSPM Indénié)

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

N'GNIMMIEN Kouassi Koffi.....	Bibliographie Recherches
N'GUETTA Augustin.....	Gestion (INPHB)
KONAN Kouakou.....	Diététique (INSP)
KONKON N'Dri Gilles.....	Botanique, Cryptogamie
OKPEKON Aboua Timothée.....	Chimie Analytique, Chimie Générale.
Mme PAYNE Marie.....	Hygiène

COMPOSITION DES LABORATOIRES
ET DEPARTEMENTS DE L'UFR DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

BACTERIOLOGIE VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume.....	Chef de département
Docteur	KOUASSI AGBESSI Thérèse.....	Maître Assistante
Docteur	OUASSA Timothée.....	Maître Assistant
Docteur	ZINZENDORF Nanga Yessé.....	Maître Assistant
Docteur	CABLAN Mian N'Dédey Asher.....	Assistant
Docteur	LATHRO Joseph Serge.....	Assistant

**BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui.....	Chef de Département
Professeur	DIAFOUKA François.....	Maître de Conférences
Professeur	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.....	Maître de Conférences Agrégée
Docteur	AKE EDJEME N'Guessan Angèle.....	Maître Assistante
Docteur	AHIBO Hugues.....	Maître Assistant
Docteur	YAYO Sagou Eric	Assistant

**CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET
GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène.....	Chef de Département
Professeur	MALAN Kla Anglade.....	Professeur Titulaire
Professeur	AKE Michèle.....	Professeur Titulaire

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

Professeur YOLOU Séri Fernand.....Maître de Conférences
Docteur AMIN N'cho Christophe..... Maître Assistant
Docteur BONY Nicaise François.....Assistant
Docteur GBASSI K. Gildas..... Assistant
Docteur TRE Eric Serge.....Assistant

SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

- Professeur KOUADIO Kouakou Luc.....Chef de département
Professeur DANO Djédjé Sébastien.....Maître de Conf. Agrégé
(en détachement auprès de la Présidence de la
République)
Professeur OGA Agbaya Stéphane.....Maître de conférence Agrégé
Docteur CLAON Jean Stéphane.....Maître Assistant
Docteur SACKOU KOUAKOU J.....Maître Assistante
Docteur DIAKITE Aissata.....Assistante
Docteur LEKADOU KORE Sylvie.....Assistante
Docteur MANDA Pierre.....Assistant
Docteur EZOULIN Miézan Jean Marc.....Assistant
Docteur SANGARE TIGORI B.Assistante
Docteur YAO ATTIA Akissi Régine.....Assistante

**CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE,
PHARMACIE CHIMIQUE**

- Professeur KONE Moussa.....Professeur Titulaire
Chef de Département par intérim
Professeur YAPI Ange DésiréMaître de Conférence Agrégé
Docteur OUATTARA Mahama.....Maître Assistant

**BIOLOGIE GENERALE (HISTOLOGIE - CYTOLOGIE -
CYTOGENETIQUE) HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

- Professeur SAWADOGO Duni.....Chef du Département
Professeur KOUASSI Dinard.....Maître de Conférences Agrégé
Professeur INWOLEY Kokou André.....Maître de Conférences Agrégé
Docteur AFFI-ABOLI Mihessé Roseline.....Assistante
Docteur ADJAMBRI Adia Eusebé.....Assistant

**PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN**

Docteur	AYE YAYO Mireille.....	Assistante
Docteur	DEMBELE Bamory.....	Assistant
Docteur	KABRAN Tano Kouadio Mathieu.....	Assistant
Docteur	KOUAME Denis Rodrigue.....	Assistant
Docteur	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca S...	Assistante
Docteur	SANGARE Mahawa.....	Assistant
Docteur	YAPI Assi Vincent De Paul.....	Assistant

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET

ZOOLOGIE

Professeur	KONE Moussa.....	Chef de Département
Professeur	MENAN Eby Ignace H.....	Professeur Titulaire
Docteur	BARRO KIKI Pulchérie.....	Maître Assistante
Docteur	YAVO William.....	Maître Assistant
Docteur	KASSI Kondo Fulgence.....	Assistant
Docteur	KONATE Abibatou.....	Assistante
Docteur	DJOHAN Vincent.....	Assistant
Docteur	VANGA ABO Henriette.....	Assistant

**PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,
COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION
PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KABLAN Brou Jérôme.....	Chef de Département par intérim
Docteur	AMARI Antoine Serge G.....	Maître Assistant
Docteur	KOFFI Armand A.....	Maître Assistant
Docteur	AKA-ANY Grah Armelle Adjoua	Assistante
Docteur	DALLY LABA Ismaël.....	Assistant
Docteur	N'GUESSAN Alain.....	Assistant

**PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET
THERAPEUTIQUE, ANATOMIE, EMBRYOLOGIE ET PHYSIOLOGIE
HUMAINES**

Professeur KABLAN Brou Jérôme.....Chef de Département
Docteur KOUAKOU SIRANSY N'doua G.Maître Assistant
Docteur ABROGOUA Danho Pascal.....Maître Assistant
Docteur AMICHIA Attoumou M.....Assistant
Docteur IRIE N'GUESSAN Amenan G.Assistante
Docteur DJADJI Ayoman.....Assistant
Docteur KOUAKOU Sylvain Landy.....Assistant

**PHARMACOGNOSIE (MATIERE MEDICALE), BOTANIQUE,
BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE, MEDECINE ET
PHARMACOPEE TRADITIONNELLE**

Professeur KONE BAMBA Djénéba.....Chef de Département
Docteur ADJOUGOUA Attoli Léopold.....Assistant
Docteur FOFIE N'Guessan Bra Yvette.....Assistante
Docteur SIMAGA Dédéou.....Assistant

**PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,
STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur DIAINE Charles.....Chef de Département
Docteur POLNEAU VALLEE Sandrine.....Assistante

LISTE DES LABORATOIRES, DEPARTEMENTS, FILIERES,
INSTITUTS OU CENTRES DE RECHERCHES DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

BACTERIOLOGIE VIROLOGIE

Professeur Agrégé LOUKOU Yao Guillaume.....Chef de département

**BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur MONNET Dagui.....Chef de Département

**CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET
GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur ATINDEHOU Eugène.....Chef de Département

SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc.....Chef de Département

**CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE,
PHARMACIE CHIMIQUE**

Professeur Kone Moussa.....Chef de Département

**BIOLOGIE GENERALE (HISTOLOGIE - CYTOLOGIE -
CYTOGENETIQUE) HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur agrégé SAWADOGO Duni.....Chef de Département

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur KONE Moussa.....Chef de Département

**PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE,
GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUES**

Professeur Agrégé KABLAN Brou Jérôme.....Chef de Département par intérim

**PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE,
ANATOMIE, EMBRYOLOGIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur Agrégé KABLAN Brou Jérôme.....Chef de Département

**PHARMACOGNOSIE (MATIERE MEDICALE), BOTANIQUE,
BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGIE, MEDECINE ET
PHARMACOPEE TRADITIONNELLE**

Professeur KONE BAMBA Djénéba.....Chef de Département

**PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,
STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur Charles DIAINEChef de Département

DEDICACES

A mes Frères et sœurs ,

*Vous attendiez ce travail avec impatience ; je vous remercie pour
vos soutiens et encouragements pendant toutes ces années ;
Je suis très heureux de vous dédier cette thèse qui est aussi la vôtre ;
Pussions-nous continuer à vivre en harmonie en ayant les uns pour les
autres une tendresse chaque jour plus grande ;*

Merci pour tout, que Dieu vous bénisse !

A Ma mère

Maman, comment te dire merci pour tous les sacrifices que tu as consentis pour moi;

Merci pour ton soutien, tes prières et spécialement pour le grand amour que tu me portes.

Que Dieu te bénisse et te comble de toutes ses faveurs.

A mon père

Tu as toujours su me donner les conseils appropriés ;

Ta seule joie, c'est le bonheur de tes enfants ;

Merci pour l'éducation, l'exemple d'humilité et l'amour du travail que tu nous as tous inculqué.

A mes Frères et sœurs ,

*Vous attendiez ce travail avec impatience ; je vous remercie pour
vos soutiens et encouragements pendant toutes ces années ;
Je suis très heureux de vous dédier cette thèse qui est aussi la vôtre ;
Pussions-nous continuer à vivre en harmonie en ayant les uns pour les
autres une tendresse chaque jour plus grande ;*

Merci pour tout, que Dieu vous bénisse !

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGLADE

- Professeur titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Doyen honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique
- Membre du conseil national de l'Ordre des Pharmaciens
- Responsable du DESS de contrôle de qualité des médicaments, aliments, et produits cosmétiques
- Membre de l'Académie National de Pharmacie de France ;
- Membre de l'académie des sciences, des cultures, des arts et de la diaspora (ASCAD)
- Membre de la Société des Experts Chimistes de France ;
- Officier dans l'ordre du mérite de l'enseignement Supérieur :
- Commandeur de l'ordre de l'enseignement supérieur
- Chevalier dans l'ordre de la Santé Publique
- Expert de l'OMS.

Cher Maître,

Vous nous avez marqué par votre amour du travail bien fait. Grâce à votre disponibilité et vos compétences tout au long de ce travail, vous avez su nous guider vers son aboutissement. Vous êtes pour nous un exemple et nous voulons vous remercier d'avoir accepté de diriger cette thèse. C'est grâce à vous si elle est soumise à l'appréciation de ce jury.

Merci pour tout l'enseignement reçu.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur KOUASSI DINARD

- Maître de conférences Agrégé d'Hématologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody.
- Biologiste diplômé de l'Université de Brest (Biochimie, Parasitologie, Hématologie, Microbiologie, Immunologie).
- Directeur de l'Institut national de la santé publique (I.N.S.P).
- Chef de service du laboratoire de Biologie à l'Institut National de Santé Publique (I.N.S.P) d'Abidjan.
- Membre de la société Africaine d'Hématologie.
- Membre la Société Ivoirienne d'Hématologie et d'Immunologie.
- Membre de la Société Ivoirienne de Biologie Clinique.

Cher Maître,

Durant la période qu'a duré ce travail vous avez fait preuve de rigueur et d'humilité.

Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de suivre ce travail du début jusqu'à la fin.

Veillez trouver ici l'assurance de notre éternelle gratitude.

Que le Tout Puissant soit toujours au centre de votre vie.

A NOTRE AMITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur KOFFI Gustave

A NOTRE AMITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur INWOLEY KOKOU ANDRE

- Professeur Agrégé d'Immunologie au Département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Vice-Doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable de l'Unité d'Immunologie au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le VIH SIDA et les infections opportunistes (CeDReS) au CHU de Treichville ;
- Docteur de l'Université Paris VII, option Immunologie ;
- Pharmacien, Biologiste des Hôpitaux ;
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan

Cher Maître,

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre patience à notre égard. Nous sommes très honoré d'avoir bénéficié de vos conseils. Merci pour votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait.

Veillez recevoir chère maître ma profonde gratitude et mon infini reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur SANGARE TIGORI BEATRICE

- Docteur en pharmacie
- Titulaire d'un DEA en valorisation de la pharmacopée africaine
- Titulaire d'un DESS en toxicologie et hygiène industrielle
- Pharmacien analyste au laboratoire national de santé publique
- Assistante chargée des cours de toxicologie à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques
- Experte en toxicologie et produits pharmaceutiques

Cher Maître,

Nous sommes toujours marqués par votre très grande modestie.

Nous n'avons pas trouvé meilleure occasion pour vous exprimer notre grand respect et notre admiration profonde, en vous demandant de juger notre travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de nos sentiments les plus dévoués.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

Sommaire

INTRODUCTION.....	2
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	5
I- HISTORIQUE.....	6
II- EPIDEMIOLOGIE – PATHOGENIE – PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
III- DIAGNOSTIC.....	12
IV- COMPLICATIONS ET PRONOSTIC.....	24
V- TRAITEMENT.....	34
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....	46
CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES.....	47
I- MATERIEL D'ETUDE	48
II- METHODE D'ETUDE	49
CHAPITRE 2 : RESULTATS	57
CHAPITRE 3 : DISCUSSION.....	100
CONCLUSION.....	123
RECOMMANDATIONS.....	127
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	130

INTRODUCTION

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

La leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 20% des leucémies de l'adulte. Elle est caractérisée par la prolifération monoclonale des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes. L'évolution naturelle de la LMC est caractérisée par une phase chronique, indolente, suivi inexorablement par une transformation blastique rapidement fatale.

Le diagnostic repose d'une part sur la présence d'une hyperleucocytose prédominant sur la lignée granuleuse et d'une myélémie avec tous les stades de maturation médullaire, et d'autre part sur la mise en évidence du chromosome de Philadelphie, qui résulte d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22.

L'efficacité d'un traitement administré en phase chronique est jugée sur l'examen du sang et de la moelle (rémission hématologique) et sur l'examen du caryotype (rémission cytogénétique).

Le choix de la thérapeutique la plus appropriée est souvent difficile en raison des évolutions variables entre les patients.

En effet, si la LMC évolue inexorablement vers la transformation aigue, la durée nécessaire à cette transformation est variable : 25% des malades vont survivre plus de 5ans, 5% plus de 10ans. Pour d autres, la transformation aigue survient d'emblée ou très rapidement après le diagnostic de la maladie.

Un score pronostique (équation de Sokal) a été construit à partir d'une méthode mathématique d'analyse afin d'orienter le choix thérapeutique (16). Il est basé sur les facteurs pronostiques que sont l'âge, la taille de la rate, le taux de plaquettes, le pourcentage des blastes sanguins ; il permet la classification des patients en trois

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

groupes pronostiques : groupe à risque élevé (médian de survie de 35 mois), à risque intermédiaire (médiane de survie de 35 mois), à risque intermédiaire (médiane de survie de 52 mois), et à risque faible (médiane de survie de 67 mois).

L'éventail thérapeutique que l'on peut maintenant proposer (Chimiothérapie conventionnelle ou lourde, allogreffe ou autogreffe de moelle osseuse, interféron alpha et récemment l'Imatinib Mésylate ou Glivec®), a permis de modifier notablement le pronostic, notamment en ce qui concerne la survie.

Ainsi nous avons entrepris d'étudier le pronostic et le traitement de la LMC chez le noir africain afin d'apprécier la qualité de survie des patients porteurs de LMC pendant ces dix dernières années.

Pour y parvenir nous retiendrons les objectifs spécifiques suivants:

- identifier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la maladie ;
- apprécier la qualité de survie des patients ;
- définir les facteurs prédictifs de la survie ;
- définir les facteurs influençant le devenir du patient.

I - 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 [4]. VIRCHOW différenciait deux types de leucémie, l'une dite « splénique » avec grosse rate, de globules blancs de grande taille, l'autre dite « lymphatique » avec polyadénomégalie et petits globules blancs [4].

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 [7,4].

Après l'introduction des méthodes de coloration cellulaire 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 [4].

L'entité LMC restera lente à définir. Ses caractéristiques cytologiques et les modalités de son traitement débiteront dans les années 1950. En 1958 FORNARA [4], pour montrer la rareté des leucémies chez l'Africain signale qu'il n'existe que quatre cas de LMC chez le noir africain dans la littérature médicale. Après 1960 il est définitivement admis que les leucoses s'observent bien chez l'africain [5,6].

II - EPIDEMIOLOGIE- PATHOGENIE-PHYSIOPATHOLOGIE.

II-1 EPIDEMIOLOGIE

II-1-1 Fréquence

La LMC est une hémopathie rare aux U.S.A. Son incidence annuelle est de 1,4 pour 100.000 habitants, entre 1950-1967. Elle vient en 3^e position après les leucémies aiguës, dont l'incidence annuelle est de 4,6 pour 100 000 habitants et les leucémies lymphoïdes chroniques avec 2,4 pour 100 000 habitants. [4].

Son incidence annuelle est voisine des statistiques européennes qui rapportent 1 cas pour 100.000 habitants. En Afrique, les travaux rapportés classent la LMC parmi les hémopathies malignes les plus fréquentes ; elle vient en 2^e position après les leucémies aiguës. [5,6,8,9]

II-1-2 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. [10,11]

II-1-3 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. [4,10,11,12]. Cette prédominance masculine existe aussi bien avant qu'après 30 ans selon la plupart des séries africaines. [4,13,14]

II - EPIDEMIOLOGIE- PATHOGENIE-PHYSIOPATHOLOGIE.

II-1 EPIDEMIOLOGIE

II-1-1 Fréquence

La LMC est une hémopathie rare aux U.S.A. Son incidence annuelle est de 1,4 pour 100.000 habitants, entre 1950-1967. Elle vient en 3^e position après les leucémies aiguës, dont l'incidence annuelle est de 4,6 pour 100 000 habitants et les leucémies lymphoïdes chroniques avec 2,4 pour 100 000 habitants. [4].

Son incidence annuelle est voisine des statistiques européennes qui rapportent 1 cas pour 100.000 habitants. En Afrique, les travaux rapportés classent la LMC parmi les hémopathies malignes les plus fréquentes ; elle vient en 2^e position après les leucémies aiguës. [5,6,8,9]

II-1-2 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. [10,11]

II-1-3 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. [4,10,11,12]. Cette prédominance masculine existe aussi bien avant qu'après 30 ans selon la plupart des séries africaines. [4,13,14]

II-1-4 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 [10.11.4]. Si la présence de cette séquence est indispensable à l'éclosion du clone cellulaire anormal, elle n'est pas suffisante pour expliquer sa prolifération.

II-1-5 L'influence d'autres facteurs (viraux ; physiques et chimiques).

Parmi les facteurs physico-chimiques d'environnement, les radiations ionisantes et le benzène peuvent être retenus comme facteurs favorisants. Le rôle leucémogène des radiations ionisantes a été clairement établi par l'existence au début du siècle, de radioleucémies chez les physiciens et les radiologues, plus récemment par les explosions atomiques d'HIROSHIMA et de NAGASAKI. L'incidence des leucémies augmente à partir de la 3^e année suivant l'exposition, atteint son maximum entre la 6^e et 7^e année, reste élevé 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 H.L.A particulier [10].

II-2 PATHOGENIE

Elle comporte deux points essentiels :

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

II-2-1 L'anomalie chromosomique et ses conséquences

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 NOWELL 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 q³⁴ et q¹¹ 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.

Diverses variantes de la translocation classique t(9 ;22) ont été ainsi observées. L'amélioration progressive des méthodes d'étude 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) (q³⁴ ;q¹¹) ou encore t (9 ; 22) (q^{34.1} ;q^{11.21}).

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 q³⁴ 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 [13] [56], que la t(9;22) juxtapose l'oncogène C.ABL du chromosome 9 et une région relativement atteinte du chromosome 22 appelée BCR-ABL constitué 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.

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 pathogénie de la L.M.C.[9]

II-2-2 L'origine monoclonale de la maladie

Le chromosome Philadelphie, élément de la translocation t(9;22), est retrouvé au caryotype humain dans tous les 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. [18,2,11,4].

La transformation aiguë de la LMC peut se faire vers une forme myéloblastique ou lymphoblastique. (60% Leucémie Aiguë Myéloblastique, 30% Leucémie aiguë Lymphoblastique ; 4% Biphénotypique et 6% indifférenciée).

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

présents dans les cellules normales dans les mêmes proportions. Dans la LMC il existe un seul type d'isoenzyme dans toutes les cellules leucémiques. [4]

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.[4]

II-3 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 les 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 A2 et une

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

présents dans les cellules normales dans les mêmes proportions. Dans la LMC il existe un seul type d'isoenzyme dans toutes les cellules leucémiques. [4]

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.[4]

II-3 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 les 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 A2 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'hyperuricémie 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. [19]
- une hyperhistaminémie est fréquente, liée à l'augmentation des polynucléaires basophiles et le taux des métabolites de l'histamine excrétés dans les urines et pouvant être jusqu'à vingt fois supérieur aux taux normaux. [19]
- une augmentation des lysosomes sériques.
- Une hyperkaliémie est possible, elle est liée à une libération de potassium plaquettaire. [20]
- Une hypoglycémie est possible du fait de la consommation excessive, in vitro par les granuleux anormalement nombreux. [19]
- L'hypercalcémie au cours de la LMC a été décrite, mais reste cependant exceptionnelle. [21]

III -DIAGNOSTIC

III-1 DIAGNOSTIC POSITIF

III-1-1 Clinique

a- Circonstances de découverte

Elles sont variables

- Soit des signes d'appels de l'hypocondre 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 nausées, vomissements, troubles dyspeptiques.

- Soit une altération modérée de l'état général avec asthénie, amaigrissement, fébricule, parfois sueurs nocturnes.
- Parfois, devant une complication : infarctus splénique, manifestations neurologiques, crise de goutte [22], thrombose veineuse, phlébite. [23] manifestations hémorragiques 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 [24].

▪ **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, localisée à la pression du sternum est parfois anecdotiquement notée [25]. Parfois l'examen clinique est strictement normal.

III-1-2 Diagnostic biologique

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

a- L'hémogramme

→ Globules blancs

- ♦ *La numération globulaire*

Elle montre une hyperleucocytose très forte, en moyenne 100 000 à 300.000 GB/mm³. Les formes avec moins de 100 000 GB/mm³ sont des formes de début.

♦ *Au frottis sanguin*

Les polynucléaires neutrophiles sont diminués en valeur relative (30 à 40%) du fait de la myélémie, alors qu'ils sont très augmentés en valeur 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 hyperéosinophilie et/ou d'une hyperbasophilie est assez caractéristique de la LMC. Leur importance semble avoir une valeur pronostique car elle permet de constater le passage en phase de transformation aiguë. 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 :

a-Myéloblastes : 1 à 5%

b-Promyélocytes : 1 à 10%

c-Myélocytes : 10 à 25%

d-Métamyélocytes : 10 à 30%

e-Polynucléaires neutrophiles : 30 à 40%

→ **Globules rouges**

♦ *la numération globulaire*

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

♦ *Au frottis sanguin.*

Une dystrophie érythrocytaire est possible (anisocytose, polychromatophilie, ponctuation basophile) ainsi qu'une érythroblastose, mais rare. [25,12]

→ **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/mm³. Elles sont parfois très élevées au-delà de 1.000.000/mm³) et cela semble avoir une valeur péjorative [12]. La thrombopénie est aussi péjorative en faveur de la transformation aiguë.

♦ *Au frottis sanguin.*

Les plaquettes sont de grande taille. Ce sont des macrothrombocytes.

b-Le myélogramme

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 pronostique. Les mégacaryocytes sont nombreux tandis que les érythroblastes sont relativement diminués (moins de 5 à 10%).

c- La biopsie ostéo-médullaire.

En phase chronique, la biopsie ostéo-médullaire n'est pas nécessaire pour le diagnostic. Néanmoins, elle met en évidence une hyperplasie myéloïde, les mégacaryocytes sont nombreux, de petite taille, regroupés en amas. On ne note ni adipocyte, ni myélofibrose. L'apparition d'une myélofibrose est en faveur de la transformation aiguë.

d- L'étude cytogénétique

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

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'autre part l'évolution de ce chromosome Ph1 est un bon élément de surveillance de l'efficacité du traitement.

e- La cytochimie.

Elle s'intéresse aux dosages des phosphatases alcalines leucocytaires (P.A.L.) qui sont des enzymes présents dans toutes les cellules de la

→ **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 lithiases rénales, 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 transcobalamine 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 hyperleucocytaires.

III-2 FORMES CLINIQUES

III-2-1 FORMES HEMATOLOGIQUES

a- Formes à leucocytose modérée < 50.000 GB/mm³.

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.

b- LMC à polynucléaires neutrophiles.

Elles se caractérisent par une hyperleucocytose très forte, une absence de myélémie et une augmentation des 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.

III-2-2 FORMES SELON LE TERRAIN

a- Forme de l'enfant.

La LMC est exceptionnelle avant 4 ans et de très mauvais pronostic. Au-delà de 4 ans, elle reste rare, ne représentant que 10%. [11]. Elle ne présente pas de particularité évolutive 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.

b- Forme du sujet âgé.

Après 75 ans la maladie devient exceptionnelle ; elle est sans particularité clinico-biologique. Elle évoluerait plus rapidement [19].

c- Forme de la femme enceinte.

Chez une femme ayant une LMC, c'est une situation possible. 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 [19].

d- Formes familiales

Il n'existe pas d'observation de transmission maternelle de la maladie [26], mais quelques observations familiales ont été rapportées [2].

I-3-2-3 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.

III-2-4 Formes sans chromosome Philadelphie

Elles sont très rares, environ 5% 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 P.A.L moins souvent effondrées. Leur pronostic reste plus mauvais avec une médiane de survie de 12 mois contre 30 à 40 mois.

III-3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III-3-1 Les réactions leucémoïdes.

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 modeste 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 est peu importante, paraît isolée, et non rattachable par exemple à un tabagisme chronique. Le score des P.A.L peut avoir une valeur d'orientation mais c'est surtout le caryotype médullaire qui affirme le diagnostic.[25]

III-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 vasomoteurs ne sont pas rares.[12] la leucocytose est modeste, de même que la myélémie ; par contre l'hyperplaquettose est habituellement supérieure à 1 000 000/mm³. La biopsie de moelle note, une hyperplasie mégacaryocytaire avec des formes dystrophiques. Le score des P.A.L est normal ou augmenté et il n'y a pas de chromosome philadelphie.

b- Maladie de Vaquez.

Les manifestations fonctionnelles sont liées au syndrome d'hyperviscosité. Là aussi, la leucocytose est légèrement augmentée (10 000 à 12.000/mm³), l'éosinophilie et la basophilie sont modérées, et la myélémie discrète. Le score des P.A.L 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 dystrophie et érythroblastopénie. Les plaquettes sont normales ou diminuées. Le diagnostic est généralement fait avec la biopsie de moelle qui montre au début une hyperplasie réticulinique diffuse, et à un stade plus évolué une ostéomyélosclérose. Le score des P.A.L est habituellement augmenté et le caryotype, s'il est possible, ne trouve pas de Ph1.

III-3-3 Leucémie myélomonocytaire chronique

Elle associe typiquement une splénomégalie et une forte monocytose sanguine avec dystrophie. De nombreuses anomalies dysimmunitaires sont fréquemment retrouvées : gammopathies monoclonales, tests 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 [25].

III-3-4 Leucémies aiguës

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 L.M.C, rémission complète (souvent de brève durée) et disparition du Ph1 dans le cas des leucémies aiguës [12].

IV - COMPLICATIONS ET PRONOSTIC

IV-1 COMPLICATIONS

On distingue deux grands types de complications :

- ◆ les complications évolutives
- ◆ les complications non évolutives

IV-1-1 Les complications évolutives

Le terme évolutif inéluctable de la LMC est la transformation aiguë 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 incomplète mais de 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 passe de 24 mois dans les séries historiques non traitée 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, tandis que 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 à en utiliser d'autres, mais ces mesures sont le plus souvent inefficaces, ne pouvant empêcher la survenue de la crise blastique. L'acutisation peut-être définie par la présence de plus de 30% de myéloblastes dans le sang ou dans la moelle.

c- la transformation aiguë

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 aiguë myéloblastique (L.A.M) ; elle est souvent accompagnée de nouvelles anomalies chromosomiques :

- double chromosome Ph
- trisomie 8
- isochromosome 17 ...

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

- aux uricofréinateurs 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 phosphate intracellulaire dépasse les capacités rénales d'excrétion et conduit à une hyper phosphorémie. 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 risque de syndrome de lyse leucocytose > 100 000/mm³ ; une masse abdominale importante ; LDH élevé.

- la survenue d'une insuffisance rénale aiguë au décours de l'induction 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 hydroélectrolytique ; 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 et vomissements, les

douleurs abdominales, les polyuries, la somnolence et la confusion mentale.

Le traitement est débuté en urgence lorsque la calcémie dépasse 3 millimoles/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**

Elle 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. Elle réalise divers tableaux qu'il faut savoir rechercher cliniquement et confirmer par des examens paracliniques tels que l'échodoppler, le scanner... Ils réalisent plusieurs tableaux cliniques :

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

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

- thrombose des corps caverneux entraînant un priapisme.

En cas de thrombose constituée l'héparinothérapie 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 sécrétion du thromboxane A2.

-des troubles de l'hémostase primaire avec des déficits acquis en facteurs 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- 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 leucophorèse.

▪ **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.

IV-2 FACTEURS PRONOSTIQUES

IV-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 aiguë terminale. L'indication de variables pronostiques au moment du diagnostic devient nécessaire pour mieux codifier les indications thérapeutiques [27].

Pendant la phase chronique, la LMC se présente comme une maladie indolente, répondant facilement et rapidement au traitement. Classiquement, après un délai médian de 3.5ans, 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 [28]. Les choses n'ont pas fondamentalement changé 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

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

l'hématocrite se sont révélés être des facteurs pronostiques supplémentaires. Pour ce groupe de malades plus jeunes l'équation devient :

$$[\lambda_i(t)\lambda_0(t)] = \exp. 0.0255(\text{rate}-8.14)+0.0324(\text{blastes}-2.22) \\ +0.1025[(\text{plaquettes}/700)^2-0.627]-0.0173(\text{hématocrite}-34.2)-0.2682(\text{sexe}- \\ 1.40) (\text{sexe masculin}=1 ; \text{Sexe féminin}=2) [27].$$

D'autres classifications ont été utilisées notamment après que l'INF- α fut disponible [30].

IV-2-2-2 Classification de Kantarjian [30]

Les facteurs de mauvais pronostic pour Kantarjian et al. sont :

- Age ≥ 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 $\geq 700000/ : \text{mm}^3$
- Les signes de la phase accélérée :
 - Basophiles $\geq 20\%$ dans le sang,
 - Plaquettes $< 100000 \text{mm}^3$
 - Blastes $\geq 15\%$ dans le sang,
 - Blastes + promyélocytes $> 30\%$ dans le sang,
 - Evolution cytogénétique clonale.

En fonction de ces critères, répartition en quatre groupes de risque :

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

Tableau I : Classification de Kantarjian

Groupe de risque	Nombre de facteurs de mauvais pronostic
Groupe1(faible risque)	0 ou 1
Groupe 2 (risque intermédiaire)	2
Groupe 3 (risque élevé)	Au moins 3
Groupe 4 (très haut risque) début de la phase accélérée)	Au moins 1 caractère d'accélération.

IV-2-3-3 La classification de TURA[62]

- Splénomégalie dépassant de 15 cm le rebord costal
- Hépatomégalie dépassant de 6 cm le rebord costal
- Thrombopénie $< 150 \cdot 10^9$ par litre ou $>500 \cdot 10^9$ plaquettes/l
- Globules Blancs $>100 \cdot 10^9 / l$
- Pourcentage 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 facteurs de mauvais pronostic.
- Les durées de survie sont respectivement de 68, 46 et 28 mois dans les trois groupes.

Valeur 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 [27].

IV-2-2 Pendant le traitement

La réponse au traitement est aussi un facteur pronostique 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 alfa et de moins bon pronostic s'il s'agit du Busulfan. [11]

V- TRAITEMENT

V-1 BUTS

On s'efforce d'obtenir une rémission hématologique et si possible une éradication complète et durable des cellules à chromosomes Ph1. Avec l'avènement de la greffe de moelle allogénique il s'agit d'obtenir la guérison complète de la LMC jusque là constamment mortelle. Plusieurs moyens sont disponibles.

V-2 LES MOYENS THERAPEUTIQUES

V-2-1 LA CHIMIOOTHERAPIE

a- Les monochimiothérapies

Les médicaments actifs sont nombreux mais dominés par :

- Le Busulfan (MISULBAN[®])
- et l'hydroxyurée (HYDREA[®])

****Busulfan (MISULBAN[®] ; comprimé à 2 mg)***

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^e et la 20^e semaine.

Le traitement initial nécessite une prise unique quotidienne d'attaque de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour en 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 30 000/mm³ et interrompu si la leucocytose devient inférieure ou égale à 15 000 globules blancs/mm³. celui-ci sera repris dès que le chiffre des globules blancs sera supérieur ou égal à 50 000/mm³. Le busulfan reste malgré tout un produit difficile à manipuler compte tenu de l'effet retardé. Ces effets secondaires étant :

b- l'aplasie médullaire, de mauvais pronostic, due à un surdosage mais pouvant apparaître même chez un sujet bien surveillé,

c- une hyperpigmentation dans les traitements prolongés

d- une aménorrhée et une azoospermie

e- la fibrose pulmonaire interstitielle

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

*** L'hydroxyurée (HYDREA® 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 40mg/kg pendant 15 à 21 jours, l'hydréa (HU) entraîne une dépression médullaire rapide. L'arrêt du médicament est suivi d'une remontée tout aussi rapide que 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 nauséeux. On note fréquemment une alopécie 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 [32].

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 100 000

globules blancs/mm³, de plus, contrairement au busulfan, l'HU reste actif en phase acutisée.[32]

****Les autres monochimiothérapies***

De nombreux antimitotiques ont été essayés en phase chronique mais sont loin de donner des résultats comparables à ceux du busulfan ou de l'hydroxyurée, qu'il soit administré seul ou en association. Nous pouvons citer : les moutardes à l'azote (caryolysine ; 6-thioganine (lanvis) ; le mephalan (ALKELAN[®]) le cyclophosphamide (ENDOXAN[®]) ; la 6-mercaptopurine (PURINETHOL[®]).

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

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

b- Les polychimiothérapies

Elles associent souvent alcaloïdes de la pervenche, anthracyclines, cytosine-arabinoside et corticoïdes. Expérimentales dans la phase chronique, elles sont surtout utilisées dans les formes lymphoblastiques.
[25]

V-2-2 La radiothérapie

L'irradiation externe de la rate a été le premier traitement utilisé avec succès dans la leucémie « splénique » en 1312 [32]. 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 échec des traitements chimiothérapeutiques. [33]

V-2-3 L' Interféron alpha (introna^R ; roferon^R)

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 IFN-alpha sont prescrits à la dose de $5 \cdot 10^6$ UI/m²/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 la rémission hématologique complète (RHC), les phases chroniques tardives 50 à 60%, en accélération ou transformation aiguë 20 à 40% [34].

La surveillance du traitement est hématologique et cytogénétique. 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.

-des 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.

V-2-4 Imatinib mésylate (glivec®, STI 571® ; gélule à 100mg).

L' imatinib mésylate est le premier médicament anticancéreux de sa catégorie : il fait partie des anti-tyrosines kinases [35]. Il est utilisé spécifiquement dans le traitement de certaines leucémies myéloïde chroniques. Ce médicament empêche l'action d'une enzyme (la tyrosine

kinase), enzyme qui contrôle le développement et la mort des cellules cancéreuses de la LMC qui sont Phi positif (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 L.M.C réfractaires à l'interféron ; il

devient le traitement de première ligne de la L.M.C [36]. 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'accutisation [36].

Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie ;
- les rétentions hydriques et l'oedème ;
- nausées, vomissements ;
- diarrhée ;

- myalgies, crampes musculaires ;

V-2-4 La greffe de moelle osseuse

a- La greffe de la moelle allogénique.

C'est lors de la transformation blastique que la greffe de la moelle allogénique a été d'abord 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 [10]. 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 [25].

V-2-5 Autres moyens thérapeutiques

a- La splénectomie

Elle reste limitée dans ses 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 [38].

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 [39].

Elle a actuellement deux indications principales :

-au diagnostic en cas d'hyperleucocytose majeure supérieure à 100 000GB/mm³ et symptomatique (« poumon hyperleucocytaire ») avec leucostase dans les capillaires pulmonaires, responsables d'une défaillance cardio-respiratoire ; troubles neurologiques, priapisme.

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

V-2-6 Traitements adjuvants

Ils comportent 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 (URICOZYNE®) est alors indiquée, le relais étant pris par l'allopurinol.

V-3 CONDUITE THERAPEUTIQUE

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

Les indications thérapeutiques dépendent de l'âge et du score pronostic.

Schématiquement à la phase chronique on débute presque toujours par l'hydroxyurée, facile à manier et préférée au busulfan. (Surtout si une greffe est envisagée). La greffe allogénique sera pratiquée dans l'année qui suit le diagnostic chez le patient de moins de 35 ans et éventuellement jusqu'à l'âge de 45 à 50 ans, surtout si le pronostic au diagnostic est défavorable. Si la greffe allogénique génito-identique n'est pas possible un traitement par l'IFN mérite d'être débuté. Il doit être surveillé cliniquement (dépistage des effets secondaires pouvant nécessiter l'arrêt) et cytogénétiquement (l'absence de réponse cytogénétique après 24 mois doit faire stopper le traitement).

-Au-delà de 70 ans, on utilisera préférentiellement l'hydroxyurée.

-En cas d'accélération, l'association IFN alpha à forte dose et chimiothérapie permet parfois le retour à la phase chronique. Si on a la possibilité, une allogreffe doit être rapidement envisagée.

-A la phase de transformation aiguë, seuls les patients ayant une forme lymphoblastique peuvent espérer, dans près de 70 cas, une rémission. Chez le noir Africain, les formes myéloblastiques semblent donner de meilleurs résultats en terme de rémission que les formes lymphoblastiques.[34] Là encore, il faut mettre à profit cette période de rémission toujours courte pour pratiquer la greffe si elle est possible.

Deuxième partie :

NOTRE ETUDE

Chapitre I :

MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL D'ETUDE

I-1 CADRE DE L'ETUDE

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

Ce service représente le premier du genre en Côte d'Ivoire et dans la sous région. Ouvert depuis 1989, il s'occupe des maladies du sang en général et des hémopathies en particulier.

Le diagnostic de la LMC est effectué au laboratoire d'hématologie et les patients sont suivis soit en ambulatoire ou soit hospitalisés dans le service.

I-2 TYPE ET DUREE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les dossiers des malades hospitalisés ou suivis en ambulatoire de 1994 à Juillet 2006.

I-3 POPULATION ETUDIEE

Il s'agit de tout patient atteint de LMC, suivi dans le service.

1 – Critères d'inclusion

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

- Etre un noir africain,
- Etre atteint de LMC documenté par un hémogramme et/ou un myélogramme.

- Etre en phase chronique de la LMC,
- Avoir bénéficié d'un des deux protocoles thérapeutiques suivant :
Interféron alpha+Hydroxyurée seul ou associé à l'aracytine,
- Avoir été suivi dans le service.

2- Critères d'exclusion

- Absence de date d'inclusion,
- Un dossier médical incomplet,
- Les patients ayant une LMC en phase d'accutisation ou d'accélération.

3- Sélection

- f- Ces différents critères ont abouti à la sélection de 40 patients sur lesquels a porté notre étude.

II- METHODE D'ETUDE

II-1 METHODE D'EVALUATION

II-1.1- Enquête épidémiologique

Elle a été faite, soit à partir de l'interrogatoire pour le volet prospectif, soit à partir des dossiers de patients pour le volet rétrospectif.

Nous avons recherché chez chacun de nos malades :

Les données épidémiologiques : l'âge, le sexe, la profession, l'état civil, les antécédents médico-chirurgicaux et gynéco-obtétricaux), le mode et

date de début de la maladie, les premiers signes, le motif de consultation et le délai diagnostique.

II. 1.2- Enquête clinique

Le recueil des données cliniques s'est effectué à partir des dossiers de 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 (≥ 1 cm)
- Splénomégalie (type selon HACKETT)
- Hépatomégalie

Nous avons apprécié l'état général par la présence d'un amaigrissement ou non.

II. 1.3- Bilan diagnostique

a- Hémogramme

➔ La numération globulaire

▶ Principe et technique

Plusieurs techniques tant manuelles qu'automatiques peuvent être employées.

Nous avons utilisé la technique automatique avec un appareil type COULTER COUNTER « Modèle s ». Le fonctionnement de ce modèle est basé sur le procédé de détection volumétrique des particules par variation d'impédance mis 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 comptage 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.

▶ **Résultats**

Hyperleucocytose très forte pouvant dépasser 300 000/ml

➡ **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 sur un étalement de sang sur une lame, la morphologie des hématies.

▶ **Technique**

L'étalement

On dispose une petite goutte de sang sur un des hors 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^{ème}). 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 tamponnée 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.

► Résultats

On note une myélémie importante et polymorphe :

Myéloblastes 1-5%,

Promyélocytes 5-10 %

Myélocytes 10-25 %
Métamyélocyte 10-30 %
Polynucléaire neutrophile 30-40 %
Polynucléaire basophile 1-5 %
Polynucléaire éosinophile 2-5 %

b- le myélogramme

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

➔ Matériel

1. Trocard de MALLARME, on distingue :
 - des trocards pour adultes 30/15 20/15
 - des trocards pour enfants 12/10 10/10
2. Lames propres et bien dégraissées
3. Seringue de 20 cc bien étanche
4. Alcool, compresse, sparadrap.

➔Lieu de ponction

Il existe trois lieux de ponction :

1 - Le sternum : On ponctionne sur la ligne médiane et le plus haut possible, en général au niveau du 1^{er} espace intercostal.

2 – Crête iliaque antéro-supérieure

3 – Crête iliaque postéro-supérieure

Indiquée chez l'enfant.

➔ Technique

- désinfecter le lieu de ponction

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

Pendant la piqûre il existe deux temps : le 1^{er} temps 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 3^{ème} temps consiste à retirer le mandrin et le 4^{ème} temps est celui où on adapte la seringue au trocard, pour aspirer d'un mouvement progressif qui entraîne le mélange de cellules médullaire et de 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^{ème} temps, on réalise un frottis séché fixé et coloré du MAY GRUNWALD GIEMSA comme dans le frottis sanguin.

➔ Résultat

La moelle est très riche avec :

- Prédominance de la lignée granuleuse 80-90 %,
- Prédominance des éléments les plus matures : myélocytes, Métamyélocytes,
- Polynucléaire.
- Fort contingent d'éléments éosinophiles et basophiles.

II. 1.4- Bilan du malade ou bilan du terrain

Ce bilan avait 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 HIV
- Le bilan infectieux au besoin (goutte épaisse, hémoculture...) en cas de signe d'appel.

II. 1.5- Protocoles thérapeutiques

INTERFERON α 2a (Roferon* 3 million d'UI/ jour en sous cutané ,3 jours dans la semaine)

INTERFERON α 2a + CYTOSINE ARABINOSIDE (Aracytine*) 15 mg/m² en sous cutanée 15 jours dans le mois.

Critères d'évaluation

La RCG qui est l'absence du chromosome Philadelphie à l'examen cytogénétique,

Elle peut être complète ou partielle.

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 ; ou normalisation du taux de globules blancs mais avec persistance d'une splénomégalie ou d'une myélémie.

L'échec est une absence d'amélioration du tableau initial.

II-2 CRITERES D'ANALYSE DE LA SURVIE

Nous avons d'une part déterminé la survie globale des patients, ensuite analysé les facteurs influençant cette survie.

Sont considérés comme vivants, les patients dont nous avons eu des nouvelles à la date de pointe.

Malades considérés comme décédés sont des patients dont nous avons la connaissance du décès, directement ou indirectement par une tierce personne.

Malades considérés comme perdus de vue sont des patients dont nous ignorons le devenir.

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

Nous avons eu recours au logiciel STATA pour réaliser les tests statistiques.

Le calcul de la survie s'est fait selon la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des différents facteurs pronostiques.

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 40 patients retenus sur le critère de l'existence d'une date d'inclusion (date d'entrée) et date de pointe (date de décès ou de dernières nouvelles) mentionnées en jour-mois-année (jj-mm-aaaa).

Chapitre II :

RESULTATS

CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

I-1 Caractéristiques épidémiologiques

I-1-1 l'âge

Tableau II : répartition des patients par tranche d'âge

TRANCHES D'AGE	NOMBRE	POURCENTAGE
<30	6	15
30-39	15	37,5
40-49	17	42,5
<50	2	5
TOTAL	40	100

Min : 24 ans Max : 62 ans Moy : 39,050 ET : 9,19 ans
Médiane : 38 ans

Remarque : la tranche d'âge la plus concentrée est située entre 40 et 49 avec un pic de fréquence de 42,5%.

I-1-2 le sexe

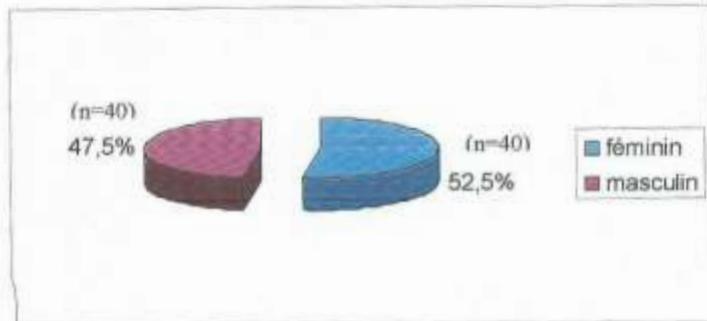


Figure 1 : répartition des patients en fonction du sexe

Sex-ratio : 0,90

Remarque : on note une prédominance féminine avec un sexe- ratio de 0,90.

I-1-3 le niveau socio-économique

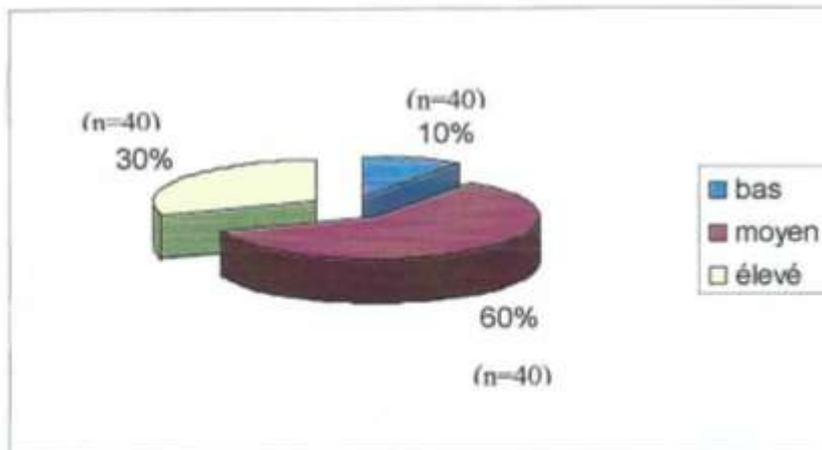


Figure 2 : répartition des patients en fonction de niveau socio-économique

Remarque : les patients ayant un niveau socio-économique moyen prédominent avec un pourcentage de 60%.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

I-1-4 le délai de diagnostic

Tableau III : répartition des patients en fonction du délai de diagnostic

<u>DELAI DIAGNOSTIC (MOIS)</u>	<u>NOMBRE</u>	<u>POURCENTAGE</u>
<6	25	62,5
6-12 M	12	30
>12	3	7,5
TOTAL	40	100

Min : 1 mois
4,29 mois

Max : 15 mois

Moy : 5,8 mois

ET :

Remarque : les patients ayant un délai diagnostique inférieur à 6mois prédominent avec un pourcentage de 62,5%.

I-2 Caractéristiques cliniques

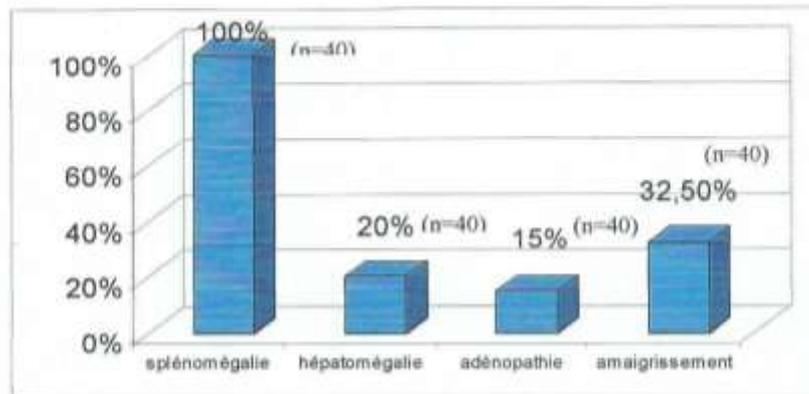


Figure 3 : répartition des patients selon les signes cliniques

Remarque : la splénomégalie est constamment observée chez tous les patients.

I-3 Caractéristiques biologiques

I-3-1 la leucocytoses sanguine

Tableau IV : répartition des patients en fonction de la leucocytose sanguine

LEUCOCYTOSE SANGUINE/cm ³	NOMBRE	POURCENTAGE
<100000	1	2,5
100000-300000	21	52,5
>300000	13	32,5
NP	5	12,5
TOTAL	40	100

Min : 56000
ET : 116701,767

Max : 428000

Moy : 267142,857

Remarque : les patients présentant une hyperleucocytose sanguine comprise entre 100000 et 300000 prédominent avec un pourcentage de 52,5%.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

I-3-2 le taux d'hémoglobine

Tableau V: répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine

TAUX D'HEMOGLOBINE g/dl	NOMBRE	POURCENTAGE
<10	8	20
10-12	25	62,5
>12	7	17,5
TOTAL	40	100

Min : 8 g/dl Max : 16 g/dl Moy : 10,934 g/dl ET: 1,98
g/dl

Remarque : une majorité des patients présente un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12g.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

I-3-3 le nombre de plaquette

Tableau VI : répartition des patients en fonction du nombre de plaquette

NOMBRE DE PLAQUETTE/cm ³	NOMBRE	POURCENTAGE
<150000	18	45
150000-400000	16	40
>400000	6	15
TOTAL	40	100

Min : 38000 Max : 1752000 Moy : 360800 ET : 489561,353

Remarque : la proportion des patients ayant un nombre de plaquette inférieur à 150000 est prédominante.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

I-3-4/ Autres paramètres biologiques

Tableau VII

PARAMETRE	MINIMUM	MAXIMUM	MOYENNE	ECART-TYPE
blastose sanguine	0	0,07	0,051	0,016
promyélocytes sanguins	0,06	0,12	0,097	0,012
PNE	0	0,06	0,024	0,017
promyélocytes médullaires	0,05	0,11	0,077	0,017
PNB	0	0,06	0,015	0,019
lymphocytes	0	0,05	0,018	0,012
blastose médullaire	0,02	0,09	0,048	0,021

I-4 Caractéristiques thérapeutiques

I-4-1 la nature du traitement

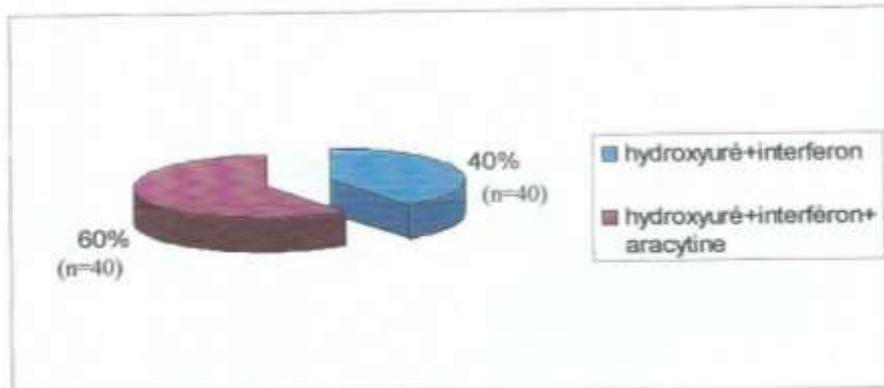


Figure 4 : répartition des patients en fonction du protocole thérapeutique

Remarque : on note une prédominance des patients sous hydroxyurée+interféron+aracytine.

I-3-4 la compliance

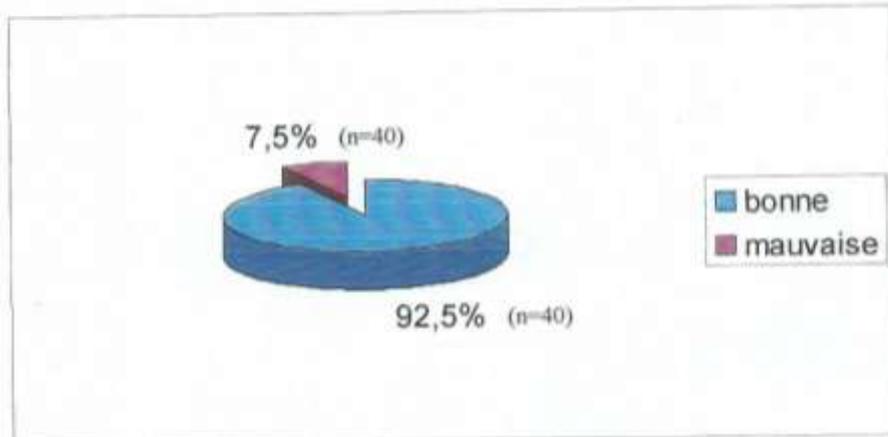


Figure 5 : répartition des patients en fonction de la compliance

Remarque : les patients ayant une bonne compliance prédominent.

I-4-2 la réponse thérapeutique

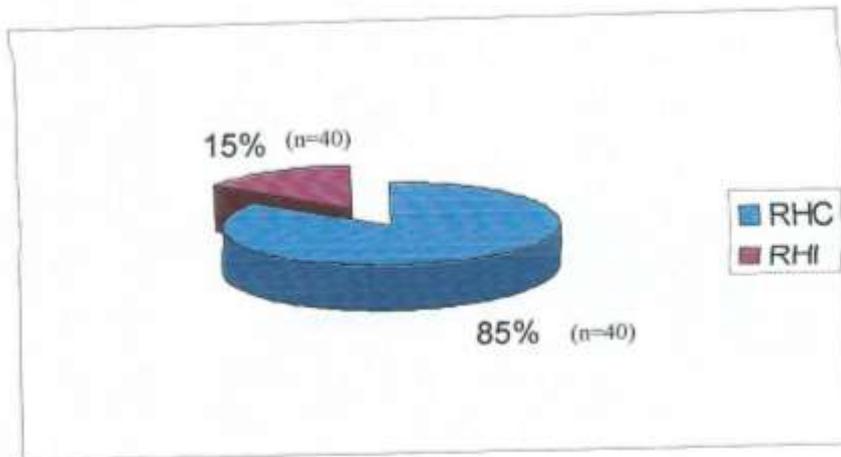


Figure 6 : répartition des patients en fonction de la réponse thérapeutique

Remarque : 85% des patients ont une rémission hématologique complète

I-4-3 le devenir

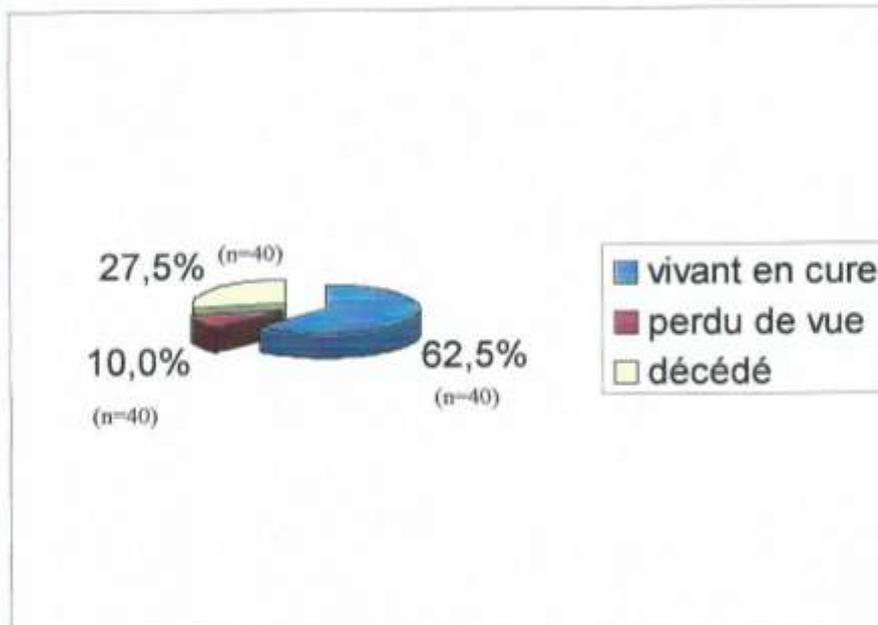


Figure 7 : répartition des patients en fonction du devenir

Remarque : nous avons 62,5% de vivants
27,5% de décès
10% de perdu de vue

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

I-4-4 la toxicité

Tableau VIII : répartition des patients en fonction de la toxicité

TOXICITE	NOMBRE	POURCENTAGE
Alopécie	1	12,5
Herpès	1	12,5
syndrome grippal	6	75
TOTAL	8	100

Remarque : une prédominance des patients présentant un syndrome grippal.

I- DONNEES ANALYTIQUES

II-1 ANALYSE DE LA SURVIE

II-1-1 la survie globale

Kaplan-Meier Graphe de Survie Cum. pour survie
Variable censure : <Sans>

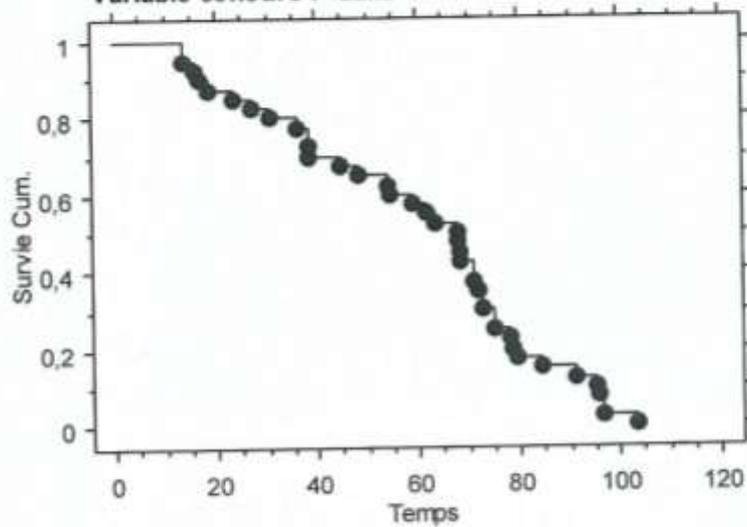


Figure 8 : courbe de survie globale

Médiane de survie : 68,233 mois

PROBABILITE DE SURVIE

14 mois (1 an 2 mois) : 95%

36 mois (3 ans) : 77,5%

96 mois (8 ans) : 7,5%

II-1-2 Influence des paramètres épidémiologiques sur la survie

II-1-2-1 Influence de l'âge sur la survie

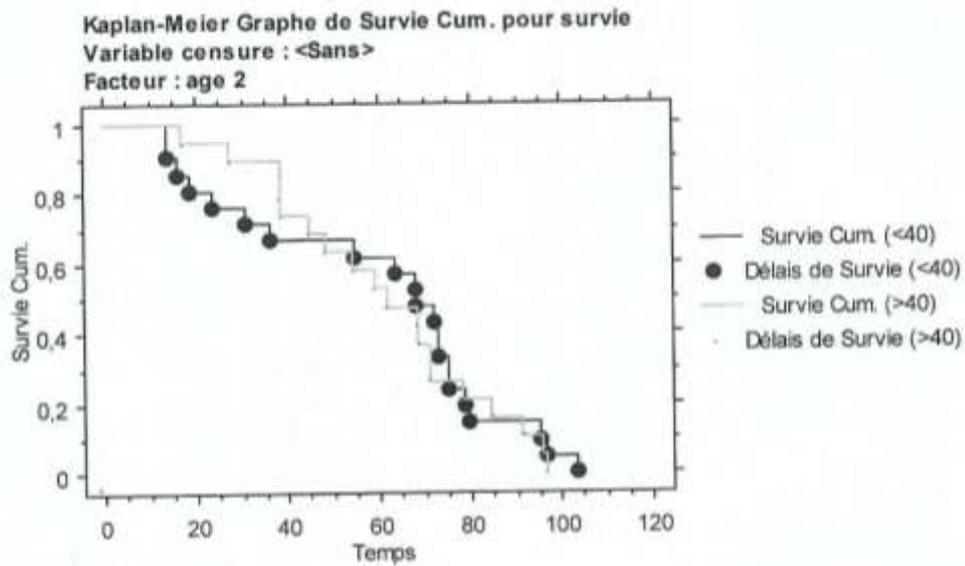


Figure 9 : influence de l'âge sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p = 0,726$

non significatif

II-1-2-2 Influence du sexe sur la survie

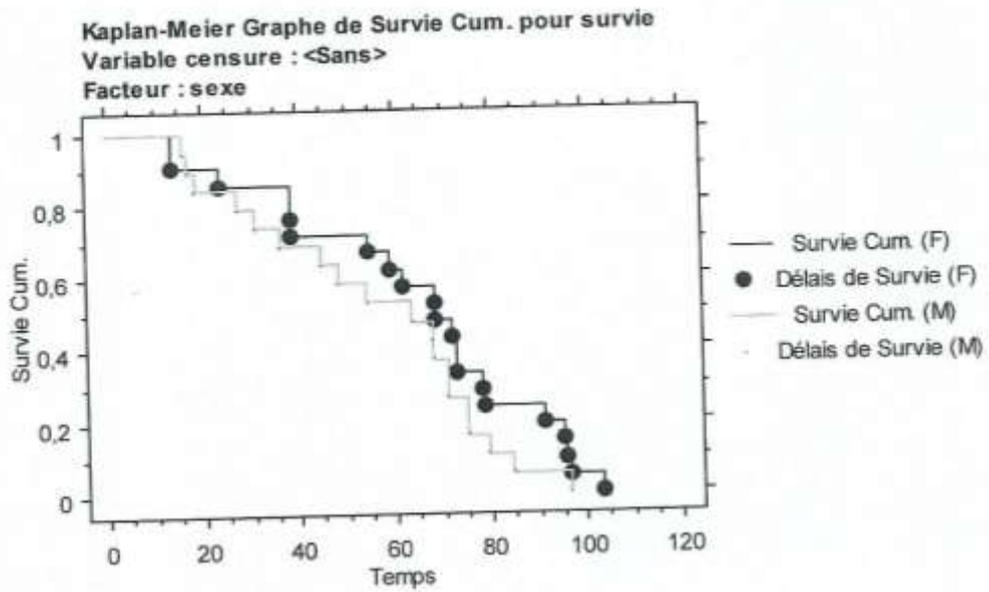


Figure 10 : influence du sexe sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p= 0,226$

non significatif

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-1-2-3 Influence du niveau socio-économique sur la survie

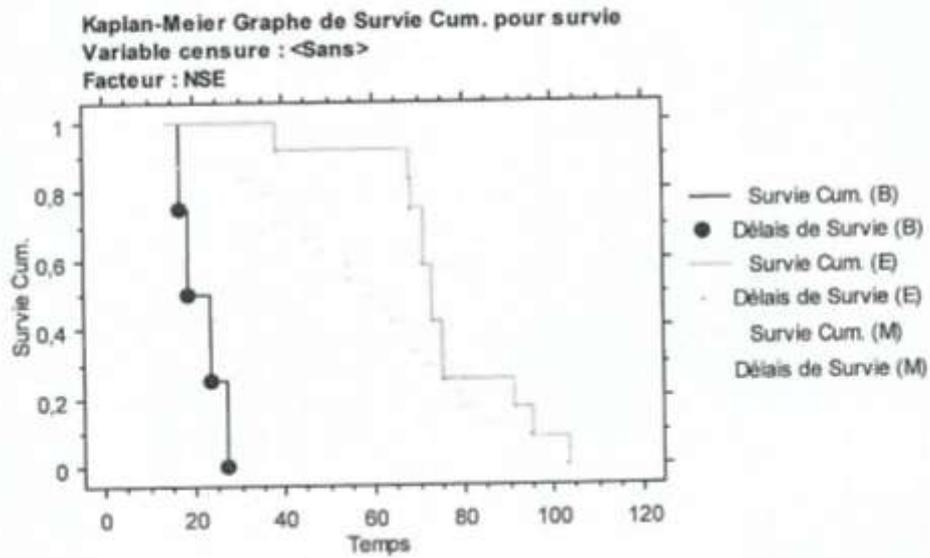


Figure 11 : Influence du niveau socio-économique sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p < 0,0001$

significatif

II-1-2-4 Influence du délai de diagnostic sur la survie

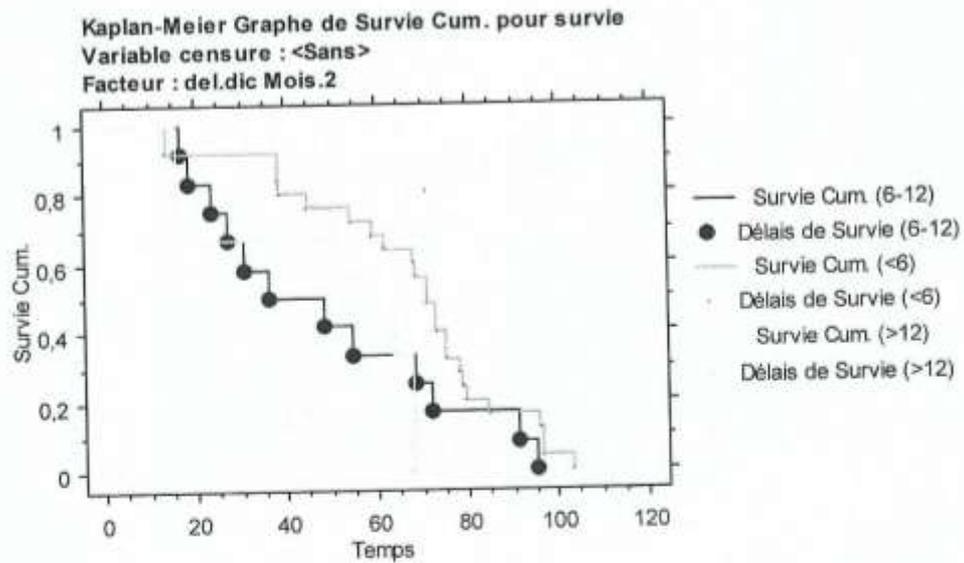


Figure 12 : Influence du délai de diagnostic sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p= 0,067$

non significatif

II-1-3 Influence des caractéristiques cliniques sur la survie

II-1-3-1 Influence de la splénomégalie sur la survie

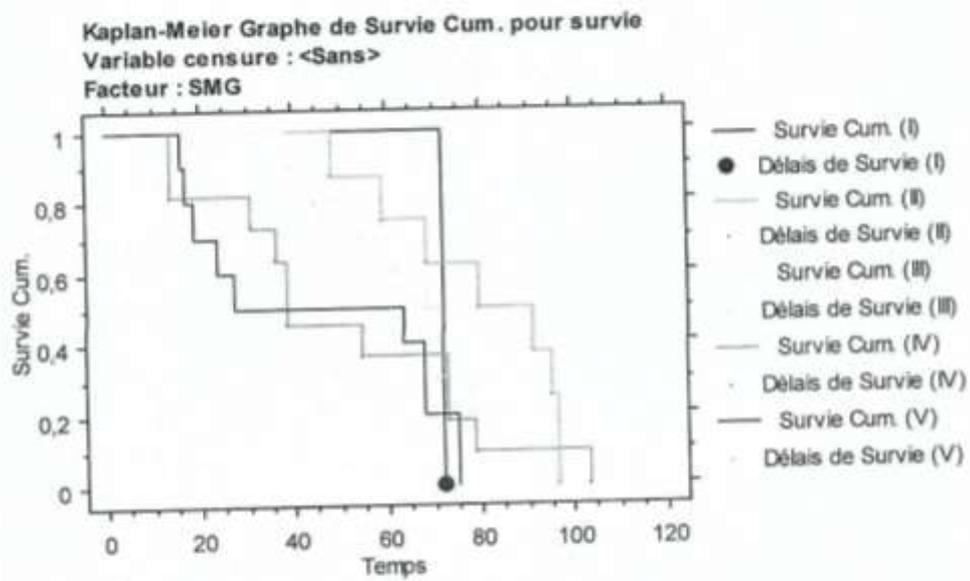


Figure 13 : Influence de la splénomégalie sur la survie

test de Logrank (Mantel-Cox) : $p = 0,107$

non significatif

II-1-3-2 Influence de l'hépatomégalie sur la survie

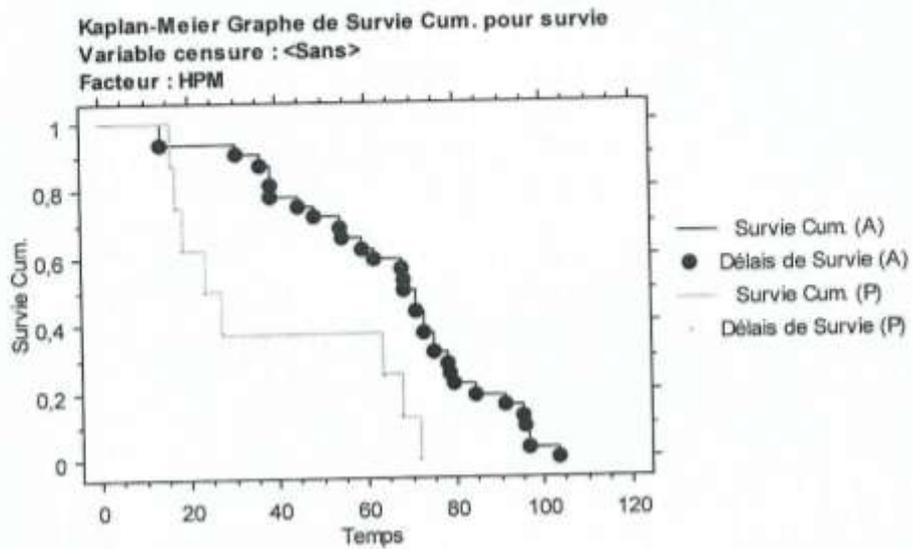


Figure 14 : Influence de l'hépatomégalie sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p= 0,0018$

significatif

II-1-3-3 Influence de l'adénopathie sur la survie

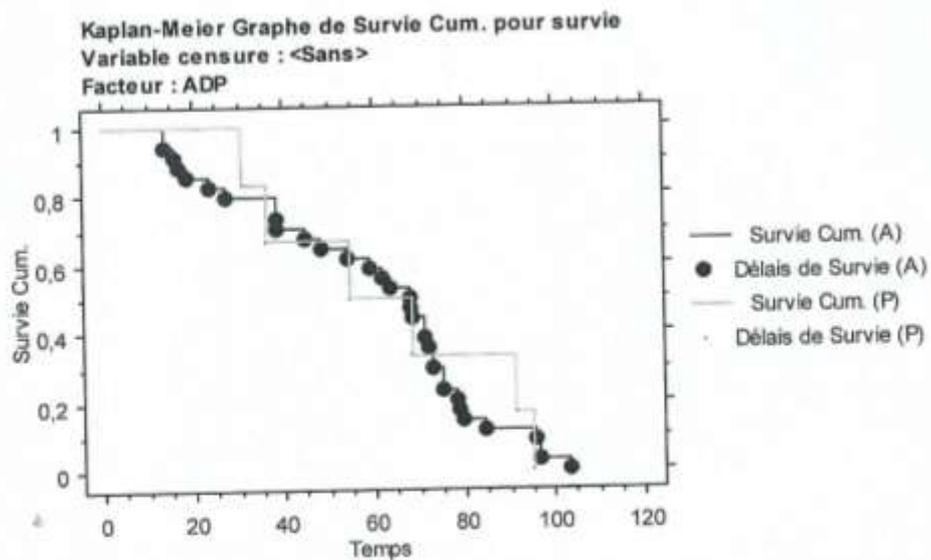


Figure 15 : Influence de l'adénopathie sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p= 0,965$

non significatif

II-1-3-4 Influence de l'amaigrissement sur la survie

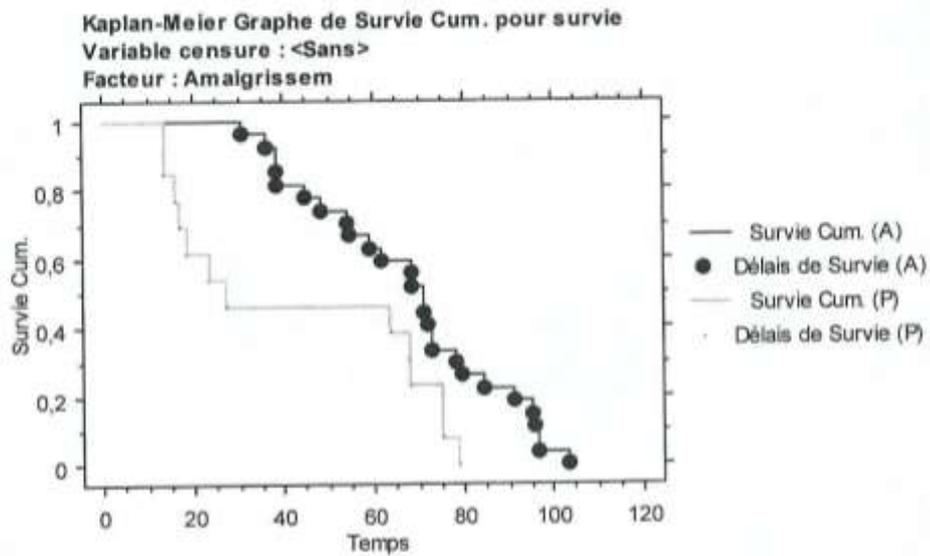


Figure 16 : Influence de l'amaigrissement sur la survie

test de Logrank (Mantel-Cox) : $p = 0,0091$ significatif

II-1-4 Influence des paramètres biologiques sur la survie

II-1-4-1 Influence de la leucocytose sur la survie

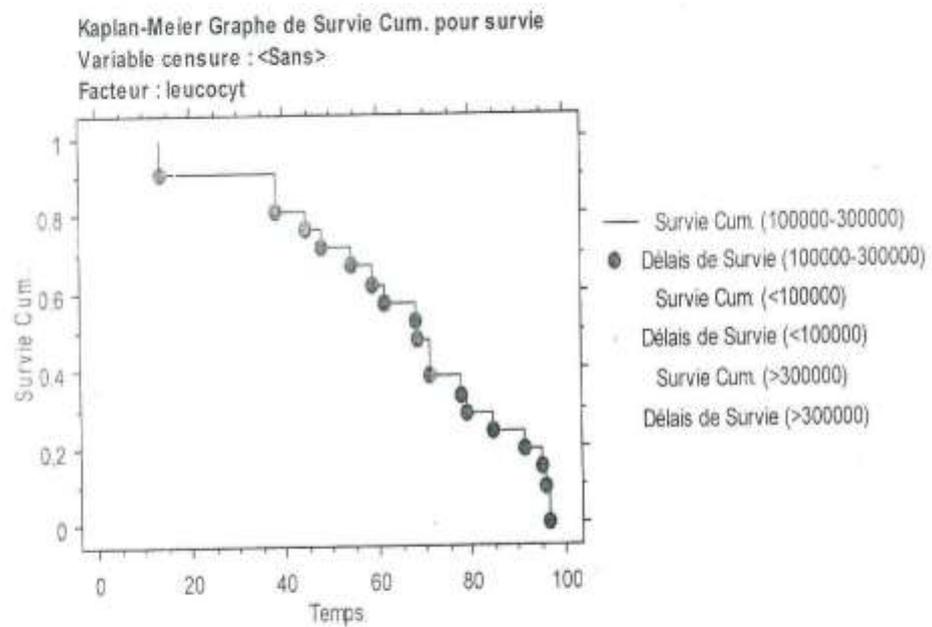


Figure 17 : Influence de la leucocytose sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p = 0,0025$ significatif

II-1-4-2 Influence de l'hémoglobine sur la survie

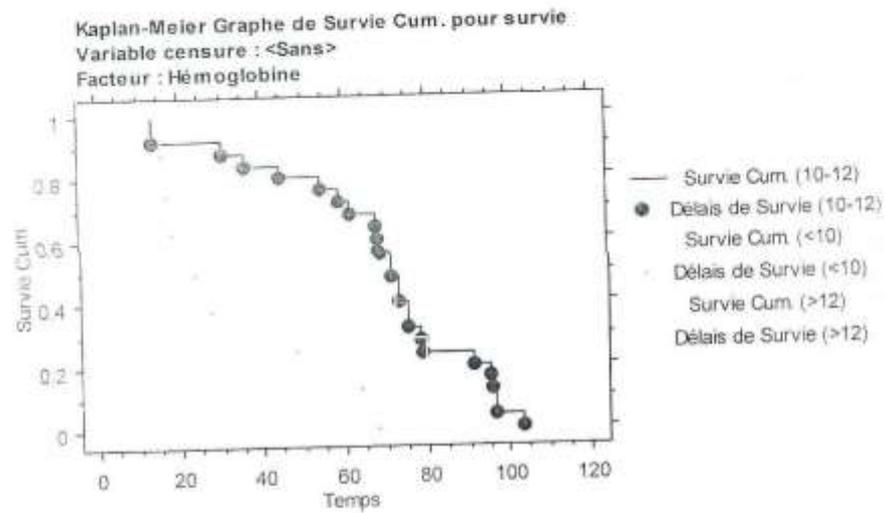


Figure 18: Influence de l'hémoglobine sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p= 0,0003$ significatif

II-1-4-3 Influence du nombre de plaquette sur la survie

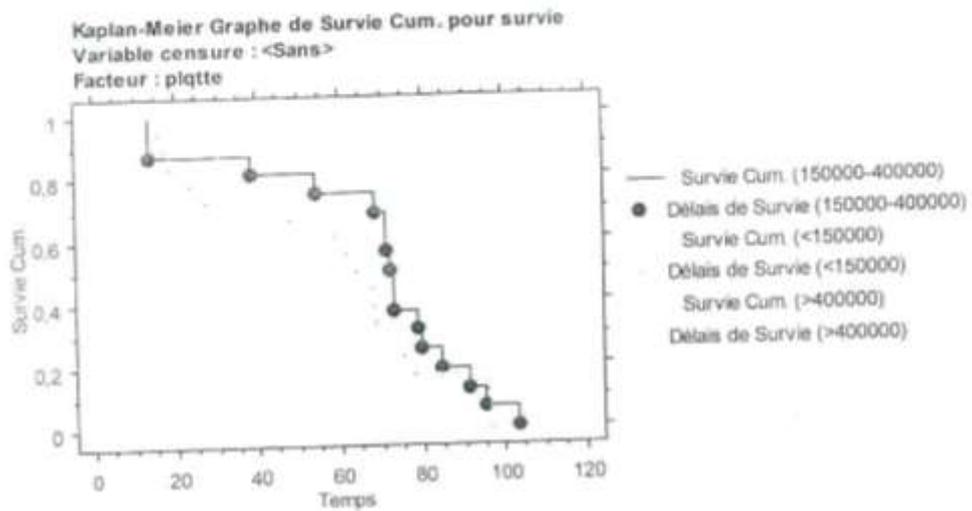


Figure 19 : Influence du nombre de plaquette sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p= 0,0062$

significatif

II-1-5 Influence des caractéristiques thérapeutiques sur la survie

II-1-5-1 Influence de La réponse au traitement sur la survie

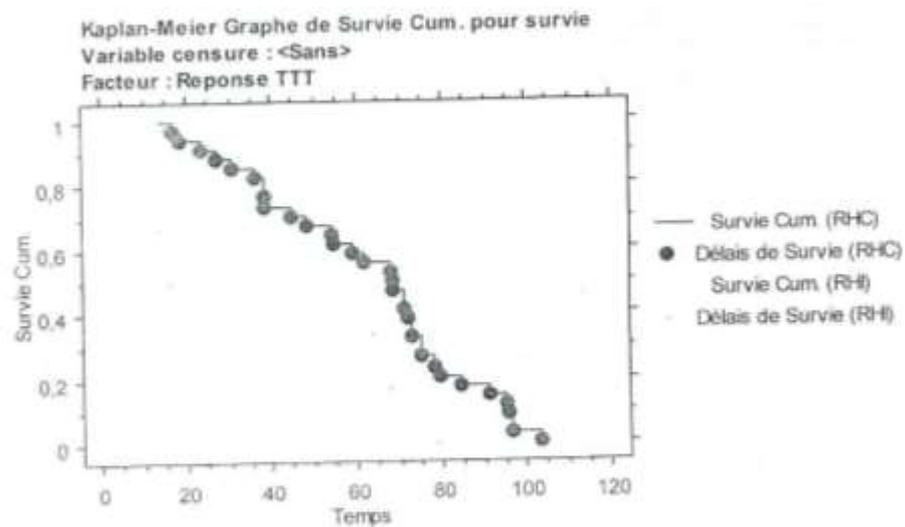


Figure 20 : Influence de La réponse au traitement sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p = 0,069$

non significatif

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-1-5-2 Influence de la durée du traitement sur la survie

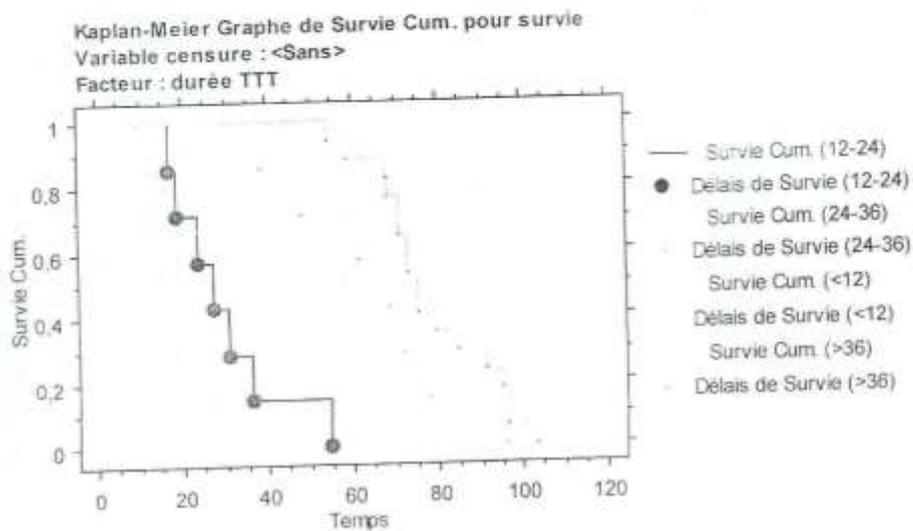


Figure 21 : Influence de la durée du traitement sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p < 0,0001$ significatif

II-1-5-3 Influence du protocole thérapeutique sur la survie

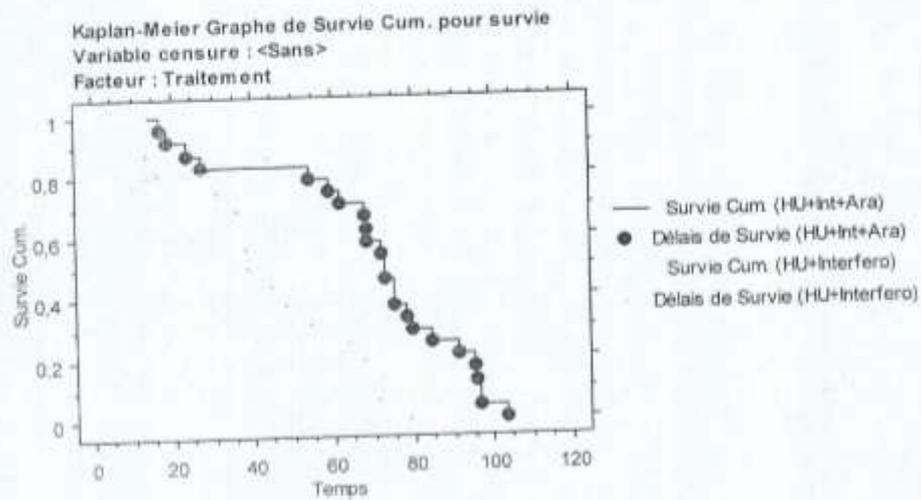


Figure 22 : Influence du protocole thérapeutique sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p = 0,0003$

significatif

II-1-5-4 Influence de la compliance sur la survie

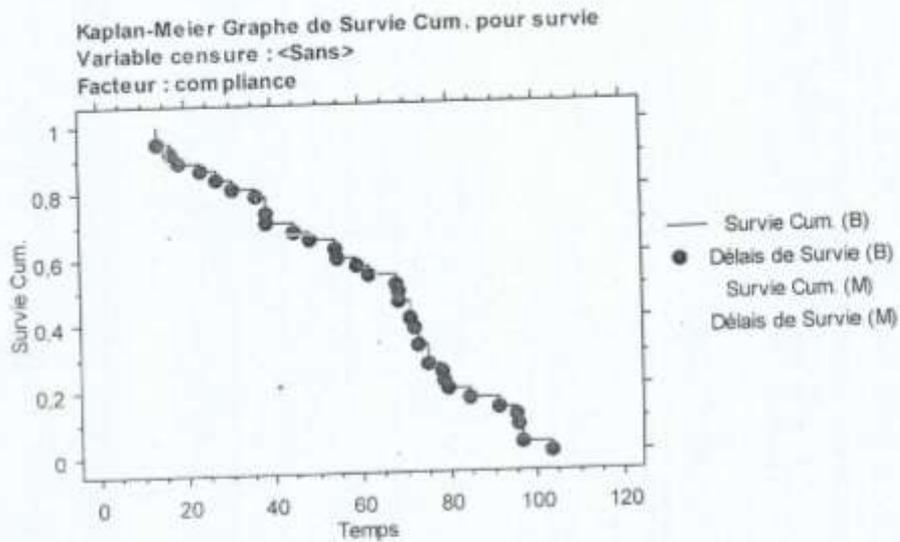


Figure 23 : Influence de la compliance sur la survie

Test de Logrank (Mantel-Cox) : $p = 0,154$ non significatif

II-2 ANALYSE DU DEVENIR

II-2-1 Influence des paramètres épidémiologiques sur le devenir

II-2-1-1 Influence de l'âge sur le devenir

Tableau IX : Influence de l'âge sur le devenir

DEVENIR	AGE <40		AGE ≥40		TOTAL
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
décédé	8	72,73	3	27,27	11
vivant en cure	10	40	15	60	25
TOTAL	18		18		36

Nous avons retiré les perdus de vus (4).

Khi2 : 4,183 DDL : 2 p= 0,124 non significatif

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-1-2 Influence du sexe sur le devenir

Tableau X : Influence du sexe sur le devenir

DEVENIR	SEXE féminin		masculin		TOTAL
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
décédé	4	36,36	7	63,67	11
vivant en cure	15	60	10	40	25
TOTAL	19		17		36

Nous avons retiré les perdus de vus (4).

Khi2 : 1,722 DDL : 2 p= 0,423 non significatif

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-1-3 Influence du niveau socio-économique sur le devenir

Tableau XI : Influence du niveau socio-économique sur le devenir

DEVENIR	NSE bas		moyen		élevé		TOTAL
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
décédé	4	36,36	7	63,67	0	0	11
vivant en cure	0	0	14	56	11	44	25
TOTAL	4		21		11		36

Khi2 : 15,75 DDL : 4 p= 0,0034 significatif

Nous avons retiré les perdus de vus (4).

**PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN**

II-2-1-4 Influence du délai de diagnostic sur le devenir

Tableau XII : Influence du délai de diagnostic sur le devenir

DEVENIR	DELAI DIAGNOSTIC (mois)		6-12 m		>12		TOTAL
	<6	Pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
décédé	3	27,27	5	45,46	3	27,27	11
avant en cure	21	84	4	16	0	0	25
TOTAL	24		9		3		36

Khi2 : 18,051 DDL : 4 p= 0,0012 significatif

Nous avons retiré les perdus de vus (4).

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-2 Influence des caractéristiques cliniques sur le devenir

II-2-2-1 Influence de la splénomégalie sur le devenir

Tableau XIII : Influence de la splénomégalie sur le devenir

TYPE DE SPLENO MEGALIE	DEVENIR						TOTAL
	décédé		perdu de vue		vivant en cure		
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
type I	0	0	0	0	1	4	1
type II	1	9,09	0	0	7	28	8
type III	0	0	1	25	9	36	10
type IV	3	27,27	3	75	5	20	11
type V	7	63,67	0	0	3	12	10
TOTAL	11		4		25		40

Khi2 : 19,866

DDL : 8

p= 0,011

significatif

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-2-2 Influence des autres signes cliniques sur le devenir

Tableau XIV : Influence des autres signes cliniques sur le devenir

SIGNES CLINIQUES	DEVENIR						TOTAL	P	VALIDITE
	décédé		perdu de vue		vivant en cure				
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage			
spatomégalie	7	87,5	0	0	1	12,5	8	0,0001	significatif
anémie	0	0	3	50	3	50	6	0,0012	significatif
maigrissement	10	76,92	0	0	3	23,08	13	<0,0001	significatif

**PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN**

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-3 Influence des paramètres biologiques sur le devenir

II-2-3-1 Influence de la leucocytose sanguine sur le devenir

Tableau XV : Influence de la leucocytose sanguine sur le devenir

DEVENIR	LEUCOCYTOSE SANGUINE						TOTAL
	<100000 nombre	pourcentage	100000- 300000 nombre	pourcentage	>300000 nombre	pourcentage	
décédé	0	0	4	19,05	7	53,85	11
restant en cure	1	4,76	17	80,95	3	14,29	21
TOTAL	1		21		10		32

Chi2 : 13,25 DDL : 4 p= 0,01 significatif

Nous avons retiré les perdus de vue (4).

**PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN**

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-3-2 Influence du taux d'hémoglobine sur le devenir

Tableau XVI : Influence du taux d'hémoglobine sur le devenir

DEVENIR	TAUX D'HEMOGLOBINE						TOTAL
	<10 nombre	pourcentage	10-12g nombre	pourcentage	>12 nombre	pourcentage	
écédé	8	72,73	3	27,27	0	0	11
ant en cure	0	0	19	76	6	24	25
TOTAL	8		25		7		40

Khi2 : 26,761 DDL : 4 p<0,0001 significatif

Nous avons retiré les perdus de vue (4).

**PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN**

II-2-3-3 Influence du nombre de plaquette sur le devenir

Tableau XVII: Influence du nombre de plaquette sur le devenir

	NOMBRE DE PLAQUETTE		150000-400000		>400000		TOTAL
	<150000 nombre	Pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
décédé	8	72,27	3	27,27	0	0	11
vivant en cure	10	48	12	40	3	12	25
TOTAL	18		15		3		36

Khi2 : 16,289 DDL : 4 p= 0,0027 significatif

Nous avons retiré les perdus de vus (4)

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-4 Influence des données thérapeutiques sur le devenir

II-2-4-1 Influence de la réponse thérapeutique sur le devenir

Tableau XVIII: Influence de la réponse thérapeutique sur le devenir

DEVENIR	REPONSE THERAPEUTIQUE		RHI		TOTAL
	RHC		nombre	pourcentage	
décédé	Nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
vivant en	5	45,46	6	54,54	11
cure	25	100	0	0	25
TOTAL	30		6		36

Khi2 : 18.61 DDL : 2 p < 0,0001 significatif

Nous avons retiré les perdus de vus (4)

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE
CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-4-2 Influence du protocole thérapeutique sur le devenir

Tableau XIX: Influence du protocole thérapeutique sur le devenir

DEVENIR	PROTOCOLE THERAPEUTIQUE				TOTAL
	HU+interféron+Ara		HU+Interféron		
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
décédé	4	36,36	7	63,64	11
vivant en cure	20	80	5	20	25
TOTAL	24		12		36

Khi2 : 12,73 DDL : 2 p= 0,0017 significatif

Nous avons retiré les perdus de vus (4).

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYOLOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

II-2-4-3 Influence de la compliance sur le devenir

Tableau XX: Influence de la compliance sur le devenir

DEVENIR	Bonne		mauvaise		TOTAL
	Nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	
décédé	8	72,73	3	27,27	11
vivant en cure	25	100	0	0	25
TOTAL	33		3		36

Khi2 : 8,55 DDL : 2 p= 0,014 significatif

Nous avons retiré les perdus de vus (4).

DISCUSSION

I-/CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

I-1/ CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

I-1-1/ L'AGE

L'âge moyen de notre population d'étude était de 39,81 ans avec des extrêmes de 24 ans et 62 ans. La tranche d'âge la plus atteinte est celle de l'adulte jeune entre 30 ans et 39ans, soit 42,5% des cas.

Notre moyenne d'âge est compatible avec celle rapportée par la plupart des statistiques européennes qui la situait à 41 ans [10,25,11,12,40].

En Côte d'Ivoire, nos résultats corroborent ceux de ZIKE [41], DONGHO [15] et KOUROUMA [43] qui trouvaient respectivement 37 ans, 40 ans et 39 ans. Cette moyenne est néanmoins supérieure à celle rapportée par certaines séries africaines. En effet, BOUROUMA [33] au Mali, rapportait 36,6 ans. EHOLIE [44], TEA et coll [9] trouvaient une moyenne d'âge respectivement de 35 ans, 16 ans et 35 ans. HESSOU [14] au Bénin, lui obtenait 32,5 ans.

Philippe Bernard [42] rapportait une tranche d'âge entre 40 et 50 ans qui reste supérieure à la notre et même à celle de LEGBEDJI [45] pour qui cette tranche se situait entre 31 et 45 ans.

La différence observée au niveau des tranches d'âges les plus atteintes serait liée à l'espérance de vie plus longue en Europe.

En Afrique, la différence serait probablement liée à l'espérance de vie améliorée en Côte d'Ivoire par rapport aux autres pays africains.

I-1-2/ LE SEXE

Nous avons recruté 21 patients de sexe féminin et 19 patients de sexe masculin soit un sex-ratio de 0,90 en faveur du sexe féminin. LINHARD et coll [5] au Sénégal, rapportaient une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,85.

Nos résultats ne sont pas conformes à ceux de DONGHO [15], TEA [9], YAO [46] au CHU de Treichville, qui ont respectivement observé un sexe ratio de 1,5, 1,5 et 1,4 avec une prédominance masculine avant 30 ans. Cette différence observée serait liée à un biais de recrutement.

I-1-3/ LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE

Nous notons une nette prédominance des patients ayant un niveau socio économique moyen, soit 60% puis viennent les patients ayant un NSE élevé soit 30% et 10% ayant un NSE bas. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par BILE dont 63,6% des cas avec un NSE moyen par contre ils sont différents de ceux rapportés par LEGBEDJI [45] dont 61,5% avec un NSE bas et 31,5% un NSE moyen. Ceux de DONGHO [15] ont un NSE bas à 59% et 32% un NSE moyen. KOUROUMA [43] quant à lui, a obtenu 56% de NSE bas et 33% de NSE moyen.

Cette faible représentativité des patients au N.S.E bas, n'est que le corollaire de la faiblesse du revenu des couches sociales défavorisées

et, d'une prise en charge inexistante en Afrique Noire, avec à l'opposé un protocole thérapeutique très coûteux.

I-2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES

I-2-1 Répartition des patients en fonction du délai de diagnostic

L'ancienneté des troubles est variable selon les patients. Selon TEA [9], ces troubles durent en moyenne depuis 12 mois, avec des extrêmes allant de 2 semaines à 4 ans.

Pour apprécier l'influence du délai de prise en charge dans la survie des patients, nous avons reparti les patients en trois groupes de délai diagnostic différent:

inférieur à 6 mois fortement représentés soit 62,5% ;

entre 6 et 12 mois, soit 30% de l'échantillon ;

supérieur à 12 mois rarement rencontrés soit 7,5% ;

Le délai moyen de diagnostic de la maladie, dans notre étude était de 5,8 mois avec des extrêmes allant de 1 à 15 mois

I-2-2 Répartition selon le type de splénomégalie.

La splénomégalie a été observée dans 100% des cas chez nos patients. Cette proportion est retrouvée dans la plupart des séries [11,12,34,35,37,41]. Les patients splénectomisés n'ont pas été pris en compte dans notre recrutement.

Cependant, certains auteurs européens MAIGRE [11], TEILLET et coll. [19], REIFFERS [12] ont tous retrouvés une proportion de 95%. Quant à BRIERE [4], il observe dans 90% des cas une splénomégalie aisément

palpable. L'analyse de nos résultats a permis de noter que tous les types peuvent être retrouvés à l'exception du type I qui est rarement observé.

Ces résultats confirment ceux obtenus par l'étude de KOUROUMA faite au CHU de Yopougon qui notait que 44% des patients avaient au moins une splénomégalie de type IV au moment du diagnostic.

En dépit des résultats de SAHYON [50], TEA et coll.[9] et qui avaient objectivés respectivement 74% et 78% de cas de splénomégalie, notre recrutement reste conforme aux résultats de DONGHO[15] et NACOUUMA [13] et partageons avec TEILLET [19] l'idée selon laquelle qu'exceptionnels sont les cas de L.M.C sans grosse rate. Ceci révèle l'intérêt de l'échographie dans les cas de splénomégalie non perceptible à la palpation. Dans notre série, les fréquences en fonction du volume de la rate ont été les suivantes :

- 2,5% pour le type I ;
- 20% pour le type II ;
- 25% pour le type III ;
- 27,5% pour le type IV ;
- 25% pour le type V ;

I-2-3 Répartition des patients selon l'existence ou non d'un amaigrissement.

Dans notre étude, un amaigrissement a été répertorié dans 32,5% des cas. A l'opposé, dans 68,5% des cas les patients présentaient pour la

plupart, un bon état général. Ce résultat se rapproche des autres auteurs africains notamment TEA et coll. [9] qui ont observé une altération de l'état général dans 31% des cas. Dans le même élan, ceci corrobore les

données occidentales selon lesquelles : l'état général reste conservé dans la majorité des cas de L.M.C en phase chronique [5,7,18].

1-2-4 Répartition des patients selon l'existence ou non d'adénopathie.

La majorité des patients, soit 85% des cas ne présentait pas d'adénopathie. Elle n'a été présente que dans 15% des cas. Nous convenons avec ANTOINE BROUSTET[49] que les adénopathies sont rares au moment du diagnostic. TEILLET et coll. [48] vont plus loin affirmant que les adénopathies sont absentes à la phase chronique de la maladie. La différence observée serait liée à la précocité du diagnostic plus manifeste en Europe qu'en Afrique.

Les cas d'adénopathies, soit 15%, observées dans la cohorte de notre étude ne peuvent être imputées à la maladie leucémique. Notre étude ayant une note majoritairement rétrospective, il a été difficile de rechercher des phénomènes intercurrents (infection virale, bactérienne etc.) susceptibles de justifier leur présence ou s'agirait-il de la particularité du Noir africain selon DONGHO[15]. Toutefois, nous partageons avec certains auteurs (KANTARJIAN, MAIGRE) l'idée selon laquelle, l'existence d'une adénopathie en dehors de tout argument d'accélération ou d'accutisation est un signe négatif dans le diagnostic d'une L.M.C en phase chronique.

I-2-5 Répartition des patients selon l'existence ou non de l'hépatomégalie.

L'hépatomégalie est présente chez 20% des patients recensés. Ce nombre entre dans la fourchette de certains auteurs tels que GUILMIN[16] et, KANTARJIAN [28] qui rapportent des pourcentages allant de 10% à 30%.

Malgré sa présence chez certains patients, elle reste exceptionnelle selon les données de la littérature occidentale, qui rapportent que l'existence d'une hépatomégalie peut être observée en phase chronique de la maladie.

Cependant, les pourcentages élevés d'hépatomégalie au cours de certaines études telles que rapportées par TEILLET et coll. [49] sont le fait des formes évolutives de la L.M.C (accélération, accutisation).

I-3 CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

I-3-1 Répartition selon la leucocytose sanguine.

L'hyperleucocytose est une anomalie constamment observée chez tous nos malades. Le taux de leucocyte oscille entre 56000 et 428000GB/mm³ avec une moyenne à 267142GB/mm³. Si chez 5 patients représentant 12,5% de l'effectif, la leucocytose sanguine n'a pas été précisée, l'hyperleucocytose était généralement comprise entre 100000 et 300000GB/mm³ soit 52,5%. Elle était rarement inférieure à 100000GB/mm³.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

On note cependant, une proportion non négligeable d'hyperleucocytose supérieure à $300000/\text{mm}^3$ soit 32,5% des cas.

Pour ce qui est de la valeur moyenne de l'hyperleucocytose, KONE [8] au CHU de Yopougon en Côte d'Ivoire, NACOULMA [13] au Burkina Faso ont trouvé respectivement $243000 \text{ GB}/\text{mm}^3$ et $214000 \text{ GB}/\text{mm}^3$. En ce qui concerne le taux le plus fréquemment retrouvé KONE [8] à propos de 100 cas de LMC, KOUROUMA [43] en Côte d'Ivoire ont également rapporté que la majorité des malades avait une hyperleucocytose comprise entre 100000 et $300000 \text{ GB}/\text{mm}^3$ respectivement 45% et 62% des cas.

A l'opposé TEA et coll. [9] à propos de 69 cas de L.M.C avaient obtenu une moyenne de $303000 \text{ GB}/\text{mm}^3$, les extrêmes allaient de 6000 à $952000 \text{ GB}/\text{mm}^3$. Ces valeurs sont superposables aux nôtres exception faite aux formes paucileucocytaires où on retrouve des valeurs comprises entre $6.000 \text{ GB}/\text{mm}^3$ et $7.200 \text{ GB}/\text{mm}^3$ rapportées exceptionnellement par TEA [9] et HESSOU [14].

Si nos valeurs se rapprochent de celles des séries africaines, elles s'éloignent au contraire des résultats obtenus par les séries européennes.

En effet, GUILHOT [18] a rapporté un taux médian de $100.000 \text{ GB}/\text{mm}^3$ données obtenues à l'hôpital Saint Louis de Paris chez des patients porteurs de L.M.C. Dans une série ancienne de 1000 malades vue à l'hôpital de Saint Louis 1955 et 1975 TANZER [17] et GUILHOT [18] avaient noté que 30% de ces malades avaient une leucocytose sanguine comprise entre 10000 et $100000 \text{ GB}/\text{mm}^3$ contre 50% entre 100000 et $300000 \text{ GB}/\text{mm}^3$. Seulement 2% de ces patients avaient une leucocytose à $500000 \text{ GB}/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic. L'étude comparative de nos résultats aux données de la littérature européenne

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN

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 à $100000\text{GB}/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic est nettement supérieure à celle observée dans les séries africaines. GUILHOT l'explique par un diagnostic précoce sur la base d'un hémogramme systématique dans le cadre d'un bilan de santé surtout dans les groupes à risques. L'hyperleucocytose supérieure à $500000\text{GB}/\text{mm}^3$ au moment du

diagnostic est rare en Europe, mais observée en Afrique et peut s'expliquer par les retards de consultation.

Formule leucocytaire

	Min.	Moyenne	Max.
PNE	0%	2,4%	6%
PNB	0%	1,5%	6%
Blastose sanguine	0%	5,1%	7%
Promyélocytes sanguins	6%	9,7%	12%

Le taux moyen de PNE est de 2,4%. Le taux moyen de PNB est de 1,5%. La valeur moyenne des promyélocytes est de 9,7%. Le caractère important de la myélémie est conservé dans notre série. Cependant, ces valeurs ne sont pas superposables à celles obtenues par DONGHO [11] qui trouve respectivement 1,5% pour les PNE, 0% pour les PNB et 10% pour les promyélocytes

Myélogramme

La valeur moyenne des promyélocytes est de 11% et celle de la blastose médullaire 4,8% avec des extrêmes allant de 2% à 9%. Ceci se justifie par le fait que tous les patients recrutés étaient en phase chronique de la maladie leucémique.

I-3-2 Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Le taux d'hémoglobine de notre série varie entre 8 et 16 g/dl avec une moyenne à 10,93g/dl. Dans la majorité des cas, ce taux était supérieur à 10g/dl soit 80% des cas. Ces résultats confirment la discrétion de l'anémie constatée par les auteurs européens.

Cependant de nombreux auteurs s'accordent sur l'existence d'une anémie chez 90% des patients [42,14,8,43]. La différence observée ne s'explique que par les retards de consultation constatés en Afrique.

I-3-3 Répartition selon le nombre de plaquettes.

Dans notre série, le chiffre des plaquettes est compris entre 38.000 et 1.750 000 Plt/mm³ avec une moyenne à 360.800 Plt/mm³. Dans 45% des cas il existe une thrombopénie.

A l'opposé l'hyperplaquettose est faiblement présente, elle n'intéresse que 15 % des cas.

Néanmoins nous retenons comme BROUSTET [1], l'idée selon laquelle le nombre de plaquettes est souvent normal soit 40 % dans notre population ou élevé 15 % des cas, mais exceptionnellement diminué.

I.4 CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES

I.4.1 Répartition selon le protocole thérapeutique .

Nos patients dans la majorité des cas soit 60% ont bénéficié du protocole thérapeutique HU+ IFNa + ARA et dans 40% de l'association HU + IFNa.

Ceci nous a permis d'apprécier la survie avec l'un ou l'autre protocole. Comme l'attestent certains auteurs européens [7,21], la L.M.C est une affection dans laquelle les meilleurs résultats sont obtenus avec des protocoles incluant plusieurs médicaments.

Le traitement doit permettre de résoudre deux problèmes:

- la réduction de l'hypercellularité
- la correction de l'anomalie chromosomique.

Ceux-ci se traduisent respectivement en terme de rémission hématologique et rémission cytogénétique.

I.4.2 Répartition selon la compliance thérapeutique.

Dans notre série la compliance a été bonne dans 92,5% des cas et mauvaise seulement dans 7,5% des cas. La mauvaise compliance serait liée probablement au coût occasionné par le traitement ; de plus la diminution ou disparition spectaculaire de la splénomégalie au bout de trois mois de traitement provoque une confusion chez les patients qui

l'interprètent comme une guérison et désertent de fait nos consultations.
Ce manque d'information est préjudiciable à la survie du patient.

1.4.3 Répartition selon la réponse thérapeutique

La première réponse observée au cours du traitement de la L.M.C est la rémission hématologique qui se traduit par la disparition des signes cliniques notamment la splénomégalie et la normalisation de la numération globulaire.

Elle peut être complète (RHC) ou incomplète (RHI). Dans 85,5% des cas de notre série la réponse hématologique a été complète. La réponse cytogénétique a été documentée seulement pour deux cas. On observe par contre un taux de RHI faible soit 15% des cas.

Le fort taux de RHC atteste de l'efficacité de nos protocoles quant à la prise en charge de la L.M.C; confirmant les résultats des auteurs européens [7,21].

Ces résultats se rapprochent également de ceux des études américaines qui obtiennent lors de l'évaluation de la première réponse thérapeutique une RHC avoisinant 90%. 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 KOUROUMA [35] , TEA et coll. [57]: 66%.

Dans notre étude les délais d'obtention des réponses n'ont pas été précisés, mais retenons que : selon HASFORD et HEHLMANN [7], le délai médian pour l'obtention d'une réponse hématologique complète est de 6 mois ; observation faite également par d'autres auteurs notamment OZER et GEORGE[15]. Selon MAHON [21] et KANTARJIAN [31] le délai médian d'obtention d'une réponse cytogénétique complète est de l'ordre de 12 à 17 mois.

1.4.4 Répartition selon le devenir du patient.

Le décès est survenu dans 27,5% des cas, et 10% des patients ont été perdus de vue. Cependant, 62,5% des patients sont vivants et en cure à la fin de notre étude. Les résultats observés s'expliqueraient par la confusion faite par les patients entre disparition d'un symptôme ou d'un signe clinique et la guérison pour ce qui est des patients perdus de vue. Par contre, nous ne pouvons expliquer les décès autrement que par la survenue de la phase de transformation aiguë au cours du traitement chez certains patients.

1.4.5 Répartition des patients selon les effets secondaires.

L'alopécie, l'herpès et le syndrome pseudo-grippal sont les effets toxiques attendus à surveiller à chaque consultation. Dans notre étude, le syndrome pseudo-grippal est l'effet toxique le plus fréquemment observé. Il a été vu dans 75% des cas de toxicité. Il est imputable à l'interféron pour lequel il constitue l'effet indésirable majeur. L'alopécie et l'herpès se partagent les 25% de l'effectif restants de façon équitable. Ces deux effets secondaires ont été rarement observés dans notre série. L'alopécie est légère ou modérée lorsqu'elle est le fait de l'interféron, à l'opposé elle est totale quand elle est provoquée par la cytarabine.

II/ ANALYSE DE LA SURVIE ET DU DEVENIR DES PATIENTS

II-1/ La survie globale

A 14 mois le taux de survie était de 95%. A 3 ans on avait encore un taux de survie élevé soit 77,5%, tandis que à 8 ans il n'était plus qu'à 7,5%. La médiane de survie observée était à 68,233 mois soit 5,6ans. Cette étude confirme les résultats obtenus par les séries européennes notamment ALLAN et SHEPERD [33] d'une part, HASFORD et HEHLMAN[31] d'autre part, prouvant la supériorité de l'interféron alpha(IFNa) en monochimiothérapie sur la chimiothérapie standard avec des médianes de survie respectivement de 66 mois contre 58 mois pour le dernier. De même GUILHOT [18] retrouve une survie à 3 ans estimée à 88%.

Si l'acquisition est faite sur l'obtention d'un gain de survie, sous IFNa en monochimiothérapie, le problème reste entier, quant à l'intérêt des associations et l'identification des facteurs prédictifs de la survie.

II-1/ Influence des caractéristiques épidémiologiques sur la survie et le devenir

II-1-1/ Influence de l'âge sur la survie et le devenir

Au regard de nos résultats on note une survie prolongée dans le groupe des plus de 40 ans par rapport à celui des moins de 40 ans, soit respectivement 60% contre 40%. La différence de survie entre les deux tranches d'âge n'est pas statistiquement significative au test choisi ($p=0,726$).

Ce résultat paradoxal ne s'explique que par la faiblesse des effectifs des deux tranches d'âge. D'ailleurs, dans la classification très utilisée par SOKAL et al. [54], l'âge jeune est un facteur de bon pronostic. Pour SOKAL, TALPAZ [54] et MAIGRE [38], l'âge croissant constitue un facteur péjoratif pour la survie. KATARJIAN [30] considère l'âge supérieur ou égal à 60 ans comme facteur péjoratif pour la survie. Nos résultats montrent que 72,73% des décès avaient moins de 40 ans et 60% des vivants ont plus de 40ans.

La différence observée n'est pas statistiquement significative ($p=0,124$) ; elle est probablement due à la faiblesse des effectifs dans les deux tranches d'âges.

Aussi, nous concluons que malgré sa valeur pronostique notable, l'âge n'a pas eu d'influence sur le devenir des patients dans notre étude.

II-1-2/ Influence du sexe sur la survie et le devenir

Le sexe n'a pas eu d'influence significative sur la survie des patients ($p=0,226$). La petite taille des échantillons expliquerait les différences observées dans les deux groupes.

Le sexe n'a pas eu également d'influence significative sur le devenir des patients sous traitement et par conséquent sur la survie ($p=0,226$). Nous avons observé 36,36% de décès chez les patients de sexe féminin contre 63,67% chez ceux de sexe masculin. La différence observée entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative.

La petite taille des échantillons expliquerait les différences observées dans les deux groupes.

II-1-3/ Influence du niveau socio-économique

La survie des patients augmente avec le niveau socio-économique. Le test statistique utilisé est significatif ($p < 0,0001$) ; ainsi le NSE est un facteur déterminant dans la survie des patients. Au terme de notre étude, les décès ont été enregistrés chez les patients de NSE bas et moyen respectivement dans 36,36% et 63,67% des cas. On n'a pas observé de décès chez les patients dont le NSE était élevé. Nos résultats sont identiques à ceux de DONGHO [11] et comparables à ceux rapportés par KOUROUMA [35] à savoir 56% de NSE bas et 33% de NSE moyen. Si pour les patients de NSE moyen le constat d'un nombre important de décès pourrait s'expliquer par leur plus forte représentation dans la cohorte, pour ceux de NSE bas les décès observés se justifient par l'absence de structures de prise en charge et les difficultés financières rencontrées qui ne permettent pas d'assurer une disponibilité constante du stock de médicaments par ailleurs très coûteux.

II-2/ Influences des paramètres cliniques sur la survie et le devenir

II-2-1/ Influence du délai de diagnostic

L'analyse statistique de l'influence du délai de diagnostic sur la survie montre que les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

Il a été déploré au terme des dix ans, un décès dans 27,27% des cas pour un délai de prise en charge inférieur à 6 mois et supérieur à 12 mois contre 45,56% pour un délai compris entre 6 et 12 mois. En tenant compte de l'effectif pour chaque délai, on remarque que les décès augmentent linéairement en fonction du temps écoulé avant la prise en charge.

La différence est significative au test utilisé. Nous rejoignons ainsi GUILHOT [18] qui affirme que les résultats sont meilleurs si le traitement est débuté rapidement après le diagnostic (inférieur à 12 mois).

II-2-2/ Influence de la splénomégalie

L'analyse statistique de l'influence de la splénomégalie sur la survie montre que les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

Cependant, dans notre série le risque de décès augmente linéairement et de façon significative avec le volume de la rate ($p=0,011$). Cette observation a été également faite par de nombreux auteurs[6,11,18,25,30,32,54,60,61,63].

II-2-3/ Influence de l'hépatomégalie

L'analyse statistique de l'influence de l'hépatomégalie sur la survie montre que les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

Par contre, dans notre étude le décès a été déploré dans 87,5% des cas, chez des patients porteurs d'hépatomégalie. Cette différence est significative en comparaison avec les patients sans hépatomégalie soit 12,5% des cas de décès.

Ce résultat confirme ceux obtenus par GUILMIN[13] et TURA[63], qui considèrent comme DONGHO[11], l'hépatomégalie comme un facteur de mauvais pronostic dans la L.M.C.

II-2-4/ Influence de l'adénopathie

L'analyse statistique de l'influence de l'adénopathie sur la survie montre que les différences observées ne sont pas statistiquement significatives. Dans notre série, il n'a pas été constaté de décès en présence d'adénopathie. Par contre 50% des patients porteurs d'adénopathie sont perdus de vue. Ce résultat ne concorde pas avec ceux obtenus par

DONGHO [11] qui enregistrerait 70% de décès, révélant par la même occasion l'influence significative de l'adénopathie sur le pronostic de la maladie.

II-2-5/ Influence de l'amaigrissement

La survie à 5 ans était estimée à 43% contre 60% chez les patients en bon état général.

L'influence de l'état général sur le pronostic de la maladie est indéniable. Nous convenons avec TEILLET et THIEBAUD [59] que la présence des signes généraux chez un patient en phase chronique est de mauvais pronostic et donc péjorative pour la survie des patients.

Nous avons enregistré un décès dans 76,92% des cas d'amaigrissement.

L'influence de l'état général sur le pronostic de la maladie est indéniable. Nous convenons avec TEILLET et THIEBAUD [59] que la présence des signes généraux chez un patient en phase chronique est de mauvais pronostic et donc péjorative pour la survie des patients.

II-3/ Influence des paramètres biologiques sur la survie et le devenir

II-3-1/ Influence de la leucocytose

L'analyse statistique de l'influence de la leucocytose sur la survie montre que les différences observées sont statistiquement significatives.

Ce résultat cadre avec les données de la littérature où le nombre élevé de leucocytes est jugé péjoratif pour la survie du malade [11,13,54,63,60,61,6].

Nous partageons avec TEILLET [59] l'idée selon laquelle la survie est meilleure pour un nombre de globules blancs inférieur à 100000 GB/mm³.

L'analyse de nos résultats permet d'affirmer que le nombre de décès croît avec l'hyperleucocytose.

Ces résultats révèlent les données suivantes:

- Aucun décès n'a été observé chez les patients dont la leucocytose sanguine était inférieure à 100000GB/mm³
- Le décès a été enregistré dans 19,05% des cas pour un nombre de leucocyte compris entre 100 000 et 300 000 GB / mm³
- A partir de 300000GB/ mm³ nous avons dénombré 53,85% de cas de décès. La progression du nombre de décès par rapport au nombre de leucocyte est linéaire.

Ces résultats cadrent avec les données de la littérature où le nombre élevé de leucocytes est jugé péjoratif pour la survie du malade [11,13,54,63,60,61,6].

Nous partageons avec TEILLET [59] l'idée selon laquelle la survie est meilleure pour un nombre de globules blancs inférieur à 100000 GB/mm³.

II-4/ Influence des paramètres thérapeutiques sur la survie et le devenir

II-4-1/ Influence de la compliance

L'analyse des courbes de survie montre que la compliance n'a pas eu d'influence significative sur la survie des patients de notre cohorte.

II-4-2/ Influence du protocole thérapeutique

L'analyse des courbes de survie montre un avantage certain de survie avec le protocole HU+ IFNa+ARA.

Cela peut s'expliquer ainsi : l'IFNa seul ou combiné entraîne une diminution de la mortalité et de la morbidité ; d'autre part selon GUILHOT l'ARA.c semble agir particulièrement sur les cellules en phase S et les progéniteurs leucémiques.

L'interféron associé à l'aracytine®, selon toujours GUILHOT un double rôle : cytotoxique pour les cellules Ph+ et protecteur pour les cellules normales en les bloquant en phase G₀-G₁[17, 19].

La survie à 3 ans est dans notre série estimée à : 74% sous HU+ IFNa contre 84% sous HU+ IFNa+ARA.

Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par les auteurs européens notamment GUILHOT, TANZER[56] qui rapportent respectivement 76% contre 88%. En Afrique DONGHO [11] obtient de bons résultats 93% contre 100% en ce qui concerne la réponse thérapeutique, cependant cet auteur précise que la différence n'est pas significative entre les différents protocoles comportant l'interféron.

Néanmoins comparés à la chimiothérapie standard (hydroxyurée, busulfan), l'amélioration de la survie sous interféron semble être liée à l'obtention de la réponse cytogénétique. Selon GUILHOT, le busulfan

tout comme l'hydroxyurée ne permettent que d'obtenir un contrôle rapide et efficace des signes et symptômes de la phase chronique de la maladie [20] ; mais ils n'empêchent pas la progression vers les phases aiguës et donc le décès.

A la lumière de nos résultats nous avons fait les constats suivants :

-le décès a été observé dans 63% des cas chez les patients traités par l'association :hydroxyurée- interféron alpha (HU+ IFNa) ;

-dans 36,36% des cas les décès ont été observés chez les patients traités par l'association: hydroxyurée-interféron-aracytine® (HU+ IFNa+ARA) ;

Cela peut s'expliquer ainsi : l'IFNa seul ou combiné entraîne une diminution de la mortalité et de la morbidité ; d'autre part selon GUILHOT l'ARA.c semble agir particulièrement sur les cellules en phase S et les progéniteurs leucémiques.

L'interféron aurait associé à l'aracytine®, selon toujours GUILHOT un double rôle : cytotoxique pour les cellules Ph+ et protecteur pour les cellules normales en les bloquant en phase G₀-G₁[17, 19].

II-4-3/ Influence du type de la réponse thérapeutique

Dans notre série le décès a été observé dans 45,46% des cas chez les patients en rémission hématologique complète (RHC) contre 54,54% des cas chez ceux ayant une rémission hématologique incomplète (RHI).

La différence observée est statistiquement significative.



CONCLUSION

Ce travail a consisté à réaliser le suivi de 40 patients porteurs de LMC en phase chronique et de suivre les différents facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques susceptibles d'influencer la survie et le devenir du patient.

Le cadre de notre étude a été le service d'hématologie de CHU de YOPOUGON sur une période de 12 ans allant de janvier 1994 à juillet 2006.

Pour atteindre nos objectifs, il nous fallait :

- Identifier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients porteurs de la maladie.
- Evaluer la survie et le devenir des patients
- Etablir l'influence des facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques sur la survie et le devenir des patients.

Au terme de notre travail, il ressort les conclusions suivantes :

➤ **Au plan épidémiologique :**

L'âge moyen de notre cohorte est de 39,05 avec des extrêmes allant de 24 à 62 ans et une prédominance pour la tranche d'âge située entre 40 et 49 ans, soit 42% de notre cohorte. Le niveau socio-économique est moyen dans 60% des cas et élevé dans 30% des cas.

➤ **Au plan clinique :**

Les patients présentaient un bon état général dans 67,5% des cas. La splénomégalie était constante, 100% des et de tout type. L'hépatomégalie et l'adénopathie étaient exceptionnelles.

➤ **Au plan biologique :**

L'hyperleucocytose était constante et comprise entre 100000 et 300000 dans 52,5% des cas.

L'anémie était discrète avec un taux moyen de 10,934 g/dl.

La blastose sanguine était en moyenne de 5,1% avec un taux maximum de 7%.

La valeur moyenne des polynucléaires éosinophiles était de 2,4% contre 1,5% de basophilie.

La blastose médullaire était en moyenne de 4,8% avec un taux maximum de 9%.

Les promyélocytes médullaires étaient en moyenne de 7,7% avec un taux maximum de 11%.

➤ **Au plan thérapeutique :**

Les protocoles utilisés dans notre étude étaient soit la bithérapie HU+Inf dans 40% des cas, soit la trithérapie HU+Inf+AraC dans 60% des cas.

La RHC a été observée dans 85% des cas.

Les effets secondaires du traitement étaient prédominés par le syndrome pseudo grippal constaté dans 75% des cas.

➤ **Au plan évolutif :**

Nous avons observé au terme de notre étude 62,5% de patients vivants, 27,5% de cas de décès et les perdus de vue représentaient 10% des effectifs.

La médiane de survie était de 68,233 mois avec une probabilité de survie à 14 mois de 95%, à 3 ans de 77,5% et à 8 ans de 7,5%.

➤ **Au plan analytique :**

La survie des patients de notre cohorte était nettement influencée par les facteurs suivants :

- ✓ Le niveau socio-économique ($p < 0,0001$)
- ✓ L'amaigrissement ($p = 0,0091$) et l'hépatomégalie ($p = 0,0018$)
- ✓ L'hyperleucocytose ($p = 0,025$), le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquette
- ✓ Le protocole thérapeutique et la durée du traitement.

Ainsi la survie était meilleure pour les patients ayant un niveau socio-économique élevé et dont l'état général était bien conservé avec de préférence une absence d'hépatomégalie, une hyperleucocytose modérée. Une absence d'anémie et une plaquetose modérée et soumis au protocole HU+Inf+Ara pendant une durée prolongée.

RECOMMANDATIONS

1- Au personnel de santé

- faire systématiquement un hémogramme chez tout patient présentant à l'examen clinique une splénomégalie ou tout autre symptôme orientant vers une LMC ;
- Recueillir toutes les informations et les consigner dans le dossier du patient avec minutie et sérieux ;
- Adresser le plus tôt possible les malades dans un centre spécialisé d'hématologie pour une meilleure prise en charge ;
- Proposer d'emblée le protocole HU+IFN+ARA ;
- Instaurer une relation médecin-malade dans le but de favoriser la confiance du malade ;
- Faire de l'IEC (Information-Education-Communication) pour le changement de comportement sur l'existence de la maladie, ses manifestations cliniques, sa gravité, la durée de son traitement et son pronostic.

1- A la population générale

- Faire un bilan de santé systématique périodique chaque année comportant au moins un hémogramme ;
- Consulter dans les plus brefs délais un médecin au moindre doute sur un symptôme ;
- Avoir confiance au traitement proposé par le médecin.

2- Aux autorités administratives et politiques

- Instaurer une bonne politique de sécurité sociale ;
- Subventionner les médicaments antimitotiques ;
- Favoriser un accès facile aux médicaments antimitotiques par leur disponibilité à la pharmacie de la santé publique ;
- Susciter l'avènement de laboratoire de haut niveau et de grande qualité.

1-Bartran R. translation of c abl oncogen correlated with the presence of a Philadelphia chronic myelocytic leukaemia, Nature, 1983, 306, 251-277.

2-Hischorn K. Cytogenetic alterations in leukaemia i: Dameshek W, Dutcher RM. Perspective in leukaemia. Grune and Station, Ed. New-York, 1968; 113-122.

3-Morris SW, Daniel L, Ahmed CM, Elias A, Leibowitz P. Relationship of ber breakpoint to chronic phase during survival and blast crisis lineage in CML patients presenting in early chronic phase, Blood, 1990,75,p.2035.

4-Brière JHR. Editorial Hématologie, N° special, mars 1997, 3-7

5-Linhard J, Diop B. Les leucémies chez le noir africain. A propos de 75 cas. Rév. Méd. Afrique noire, 1971, 18(4), 351-359.

6-Payet M, Camain R, Sankalen, Pene P. Les hémopathies chez l'africain, à propos de 100 cas. Bull. Soc. Méd. Af. Noire langue française, 1960,5, 205-219.

7-Najman A, Guiogon, Lemoine F. Hématopoïèse in : Ed. Ellipses, Précis des maladies du sang, tome I, 1994, pp. 24-29.

8-Koné I. Bilan d'activité des hémopathies malignes expérience du service d'hématologie du chu de yopougon.[Th Med]. UFR des Sciences Médicales, Abidjan 1999, 143 P.

9-Tea N, Abisse, Bassimbié D, Anglow M, Koné M. Leucémie myéloïde chronique en Côte d'Ivoire à propos de 69 observations. Pub. Méd Afr.,1993, N° 125, 48-50.

10-Brière J. La leucémie myéloïde chronique, conf. Méd, 9-9 1978, vol 1020 N°32,p. 4971-4980.

11-Maigre M, Harousseau J L. Leucémie myéloïde chronique acquisitions récentes, le concours médical, 26-05-1990,112-19.

12-Reiffers J, Montastruc M, bilhou-Nabera C. Leucémie myéloïde chronique : diagnostic, évolution, pronostic et traitement Rev. Prat. (Paris),1990, Vol. 40 N°20, 1879-1885.

13-Nacoulma EWC. Les leucémies myéloïdes chroniques eu CNH de Ouagadougou.[thèse Med] BURKINA FASO, 1997, p.56.

14-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 Bénin, cotonou, 1982, N° 18, 256 P.

15-Dongho T. Etude des facteurs pronostiques de la leucémie myéloïde chronique chez le noire africain. Expérience du service d'hématologie clinique du CHU de yopougon. Th Med :
Abidjan : 2002 ; 3045.

16-Guilmin F. Facteurs pronostiques de la leucémie myéloïde chronique. Hématologie, N° spécial, mars 1997,9,p13

17-Tanzer J, Guilhot F. Leucémie myéloïde chronique en hématologie par BERNARD DREYFUS, Ed. flammation, 1889, pp. 620-642.

18-Fitzgerald G, Rowe J M, Meal J. Leucophoresis for control of chronic myelogenous leukaemia during pregnancy. AM. J. Hematol., 1986,22, p213.

19-Teillet F, Theibaud M L. Leucémie myéloïde chronique :
étiologie, épidémiologie, physiopathologie, Encycl. Méd. Chi.(
Paris, France) sang, 13011 b10, 7-1986.

20-Chumbley L. Pseudo-hyperkalemia in acute myelocytic
leukemia. JAMA, 1970,211 N°6, 1007-1009.

21-Tura S, Baccararini M, Corbelli G. And the Italian
Cooperative Study group on chronic myeloid leukemia. Staging
of chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol ., 1981 , 47 , 105-
19

22-Muiyawa M, Segbena A, David M Goutte révélatrice d'une
leucémie myéloïde chronique : réflexion sur les gouttes
secondaires observées en Afrique noire. Med. Trop. N°55, 154-
156.

23-Sankale M, Diop B Un cas de leucémie myéloïde révélé par
une phlébite paranéoplasique.

24- Allan NC, Shepherd PCA. UK Medical research council
randomized trial of interferon- α for chronic myeloid leukaemia :
improved survival irrespective of cytogenetic response, Lancet,
1995, 345, 1392-1397.

25-Guilhot F. Leucémie myéloïde chronique: diagnostic et traitement, *rév. Prat.*, Paris, 1993, vol.43, N°17, 2263-2268.

26-Halkow P. Chronic myeloid leukemia clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte / macrophage *amer. J. Méd.* , 1977, 63, p.125.

27-Guilhot F, dreyfus B, Brizard A. Cytogenetic remise in CML using interferon alpha 2a and hydroxyurea with or without low dose cytosine-arabinoside, *leuk. Lymphoma*, 1991,4, p.49.

28-Kantarjian Hm, Smith TL. Chronic myelogenous leukaemia : multivariate analysis of the associations of patients characteristics and therapy with survival, *Blood*, 1985, 66 , 1326-1335.

29-Sokal J E. prognosis in chronic myeloid leukaemia biology of the disease vs. treatment.*Baillere's clin. Haematol.* , 1987, 1, 907-922.

30-Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia a concise update, *Blood*, 1993,82,691-703.

31-Wandal B, Bützler N. bcr-abl positive and negative, clonogenic cells patients underpoing long term interferon in CML treatment, *Leukemia*, 1994, vol. 8 N°5, 776-779.

32-Bolin R, Robin W, Sutherland J. Busulfan versus hydroxyurea in long term therapy of chronic myelogenous leukaemia, *Cancer*, 1980,50,1683-1686.

33-Petit T, Maleisel F, Louvre B, Oberlin G. Aspect Thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique en 1992, *J. Méd Strasbourg*, 1992, vol 23 N°1, 19-23.

34-Bourouma K. La leucémie myéloïde chronique, conf. Méd, 9-9, 1978, Vol 1020 N°32, p.4971-4980.

35- Krystal GW, Honsaweck S, Litz J, Buchdunger E. The selective tyrosine kinase inhibitor STI 571 inhibits small cell lung cancer growth. *Clin Cancer Res.*, 2000, 6 (8), 3319-3326.

36- Oberlin N. Thrombocytémies essentielles. Précis des maladies du sang tome II, *Hémato*, Ed. Ellipse, 1994 ; 43-47.

37-Devergie A, Gluckman E, Varrin F . La greffe de la moelle osseuse allogénique dans la LMC, *Nouv. Rev Fr. Hématologie*, 1987, 29, 69-72.

38-Gluckman M, devergie A. Splenectomy and allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia, Lancet,1983,P.1392-1393 .

39-Frick P. Précis de morphologie sanguine et médullaire; Albert de Visscher-Ed. Bruxelles, Maloine Ed. Paris, 3^{ème} édition, 1987, p.39.

40-Tanzer J. Leucémie myéloïde chronique : Biologie moléculaire, Nouv. Rev.Fr. Hématol., 1993, Vol. 35(3), 155-160.

41-Ziké YA. Valeur pronostique de l'hépatomégalie au cours de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique. A propos de 74 cas colligés au service d'hématologie clinique du CHU de yopougon.Th Med :Abidjan :2003 ;3582.

42-Philippe B. Myélémie chez l'adulte. Rév. Prat, (Paris), 1995, 45, 1413-1416.

43-Kourouma N. Aspects thérapeutiques et résultats de la leucémie myéloïde chronique à propos de 50 cas 50 cas au CHU de Yopougon, [Thèse Med.], UFR des Sciences Médicales, Abidjan, 1999, p.101.

44-Eholie CO. Etudes des leucémies chroniques à propos de 52 cas au CHU de yopougon. [Th. Med], UFR des Sciences Médicales, Abidjan, 1996, 143p.

45-Legbedji KA. Indice de sokal :Impact pronostique et applicabilité dans la leucémie myéloïde chronique du noir africain. Th Med ;Abidjan :2005 ;3950.

46-Yao T. Contribution à l'étude des leucémies chroniques [Thèse Méd] Université de Cocody, Abidjan, 1981, 147p.

47-Sahyon VE. Contribution à l'école de la LMC en Afrique de l'Ouest à propos de 48 cas Th. Méd., Université de Cocody, Abidjan 1988, N°299, 205p.

48-Teillet F, Thiebaud MI, Dubreuil. Etude clinique de la leucémie myéloïde chronique. Encycl.Med. chir.(Paris France) Sang, 13011 B20, 1986, p.10.

49-Broustet A. La Leucémie myéloïde chronique in Najman., Précis des maladies du sang, Ed. ellipses, tome II, 1994, pp.23-41.

50-Konan S. Bilan d'activité des hémopathies malignes expérience du service d'hématologie du CHU de Yopougon [Th Méd], UFR des Sciences Médicales, Abidjan, 1999, 143 p.

51-Guilhot F. Le Traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Nouv.rév. Hématol.* Vol 35, 151-154.

52-Jean B, Levy J P, Varet B. La Leucémie Myéloïde chronique. *Précis Hématologie collection médico-chir. Rev. Périodique* t 2378/2.

53-Guilhot F, Tanzer J. Le pronostic de la leucémie myéloïde chronique. *La presse médicale* 02 fevrier 1991, 20 N°4

54-Hasford J, Hehlmann R. Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukaemia. *Blood*, 1994,84, 40-60.

55-Guilhot F. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Rév. Prat.* 1993, 43, 17.

56-Helmann R, Kister P, Willer A, Simon A. Therapeutic progress and comparative aspects in chronic myelogenous leukaemia (CML) leukaemia ; 1994; vol8, P127-132.

57-Wandal B, Bützler N. Bcr-abl positive and negative, clonogenic cells patients undergoing long term interferon in CML treatment, *Leukemia*, 1994, vol.8 N°5 776-779.

58-Liberti AM, Donti E Rossoi C.repeated PCR during IFN-therapy. *Eur. J. Hematol.*, 1994, Vol.52 fase 3, 152-155.

59-Oura L. suivis au long cours des patients porteurs de leucémie myéloïde chronique en phase myélocytaire traités par interféron alpha, expérience du service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon. *Th. Méd : Abidjan : 2005 ; 3946.*

60-Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL Maloisel F, et al . Interféron alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Syudy Group. *N Engl J Med.* 1997 jul 24; 337(4);223-9.

61-Baccarini M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G , et al. A randomize study interféron-alpha versus interféron-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myéloid leukekemia. *Blood* 2002 Mar 1;99(5): 1527-35.

62-Lindauer M, Fischer T. Interféron-alpha combined with cytarabine in chronic myelogenous leukaemia – clinical benefits. *Leuk Lymphoma* 2001 May; 41(5-6):523-33.

63-Abdulkadyrov KM, Rukavitsyn OA, Udal'eva VI, Kormilova TA, Marynkevich IS. [Low-dose cytosine-arabinoside (Ara-c) therapy for chronic myeloid leukaemia]. *Vor Onkol*,2001;47(1); 55-8.

64-Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, O'Brien S, Pierce S, Beran M, et al. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia interferon-alpha and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol*. 1992 May;10(5):772-8.

65-Arthur CK, Ma DD. Combined interferon alfa-2a and cytosine arabinoside as first-line treatment for chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol*. 1993;89 Suppl 1 : 15-21.

66-Thaler J, Hilbe W, Apfelbeck U, Linkesch W, Sill H, Seewann H, et al. Interferon-alpha-2C and LD ara-C for the treatment of patients with CML : result of the Austrian multi-center phase II study.

67-Gao XZ, Yin MY, Preisler HD. The effects of cytosine arabinoside and GM-CSF in leukemic cells in vitro. *Anticancer Res.* 1989 Jul-Aug; 9(4); 1053-5.

68-Du QF, Liu XL, Liu QF, Li R, Chen Q, Zhou SY. Quantitative analysis of Sokal's risk index in relation to 2 therapy protocols : their respective impact on clinical remission of chronic myeloid leukemia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002 Aug; 22(8): 729-30.

69-Tothova E, Fricova M, Kafkova A, Stecova N, Guman T, Raffac S, et al. Hematological and cytogenetic response of interferon alpha 2b alone and combined interferon alpha plus cytarabine as a first-line treatment in chronic myeloid leukaemia. *Neoplasma* 2000, 47(2); 125-8

70-Guilhot F. Leucémie myéloïde chronique: diagnostic et traitement, *Rév. Prat.*, Paris, 1993, vol.43, N°17, 2263-2268.

71-Giles FJ, Shan J, Chen S, Advani SH, Supandiman I, Aziz Z, et al. A prospective randomized study of alpha-2b interferon plus hydroxyurea or cytarabine for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukaemia: the International Oncology Study Group CML 1 study. *Leuk Lymphoma* 2000 apr, 37(3-4); 367-77.

RESUME

Ce travail a porté sur l'évaluation du pronostic et du traitement de la LMC chez le noir africain, afin d'apprécier la survie des patients porteurs de LMC.

Méthode

Il s'est agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur 40 patients répertoriés dans le service d'hématologie du CHU de Yopougon de janvier 1994 à juillet 2006.

Résultat

⇒ **Au plan épidémiologie**

La population la plus atteinte de LMC est celle de l'adulte (40-49) soit 42%.

⇒ **Au plan clinique**

La splénomégalie est le signe le plus constant (100% des cas) cependant les patients avaient dans l'ensemble un bon état général (68,5%).

⇒ **Au plan biologique**

L'hyperleucocytose était constante et comprise entre 100 000 et 300 000 dans 52,5% des cas avec une anémie discrète dans 62,5% et un taux moyen d'hémoglobine de 0,934g/dl.

⇒ **Au plan thérapeutique**

La compliance était en général bonne (92,5%).

60% des patients étaient sous le protocole HU+INFa+ARA contre 40% sous HU+INFa.

Nous avons enregistré 85% de RHC et 15% de RHI.

⇒ **Au plan évolutif**

Nous avons observé 62,5% de survivants, et déplorés 27,5% de décès et 10% de perdu de vue.

La médiane de survie était de 68,23% mois avec un probabilité de survie à 14 mois de 95% à 3 ans de 77,5% et 8 ans de 7,5%.

⇒ **Au plan analytique**

La survie des patients de notre cohorte était nettement influencée par les facteurs suivants : le niveau socio-économique ($p < 0,0001$), l'amaigrissement ($p = 0,0091$), le taux d'hépatomégalie ($p = 0,0018$), l'hyperleucocytose ($p = 0,0025$), le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquette, le protocole thérapeutique et la durée du traitement.

Mots clés : LMC-traitement-pronostic-noir africain