

**UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**

**FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 1995

N°: 7

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DES HÉMOPATHIES MALIGNES  
AU SÉNÉGAL  
(ÉTUDE RÉTROSPECTIVE PORTANT SUR  
210 CAS COLLIGES ENTRE 1986 et 1992)**

**THESE**

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
(DIPLOME D'ÉTAT)**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 1<sup>er</sup> FÉVRIER 1995**

**PAR**

**SALIOU DIOP**

**Interne des Hôpitaux**

**Né le 7 Novembre 1965 à Leybar (SÉNÉGAL)**

**MEMBRES DU JURY :**

<b><u>Président</u></b>	<b>: Mr. Ahmedou Moustapha SOW</b>	<b>Professeur</b>
<b><u>Membres</u></b>	<b>: Mr. Lamine DIAKHATÉ</b>	<b>Professeur</b>
	<b>Mr. Housseyn Dembel SOW</b>	<b>Professeur</b>
	<b>Mr. Doudou THIAM</b>	<b>Maître de Conférences Agrégé</b>
<b><u>Directeur de Thèse</u></b>	<b>: Mr. Doudou THIAM</b>	<b>Maitre de Conférences Agrégé</b>

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

-----

PERSONNEL DE LA FACULTE  
=====

DOYEN.....	M.	René	NDOYE
PREMIER ASSESSEUR.....	M.	Doudou	BA
DEUXIEME ASSESSEUR.....	M.	Papa Demba	NDIAYE
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS....	M.	Assane	CISSE

LISTE DU PERSONNEL ETABLIE AU 14 DECEMBRE 1994

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE

ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADEPOUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE

1994/1995

## PROFESSEURS TITULAIRES

M.	Salif		BADIANE	Maladies Infectieuses
M.	Oumar		BAO	Thérapeutique
M.	Fallou		CISSE	Physiologie
M.	Fadel		DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M.	Lamine		DIAKHATE	Hématologie
M.	Samba		DIALLO	Parasitologie
M.	Adrien		DIOP	Chirurgie Générale
M.	El Hadj Malick		DIOP	O. R. L.
Mme	Thérèse	MOREIRA	DIOP	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Sémou		DIOUF	Cardiologie
M.	Mohamadou		FALL	Pédiatrie
M.	Mamadou		GUEYE	Neuro-Chirurgie
M.	Nicolas		KUAKUVI	Pédiatrie
M.	Aristide		MENSAH	Urologie
M.	Bassirou		NDIAYE	Dermatologie
M.	Ibrahima Pierre		NDIAYE	Neurologie
M.	Mouhamadou Mansour		NDIAYE	Neurologie
M.	Papa Demba		NDIAYE	Anatomie Pathologique
M.	Mamadou		NDOYE	Chirurgie Infantile
M.	René		NDOYE	Biophysique
M.	Abibou		SAMB	Bactériologie-Virologie
M.	Abdou		SANOKHO	Pédiatrie
Mme	Awa Marie	COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M.	Dédéou		SIMAGA	Chirurgie Générale
M.	Abdourahmane		SOW	Maladies Infectieuses

Professeur Associé

Personnel en détachement

.../...

M.	Ahmédou Moustapha	SOW	Médecine Interne (Clinique Médicale II
M.	Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M.	Moussa Lamine	SOW	Anatomie
M.	Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M.	Pap <sup>e</sup>	TOURE	Cancérologie
M.	Alassane	WADE	Ophthalmologie
M.	Ibrahima	WONE	Médecine Préventive

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M.	Ibrahima	SECK	Biochimie Médicale
----	----------	------	--------------------

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE

M.	Pierre	LAMOUCHE	Radiologie
----	--------	----------	------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	José-Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie	
M.	Mamadou	BA	Pédiatrie	
M.	Serigne Abdou	BA	Cardiologie	
M.	Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique	
M.	Mamadou Diakhité	BALL	Dermatologie	
M.	Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie	
M.	Baye Assane	DIAGNE	Urologie	
M.	Babacar	DIOP	Psychiatrie	
M.	El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie	
M.	Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne (Clinique Médicale II	
M.	Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie	
Mme	Sylvie	SECK	GÁSSAMA	Biophysique
M.	Momar	GUEYE	Psychiatrie	
M.	Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie	
M.	Salvy Léandre	MARTIN	Pédiatrie	
M.	Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique	
M.	Madoune Robert	NDIAYE	Ophthalmologie	

Professeur Associé

Personnel en détachement

Maître de Conférences Agrégé Associé

.../...

Mme Mbayang	NDIAYE NIANG	Physiologie
M. Mohamed Fadel	NDIAYE	Médecine Interne (Clinique Médicale)
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Générale
Mme Bineta	SALL KA	Anesthésie-Réanimation
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. Jean Pierre	BENAIS	Médecine Légale
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie

MAITRES - ASSISTANTS

M. Mamadou	BA	Urologie
M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
M. Michel	DEVELOUX	Dermatologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie
* M. Massar	DIAGNE	Neurologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. Raymond	DIOUF	O. R. L.
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Générale
Mme Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Jean-Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
* M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie

\* Maître-Assistant Associé

.../...

* M.	Serigne Magueye		GUEYE	Urologie
§ M.	Adama Bandiougou		NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
M.	Papa Amadou		NDIAYE	Ophtalmologie
M.	Niama	Diop	SALL	Biochimie Médicale
M.	Gora		SECK	Physiologie
Mme	Hassanatou	TOURE	SOW	Biophysique
Mme	Haby	SIGNATE	SY	Pédiatrie

ASSISTANTS DE FACULTE - ASSISTANTS  
DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M.	Jean-Marie		DANGOU	Anatomie Pathologique
M.	Boubacar Samba		DANKORO	Médecine Préventive
M.	Abdoulaye Séga		DIALLO	Histologie-Embryologie
M.	Yémou		DIENG	Parasitologie
M.	Dialo		DIOP	Bactériologie-Virologie
M.	Mamadou		DIOP	Anatomie
M.	Moctar		DIOP	Histologie-Embryologie
Mme	Mame Coumba	GAYE	FALL	Médecine Légale
M.	Oumar		FAYE	Parasitologie
M.	Oumar		FAYE	Histologie-Embryologie
Mme	Gisèle	WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M.	Lamine		GUEYE	Physiologie
X M.	Ismaila		MBAYE	Médecine Légale
M.	Mamadou		MEODJ	Biophysique
X M.	Abdoulaye		NDIAYE	Anatomie
M.	Oumar		NDOYE	Biophysique
M.	Abdoulaye		SAMB	Physiologie
M.	Ndéné Gaston		SARR	Biochimie Médicale
Mme	Khadissatou		SECK FALL	Hématologie
M.	Ahmad Iyane		SOW	Bactériologie-Virologie
Mme	Anta		TAL DIA	Médecine Préventive
M.	Kamadore		TOURE	Médecine Préventive

\* Maître-Assistant Associé

§ Personnel mis en disponibilité

X En stage

.../...

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES  
SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M.	El Hadj Amadou		BA	Ophtalmologie
Mme	Marième		BA GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M.	Momar Codé		BA	Neuro-Chirurgie
M.	Moussa		BA	Psychiatrie
M.	Seydou Boubakar		BADIANE	Neuro-Chirurgie
M.	Boubacar		CAMARA	Pédiatrie
M.	Cheikh Ahmed Tidiane		CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme	Mariama Safiétou	KA	CISSE	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
Mme	Elisabeth	FELLER	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
M.	Djibril		DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
M.	Saïdou		DIALLO	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Mame Thierno		DIENG	Dermatologie
M.	Papa Ndiouga		DIENG	Anesthésie-Réanimation
M.	Ibrahima Bara		DIOP	Cardiologie
M.	Rudolph		DIOP	Stomatologie
M.	Alassane		DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M.	Boucar		DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Mamadou Lamine		DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Saliou		DIOUF	Pédiatrie
M.	Limamoulaye		HANE	Cardiologie
M.	Mamadou Mourtalla		KA	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Abdoul		KANE	Cardiologie
M.	Assane		KANE	Dermatologie
M.	Abdoul Aziz		KASSE	Cancérologie
Mme	Aminata	DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M.	Mouhamadou		MBENGUE	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Amadou Koura		NDAO	Neurologie

Chef de Clinique - Assistant Associé

En stage

.../...

Personnel en détachement

Mme Coura	SEYE	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Issa		NDIAYE	O. R. L.
M. Alain Khassim		NDOYE	Urologie
M. Thierno Souleymane		NIANE	Pneumophtisiologie
M. El Hadji		NIANG	Radiologie
M. Abdoulaye		POUYE	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Youssoupha		SAKHO	Neuro-Chirurgie
Melle Anne Aurore		SANKALE	Chirurgie Générale
M. Doudou		SARR	Psychiatrie
M. Amadou Makhtar		SECK	Psychiatrie
M. Birama		SECK	Psychiatrie
M. El Hassane		SIDIBE	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
M. Maserigne		SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Charles Mouhamed		SOW	Orthopédie-Traumatologie
M. Daouda		SOW	Psychiatrie
M. Papa Salif		SOW	Maladies Infectieuses
M. Mouhamadou Habib		SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheickna		SYLLA	Urologie
M. Gilbert		TENDING	O. R. L.
M. Alé		THIAM	Neurologie

ATTACHES - ASSISTANTS DES SCIENCES FONDAMENTALES

M. Jean Marc Ndiaga		NDOYE	Anatomie
M. Issa		WONE	Médecine Préventive
M. El Hadj Alioune		LO	Anatomie
Mme Françoise		NDOUR NGOM	Hématologie

ATTACHES-CHEFS DE CLINIQUE

Melle Pauline		DIOUSSE	Dermatologie
M. Mor		NDIAYE	Pneumophysiologie

+ Chefs de Clinique-Assistants Associés



PROFESSEURS TITULAIRES

M.	Ibrahima	BA	Pédodontie-Prévention
\$	Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale

MAITRES-ASSISTANTS

M.	Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Melle	Fatou	GAYE	Dentisterie Opératoire
M.	Abdoul Wahab	KANE	Dentisterie Opératoire
Mme	Charlotte	FATY NDIAYE	Pathologie et Thérapeutique Spéciales
M.	Malick	SEMBENE	Parodontologie
M.	Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et Thérapeutique Dentaires

ASSISTANTS DE FACULTE

&	Mme	Christiane	JOHNSON AGBOTON	Prothèse Dentaire
	Mme	Aïssatou	BA TAMBA	Pédodontie-Prévention
	Mme	Khady	DIOP BA	Orthopédie Dento-Faciale
x	Mme	Maïmouna	BADIANE	Dentisterie Opératoire
	M.	Daouda	CISSE	Odontologie Préventive et Sociale
*	M.	Falou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
*	M.	Boubacar	DIALLO	Odontologie Chirurgicale
	Mme	Affissatou	NDOYE DIOP	Dentisterie Opératoire

\$ Personnel en Détachement

& Personnel mis en Disponibilité

x En Stage

\* Assistant Associé

Mme	Fatou		DIOP	Pédodontie-Prévention
M.	Libasse		DIOP	Prothèse Dentaire
M.	Mamadou Moustapha		GUEYE	Odontologie Préventive et Sociale
*	M. Malick		MBAYE	Dentisterie Opératoire
Mme	Paulette M.	AGBOTON	MIGAN	Matières Fondamentales
M.	Edmond		NABHANE	Prothèse Dentaire
Mme	Maye Ndave	NDOYE	NGOM	Parodontologie
*	M. Mohamed Talla		SECK	Prothèse Dentaire
Mme	Soukèye	DIA	TINE	Pathologie et Thérapeutique Spéciale
M.	Saïd Nour		TOURE	Prothèse Dentaire
M.	Younes		YOUNES	Prothèse Dentaire

A T T A C H E S

Mme	Adam Marie Awa		SECK DIALLO	Parodontologie
M.	Cheikh		NDIAYE	Prothèse Dentaire

---

\* Assistant Associé

-----

PROFESSEURS TITULAIRES

	M. Doudou	BA	Chimie Analytique et Toxicologie
+	M. Marc	DAIRE	Physique Pharmaceutique
	M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
+	M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
	M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie
	M. Mounirou	CISS	Toxicologie
	M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
X	M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
X	M. Omar	NDIR	Parasitologie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

	M. Michel	POTDEVIN	Physique Pharmaceutique
	M. Bernard	WILLER	Chimie Analytique

MAITRES-ASSISTANTS

	M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
	Mme Aïssatou	GAYE DIALLO	Bactériologie-Virologie
	M. Alioune	DIEYE	Biochimie Pharmaceutique
	M. Papa Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
	M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
	Mme Rita BEREHOUNDOUGOU	NONGONIERMA	Pharmacognosie

---

+ Professeurs Associés

X Maîtres de Conférences Agrégés Associés

A S S I S T A N T S

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Idrissa	BARRY	Pharmacognosie
* M. Aynina	CISSE	Physique Pharmaceutique
Mme Aminata	SALL DIALLO	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie
* M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Ahmédou Bamba Koueimel	FALL	Pharmacie Galénique
Mme Aminata	GUEYE SANOKHO	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Modou	LO	Botanique
M. Tharcisse NKULIKIYE	MFURA	Chimie Analytique
* M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Maguette Dème	SYLLA NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Philomène	LOPEZ SALL	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou	GUEYE SANKHARE	Toxicologie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
* M. Elimane Amadou	SY	Chimie Générale et Minérale
x M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

A T T A C H E S

Melle Ourèye	DABO	Pharmacognosie
M. Alioune Badara	DIOP	Pharmacie Galénique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Aly Coto	NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
Mme Maïmouna	NIANG NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
M. Boubacar	NIANE	Chimie Analytique
M. Ciré	DIENG	Pharmacologie et Pharmacodynamie

\* Assistants Associés

x En Stage

JE DEDIE CE TRAVAIL ...

**A ALLAH TOUT PUISSANT**

**ET A SON PROPHETE MOUHAMMAD**

**(PSL)**

**AU PEUPLE SENEGALAIS EN CES MOMENTS EXTREMEMENT DIFFICILES  
TRAVAILLONS ENCORE DAVANTAGE POUR ESPERER DES LENDEMAINS  
MEILLEURS**

**A MON ARRIERE GRAND-MERE, ASTOU DIÈNE**

**A MA GRAND-MERE SOKHNA SOW**

**A MON PERE**

**TU NOUS AS COMMUNIQUE LE SENS DE L'HONNEUR, LE GOUT DU  
TRAVAIL ET LE RESPECT D'AUTRUI  
VOIS EN CE TRAVAIL LE FRUIT DE TES EFFORTS CONSTANTS**

**A MA MERE**

**POUR TOUS LES SACRIFICES QUE TU NE CESSES DE CONSENTIR AFIN  
QUE TES ENFANTS AIENT UNE VIE MEILLEURE**

**A MES PETITS-FRERES ET SOEURS**

**CE TRAVAIL, SI MODESTE SOIT-IL, EST UN EXEMPLE DE CE QU'IL FAUT  
FAIRE DANS LA VIE. VOUS VOUS DEVEZ DE LE DEPASSER**

**A MES TANTES ET A MES ONCLES**

**A TOUS MES COUSINS ET COUSINES**

**A TOUTE LA FAMILLE NDIOBÈNE DE DAKAR ET DE THIES**

**A ROKHAYA DIAGNE, AFFECTUEUSEMENT**

**A MES AMIS BABACAR, MEDOUNE, EL HADJI, MAYORO**

**QUE NOTRE AMITIE PUISSE ENCORE RESISTER AU TEMPS**

**A TOUS MES AMIS D'ENFANCE DE LA RUE 39 x 40 COLOBANE**

**AUX FAMILLES DIAKHATÉ ET SAMBA DE COLOBANE**

**AU PERSONNEL DU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE (CNTS)**

**A TOUS MES PROMOTIONNAIRES DE LA FACULTE DE MEDECINE**

**A TOUS LES INTERNES ET ANCIENS INTERNES DES HOPITAUX**

**AUX DOCTEURS K.S.FALL & FATOU SENE**

**AU DOCTEUR BERNARD DIOP**

**CE TRAVAIL EST EGALEMENT LE VÔTRE**

**AU PERSONNEL DE LA CLINIQUE MEDICALE 1 & 2**

**A TOUS MES CAMARADES**

**JE NE PEUX CITER DE NOM DE PEUR D'EN OUBLIER**



A NOS MAITRES ET JUGES

## **A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR AHMEDOU MOUSTAPHA SOW**

*Permettez-moi d'apprécier l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse.*

*Vos efforts constants pour doter notre pays de cadres médicaux compétents sont reconnus et appréciés par tous.*

*Vous avez forgé dans nos esprits le sens de la rigueur scientifique et la maîtrise de la sémiologie.*

*Je ne trouverai jamais assez de mot pour vous en remercier.*

## **A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR LAMINE DIAKHATÉ**

*Vous nous avez accepté dans votre Service en réunissant toutes les conditions favorables à une bonne formation et à un bon épanouissement.*

*Votre rigueur et la clarté de votre enseignement font de vous un Maître admiré et respecté par tous.*

*Etre à vos côtés m'a également permis de retrouver un homme au grand coeur, courtois et honnête.*

*Je me sens honoré d'appartenir à l'équipe que vous dirigez, soyez assuré de ma disponibilité constante et de ma fidélité pour toujours.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE LE PROFESSEUR H. DEMBEL SOW**

*Nous vous remercions beaucoup d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Notre stage au Service de Pédiatrie nous a permis de connaître votre gentillesse et votre disponibilité constante.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance.*

## **A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR AGREGE DOUDOU THIAM**

*Vous nous avez inspiré ce travail que vous avez dirigé de bout en bout.*

*Ce jour est pour moi l'occasion de louer vos grandes qualités humaines, votre rigueur dans le travail et l'encadrement constant dont je continue d'être l'objet malgré vos multiples charges.*

*Aucun mot ne me suffit pour vous témoigner ma profonde gratitude.*

"Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation"

# PLAN

## PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

### I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

- I.A. Les cellules souches
- I.B. Les progéniteurs
- I.C. Phase de maturation
  - I.C.1. Maturation des érythroblastes
  - I.C.2. Maturation des granulocytes
  - I.C.3. Maturation des mégacaryocytes
- I.D. Différenciation lymphocytaire

### II. SYNDROMES IMMUNOPROLIFERATIFS

- II.A. Nosologie
- II.B. Maladie de Hodgkin
  - II.B.1. Physiopathologie
  - II.B.2. Diagnostic
    - II.B.2.a. Clinique
    - II.B.2.b. Paraclinique
    - II.B.2.c. Bilan de la maladie
    - II.B.2.d. Evolution et pronostic
  - II.B.3. Traitement
    - II.B.3.a. Buts
    - II.B.3.b. Moyens
    - II.B.3.c. Indications
- II.C. Lymphomes malins non hodgkiniens
  - II.C.1. Physiopathologie
  - II.C.2. Diagnostic
    - II.C.2.a. Circonstances de découverte
    - II.C.2.b. Biologie
    - II.C.2.c. Bilan d'extension

- II.C.3. Traitement
  - II.C.3.a. Buts
  - II.C.3.b. Moyens
  - II.C.3.c. Indications

## II.D. La maladie de Kahler

- II.D.1. Physiopathologie

### II.D.2. Diagnostic

- II.D.2.a. Diagnostic positif
- II.D.2.b. Facteurs de pronostic et classification
- II.D.2.c. Formes cliniques
- II.D.2.d. Complications

### II.D.3. Traitement

- II.D.3.a. Buts
- II.D.3.b. Moyens
- II.D.3.c. Indications

## II.E. Maladie de Waldenström

- II.E.1. Diagnostic positif
- II.E.2. Evolution et pronostic
- II.E.3. Traitement

## II.F. La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

- II.F.1. Clinique
- II.F.2. Bilan paraclinique
- II.F.3. Classification clinique
- II.F.4. Evolution et pronostic
- II.F.5. Traitement
  - II.F.6.a. Buts
  - II.F.6.b. Moyens
  - II.F.6.c. Indications

### **III. SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS**

#### **III.A. Leucémie myéloïde chronique (LMC)**

##### **III.A.1. Physiopathologie**

##### **III.A.2. Diagnostic**

- III.A.2.a. Diagnostic positif**
- III.A.2.b. Diagnostic différentiel**
- III.A.2.c. Diagnostic étiologique**

##### **III.A.3. Traitement**

- III.A.3.a. Buts**
- III.A.3.b. Moyens**
- III.A.3.c. Indications**

#### **III.B. La splénomégalie myéloïde**

##### **III.B.1. Physiopathologie**

##### **III.B.2. Diagnostic**

- III.B.2.a. Diagnostic positif**
- III.B.2.b. Diagnostic différentiel**
- III.B.2.c. Diagnostic étiologique**
- III.B.3. Traitement**

- III.B.3.a. Buts**
- III.B.3.b. Moyens**
- III.B.3.c. Indications**

#### **III.C. Polyglobulie primitive**

##### **III.C.1. Physiopathologie**

##### **III.C.2. Diagnostic**

- III.C.2.a. Diagnostic positif**
- III.C.2.b. Diagnostic différentiel**

- III.C.3. Traitement
  - III.C.3.a. Buts
  - III.C.3.b. Moyens
  - III.C.3.c. Indications

### III.D. Thrombocytémie essentielle

- III.D.1. Diagnostic
  - III.D.1.a. Diagnostic positif
  - III.D.1.b. Diagnostic différentiel
- III.D.2. Traitement
  - III.D.2.a. Buts
  - III.D.2.b. Moyens
  - III.D.2.c. Indications

## IV. LEUCEMIES AIGUËS

### IV.A. Physiopathologie

- IV.A.1. Monoclonalité
- IV.A.2. Maturation
- IV.A.3. Facteurs de croissance
- IV.A.4. Leucémie et insuffisance médullaire
- IV.A.5. Immunité et leucémie aiguë
- IV.A.6. Maladie résiduelle

### IV.B. Classification

- IV.B.1. Classification morphologique
  - IV.B.1.a. Leucémies aiguës lymphoblastiques
  - IV.B.1.b. Leucémies aiguës non lymphoblastiques
- IV.B.2. Classification immunologique

### IV.C. Diagnostic

- IV.C.1. Diagnostic positif
  - IV.C.1.a. Signes cliniques
  - IV.C.1.b. Signes biologiques
  - IV.C.1.c. Evolution et pronostic
- IV.C.2. Diagnostic différentiel



- IV.C.3. Diagnostic étiologique
  - IV.C.3.a. Facteurs constitutionnels
  - IV.C.3.b. Facteurs acquis

- IV.D. Traitement
  - IV.D.1. Buts
  - IV.D.2. Moyens
  - IV.D.3. Indications

## **DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES**

### **I. MATERIELS**

### **II. METHODES**

## **TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET COMMENTAIRES**

### **I. EPIDEMIOLOGIE**

- I.A. Fréquence
  - I.A.1. Les hémopathies malignes en général
  - I.A.2. Selon le syndrome d'hémopathie maligne
- I.B. Sexe
- I.C. Age
- I.D. Région d'origine et ethnie
- I.E. Facteurs étiologiques
  - I.E.1. Profession
  - I.E.2. Antécédents

### **II. DIAGNOSTIC**

- II.A. Syndromes immunoprolifératifs
  - II.A.1. Lymphomes malins non hodgkiniens
    - II.A.1.a. Clinique
    - II.A.1.b. Biologie
    - II.A.1.c. Imagerie médicale

- II.A.2. Maladie de Hodgkin
  - II.A.2.a. Clinique
  - II.A.2.b. Biologie
  - II.A.2.c. Imagerie médicale

- II.A.3. Maladie de Kahler
  - II.A.3.a. Clinique
  - II.A.3.b. Biologie
  - II.A.3.c. Imagerie médicale

- II.A.4. Leucémie lymphoïde chronique
  - II.A.4.a. Clinique
  - II.A.4.b. Biologie
  - II.A.4.c. Imagerie médicale

- II.B. Syndromes myéloprolifératifs
  - II.B.1. Clinique
  - II.B.2. Biologie
  - II.B.3. Imagerie médicale

- II.C. Leucémie aiguë
  - II.C.1. Clinique
  - II.C.2. Biologie

### **III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

- III.A. Hospitalisation
- III.B. Type de traitement
- III.C. Résultats du traitement
- III.D. Survie
- III.E. Evacuation

### **QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION**

#### **CONCLUSION**

#### **BIBLIOGRAPHIE**

## **INTRODUCTION**

La pathologie courante africaine a connu de grands bouleversements durant ces trente dernières années avec l'apparition de plus en plus importante de plusieurs affections naguère considérées comme étant l'apanage des pays développés. Parmi celles-ci, les hémopathies malignes occupent une grande place.

Les premières grandes études effectuées dans notre pays sur ce sujet remontent à 1960 où M. PAYER (69) publiait 100 cas d'hémopathies malignes chez l'africain. En 1971, LINHARD et DIOP (60) rapportaient 75 cas de leucémies dépistées en 20 ans (de 1951 à 1970). En 1975, SARR (80) dans sa thèse, publiait 78 cas de leucémies observées en 10 ans (de 1965 à 1975).

En Afrique, l'Ecole Abidjanaise rapporte 432 cas d'hémopathies malignes diagnostiquées en 10 ans au CHU de Treichville (32).

A l'heure où des progrès réels ont été réalisés dans les pays développés et même dans certains pays d'Afrique pour la prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique des hémopathies malignes, il nous a semblé utile de faire ce travail qui se propose pour objectifs :

- de déterminer l'incidence des hémopathies malignes dans notre pays et la fréquence respective occupée par chaque type d'hémopathie maligne ;
- de préciser l'aspect clinique et paraclinique de ces affections et les moyens diagnostiques disponibles dans notre pays ;
- et enfin, de voir comment ces hémopathies malignes étaient prises en charge au Sénégal.

Pour ce faire, nous avons mené une étude retrospective multicentrique s'étendant sur 7 années (de 1986 à 1992) dans les différents services du CHU et à l'hôpital Principal de Dakar.

Après une revue de la littérature sur les hémopathies malignes, nous présenterons et commenterons nos résultats sur le plan épidémiologique, diagnostique et thérapeutique avant de les discuter et enfin de conclure en faisant quelques recommandations et suggestions.

**PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE**

## **I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE**

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines.

Chez l'homme adulte, l'hématopoïèse est assurée par la moelle osseuse. Au cours de l'ontogenèse, le foie et la rate sont aussi transitoirement des organes hématopoïétiques chez l'homme. D'autres organes ou tissus, tels le rein, le système immunitaire ou des "phagocytes mononuclées" jouent un rôle important dans la régulation de l'hématopoïèse. La différenciation cellulaire est assurée par 3 compartiments de cellules :

- les cellules souches douées d'une capacité de prolifération et d'auto-renouvellement
- les progéniteurs qui sont des cellules déterminées vers une lignée, mais non reconnues morphologiquement. Elles ont une haute capacité de multiplication, mais sans propriété d'auto-renouvellement
- enfin, les précurseurs hématopoïétiques des lignées érythroblastique, granulocytaire et mégacaryocytaire.

### **I.A. Les cellules souches : CFU-S**

La théorie dite des colonies spléniques, décrite par TILL et Mc Culloh (89) a apporté la preuve de l'existence d'une cellule souche pluripotente. Elles ne sont pas morphologiquement reconnaissables. A côté de ces cellules souches pluripotentes, d'autres cellules souches sont communes aux lignées lymphoïdes (cf figure 1).

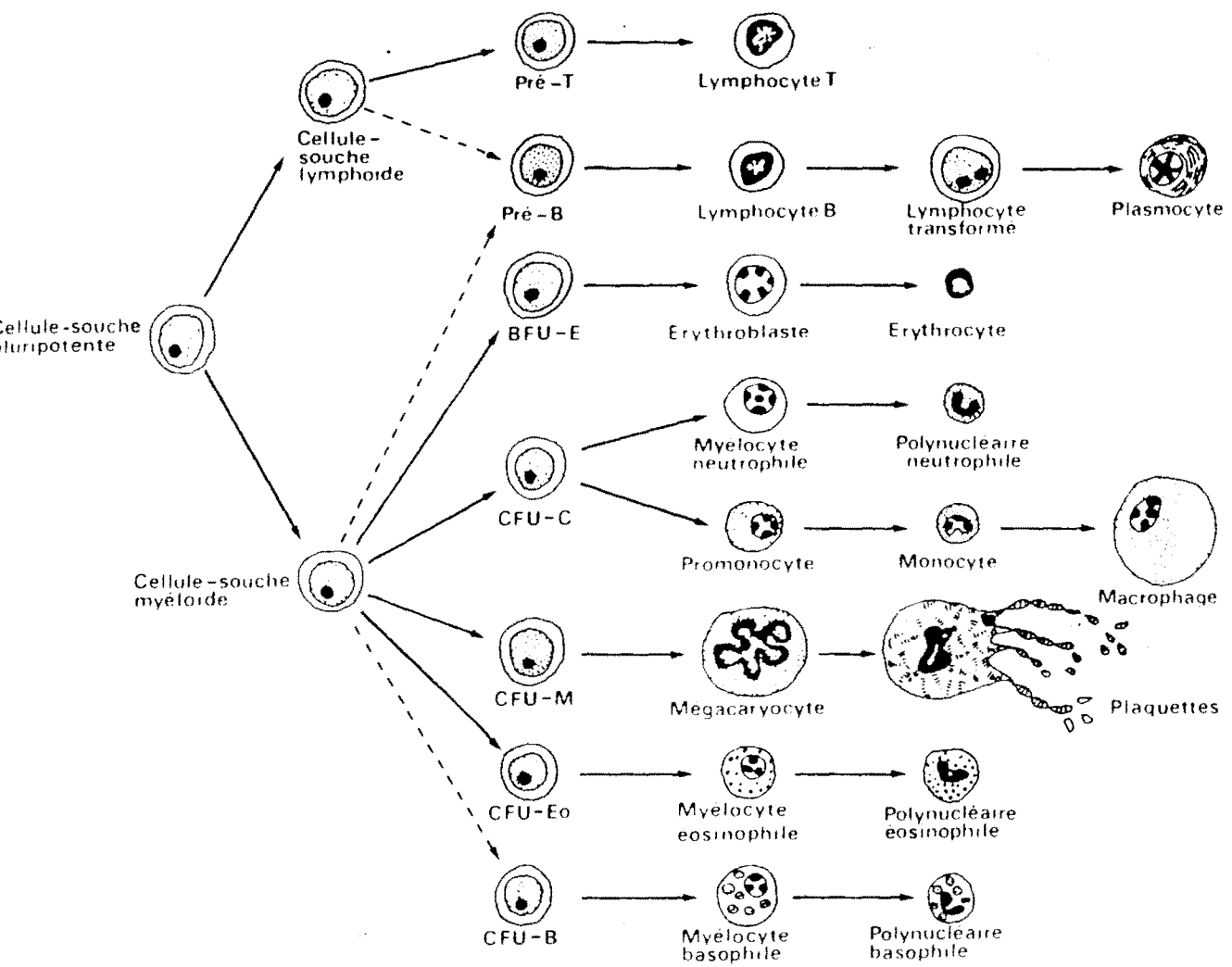


Fig 4 - COMPARTIMENTS DES DIFFÉRENTES CELLULES SOUCHES.



## **I.B. Les progéniteurs**

Ce compartiment de cellules est intermédiaire entre les CFU-S et les précurseurs hématopoïétiques.

On distingue

- les progéniteurs des neutrophiles et des macrophages (CFU-GM),
- les progéniteurs des éosinophiles (CFU-EO), des basophiles et des mastocytes (CFU-Mast)
- les progéniteurs des mégacaryocytes (CFU-Meg)
- les progéniteurs des érythroblastes (BFU-E et CFU-E).

De récents travaux ont démontré l'existence d'une hiérarchie cellulaire à l'intérieur du compartiment des progéniteurs (35) et ont amené certains auteurs à classer les progéniteurs de la lignée érythroblastique en 3 stades de différenciation :

- les Burst-forming unit-Erythroid (BFU-E) primitives qui ne sont pas encore toutes déterminées vers la lignée érythroblastique
- les BFU-E matures qui sont sensibles à l'érythropoïétine et ne sont déterminées que vers la lignée érythroblastique
- enfin, les CFU-E qui sont les précurseurs tardifs proches des proérythroblastes. Ses capacités de prolifération sont faibles avec une survie et une différenciation très dépendante de l'érythropoïétine.

## **I.C. Phase de maturation**

### **I.C.1. Maturation des érythroblastes**

La classification des stades érythroblastiques repose sur plusieurs critères fournis par l'observation au microscope optique de frottis colorés : taille cellulaire, rapport nucléo-cytoplasmique, basophilie du cytoplasme et surtout

arrangement de la chromatine qui se condense au fur et à mesure de la maturation.

Au cours de ce processus, il y a une réduction progressive du volume cellulaire, le noyau diminuant de volume plus rapidement que la cellule entière jusqu'à être expulsé (92).

Le cytoplasme des cellules jeunes est intensément basophile et vire progressivement à l'acidophile. Cela s'explique par une diminution progressive de la quantité d'acide ribonucléique responsable de la basophilie, doublée de l'apparition progressive de l'hémoglobine qui donne au cytoplasme cette affinité pour l'éosine.

Ainsi, par divisions successives du proérythroblaste, on passe à l'érythroblaste basophile, puis à l'érythroblaste polychromatophile et à l'érythroblaste acidophile qui expulse son noyau pour devenir réticulocyte. Le réticulocyte passant dans le sang périphérique y séjourne 24 à 48 heures avant de devenir un globule rouge adulte.

### **I.C.2. Maturation des granulocytes**

Les granulocytes du sang sont des cellules qui, comme leur nom l'indique, renferment dans leur cytoplasme de nombreuses granulations. On en distingue trois types selon l'affinité tinctoriale de ces granulations : neutrophiles (les plus nombreux), éosinophiles et basophiles. Leur maturation médullaire dure 7 jours et comprend 4 à 5 mitoses. Elle s'accompagne d'un changement de forme du noyau et d'une maturation progressive du cytoplasme avec perte de la basophilie et apparition séquentielle des différents types de granulations.

La morphologie, la cytochimie et les marqueurs de surface permettent de déterminer plusieurs stades de maturation : myéloblaste, promyélocyte, myélocyte, métamyélocyte et granulocyte mûr ou polynucléaire.

### **I.C.3. Maturation des mégacaryocytes**

Durant cette maturation, les mégacaryocytes subissent des doublements successifs de leur ADN par un phénomène unique d'endomitose s'accompagnant de la production d'une vaste masse cytoplasmique, qui se compartimente progressivement et se fragmente totalement en fin de maturation pour former les plaquettes. 1 à 8 millions de plaquettes naissent de chaque mégacaryocytes et circulent à un taux de  $250 \pm 100 \cdot 10^9/l$ .

### **I.D. Différenciation lymphocytaire**

Les lymphocytes sont des cellules capables de réagir avec l'antigène grâce à un récepteur membranaire spécifique. Il existe deux types moléculaires de récepteurs: l'Ig de membrane, qui caractérise les lymphocytes B, et le récepteur T qui caractérise les lymphocytes T.

Le récepteur pour l'antigène confère aux lymphocytes leur compétence fonctionnelle ou immunocompétence. L'interaction de l'antigène avec son récepteur déclenche une cascade d'événements cellulaires et humoraux aboutissant à l'élimination de l'antigène. Ces événements constituent la réponse immunitaire.

La description de la différenciation lymphocytaire est très utile pour une meilleure compréhension des syndromes immunoprolifératifs et des déficits cellulaires acquis ou congénitaux (voir figures 2 et 3).

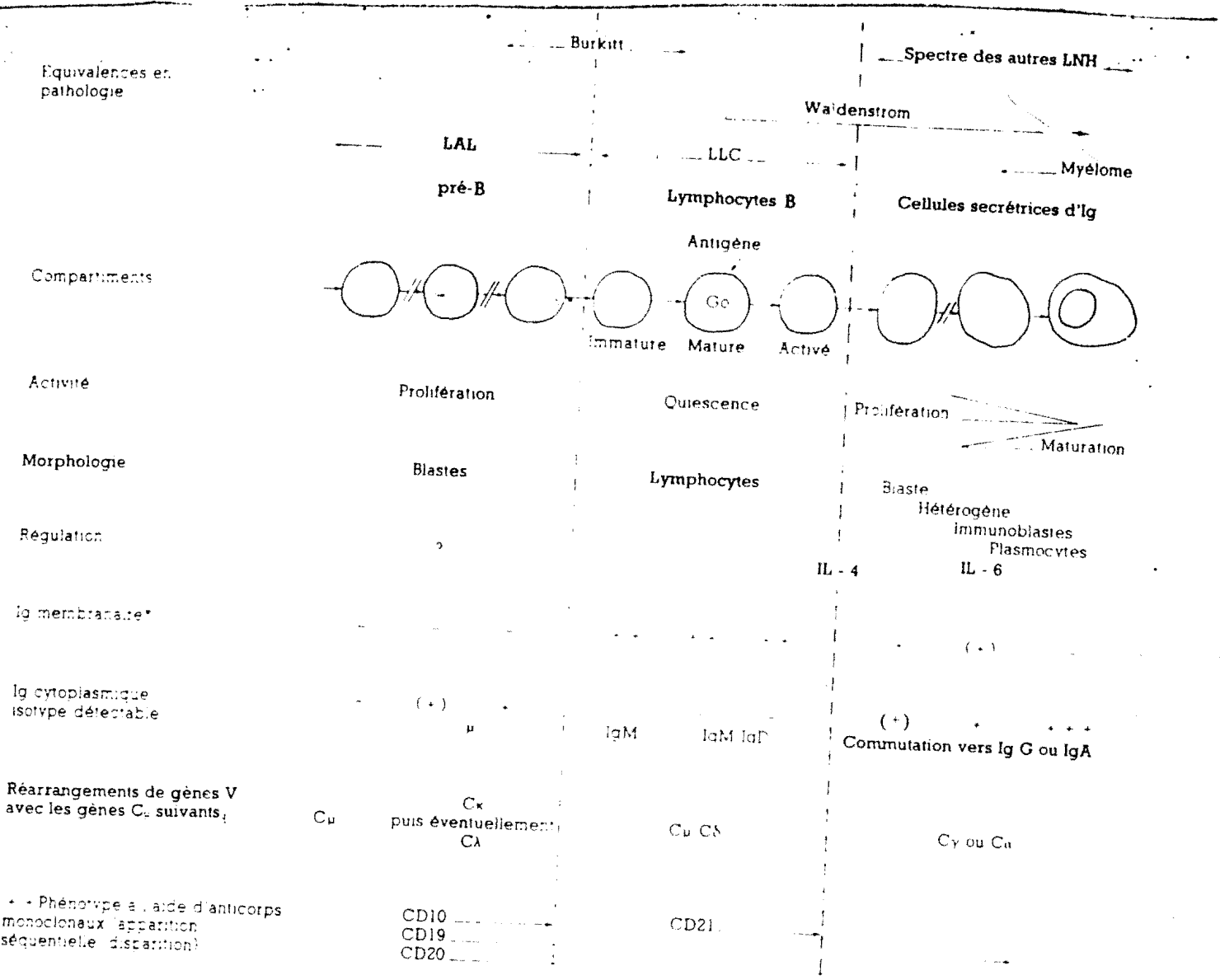


Fig 2 - SCHEMA DE LA DIFFERENCIATION B.

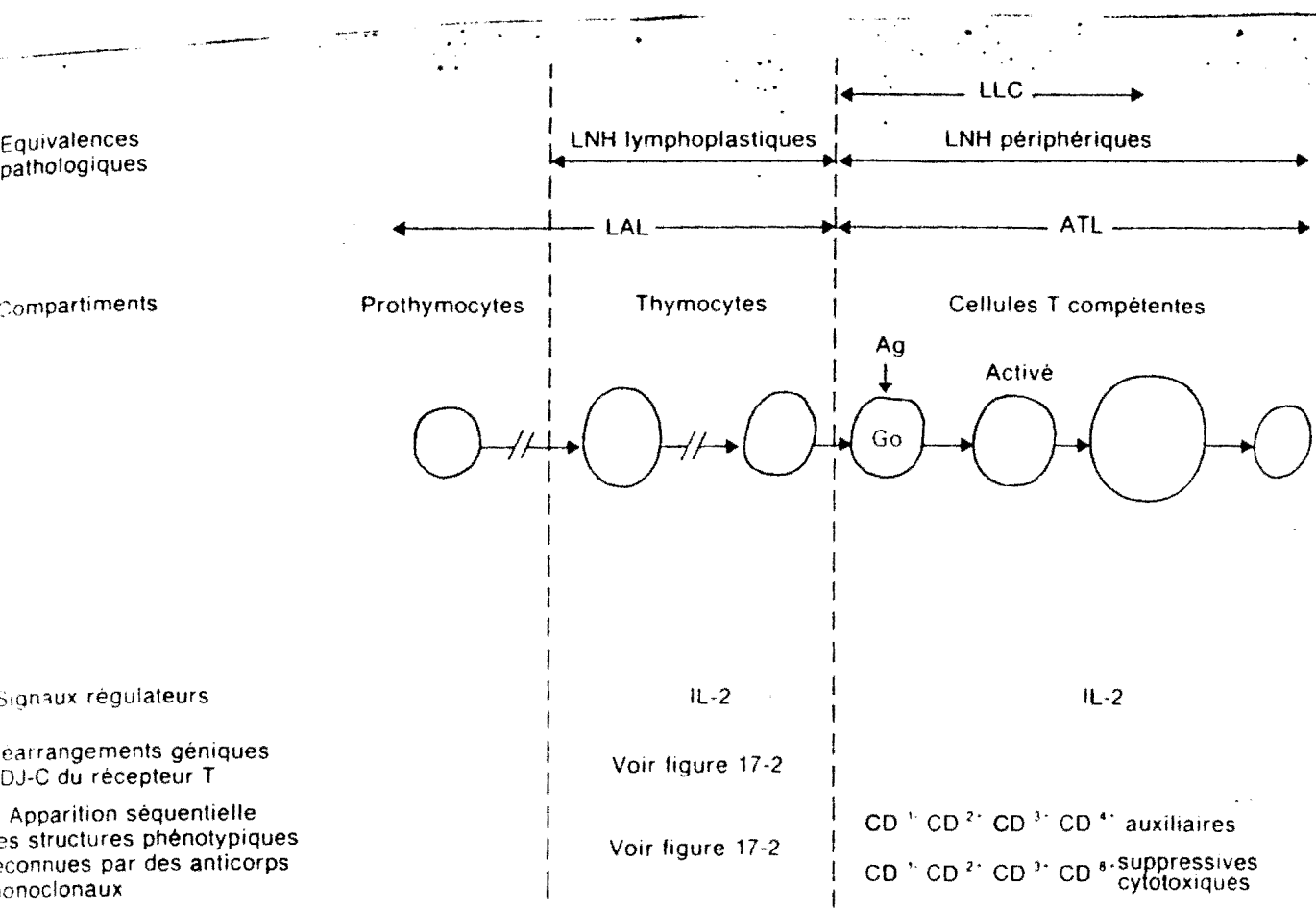


Fig 3 - SCHÉMA DE LA DIFFÉRENCIATION T.

Les lymphocytes T et B ont une origine hématopoïétique qui se confond avec celle des cellules myéloïdes (polynucléaires, monocytes, globules rouges, plaquettes).

L'existence d'une cellule souche multipotente capable de reconstituer à la fois les lignées myéloïdes et lymphoïdes, est démontrée dans le foie foetal et la moelle osseuse (1).

A partir de cette cellule souche pluripotente, se détermine une cellule lymphoïde ayant un potentiel T et B.

Dans la 2e étape, la cellule souche lymphoïde donne naissance aux précurseurs T ou B.

- Les cellules souches médullaires T déterminés vont coloniser le thymus. Ainsi, au cours de l'ontogenèse foetale, les premières cellules d'origine mésenchymateuse immigrent au sein du rudiment thymique à l'âge de 8 semaines chez l'homme. Le rôle du thymus est quadruple : acquisition du répertoire antigénique, acquisition de la tolérance du "soi", acquisition de la diversité fonctionnelle et de la capacité pour les thymocytes matures à émigrer du thymus et coloniser les zones T des organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions, structures lymphoïdes des muqueuses).

- Pour la différenciation B, on peut envisager trois compartiments successifs qui sont détaillés dans la figure 2 (voir page 10) et que l'on distingue essentiellement par des caractéristiques de production d'immunoglobuline: les cellules pré-B, les lymphocytes B et les plasmocytes.

Après ce bref rappel physiologique, nous parlerons :

1. des syndromes immunoprolifératifs avec :
  - les lymphomes malins (maladie de Hodgkin et lymphomes malins non Hodgkiniens)
  - les dysglobulinémies (maladie de Kahler et maladie de Waldenström)

- la leucémie lymphoïde chronique
- 2. des syndromes myéloprolifératifs (LMC, splénomégalie myéloïde, polyglobulie primitive, thrombocythémie essentielle)
- 3. les leucémies aiguës (lymphoblastiques et non lymphoblastiques).

## **II. SYNDROMES IMMUNOPROLIFÉRATIFS**

### **II.A. Nosologie**

Le concept de syndrome immunoprolifératif s'applique théoriquement à l'ensemble des proliférations malignes qui affectent les cellules des lignées lymphocytaires T et B. En pratique, cette terminologie s'utilise pour désigner les situations classiquement considérées comme "chroniques" (hémopathies lymphoïdes avec ou sans sécrétion d'immunoglobuline monoclonale, lymphomes), excluant les leucémies "aiguës" lymphoblastiques.

Il est devenu habituel de classer l'ensemble des syndromes, définis classiquement sur une base clinique et morphologique, en fonction de leur contrepartie supposée dans la différenciation normale. Cette démarche s'appuie sur l'ensemble des données immunophénotypiques et génotypiques obtenues à ce jour. Ses résultats sont schématisés dans les figures 2 et 3.

### **II.B. Maladie de Hodgkin**

#### **II.B.1. Physiopathologie**

La maladie de Hodgkin, décrite par le clinicien Thomas HODGKIN en 1832 au sein des maladies ganglionnaires fébriles, reste une affection dont le diagnostic repose sur un critère seulement morphologique, utilisé depuis le début du siècle: la présence de cellules de Sternberg au sein d'un infiltrat cellulaire lymphoïde polymorphe et variable.

Des critères immunophénotypiques et même génotypiques maintenant utilisés pour caractériser nombre de lymphomes non hodgkiniens ne sont pas (encore) opérationnels en matière de maladie de Hodgkin ; la relative rareté de cellules de Sternberg et le polymorphisme des lésions qui l'entourent expliquent cette situation.



Le phénotype T mature (45) des lymphocytes de l'infiltrat n'a rien de spécifique : il se voit aussi bien dans des proliférations T monoclonales que dans des hyperplasies non lymphomateuses.

Les phénotypes des cellules de Sternberg sont hétérogènes selon les grandes classes histologiques de la maladie et ne permet aucune conclusion sur leur filiation au sein des lignées hématopoïétiques (45, 51, 72): tout au plus, ces données apparemment contradictoires suggèrent-elles qu'une cellule maligne (ici la cellule de Sternberg) pourrait exprimer simultanément plusieurs des programmes génétiques qui, à l'état normal, définissent pour chacun d'entre eux une différenciation donnée (B, T, macrophagique, granuleuse, etc).

Les récentes données génotypiques laissent également le problème non résolu. La démonstration sur la base de réarrangements géniques d'un processus clonal T dans certains cas (55, 75), d'un processus clonal B dans d'autres (23, 85), concerne peut-être plus les lymphocytes infiltratifs que les cellules de Sternberg. La possibilité existe selon laquelle la cellule de Sternberg représente la contrepartie pathologique d'une cellule minoritaire (donc méconnue) du ganglion normal telle que, par exemple, la cellule dendritique de la zone paracorticale T (94) : de telles filiations sont suggérées par quelques analogies phénotypiques, mais de ce fait doivent être considérées pour le moment avec prudence.

La détection, dans certains cas, d'un processus clonal T ou B au sein de la suspension obtenue à partir d'un ganglion hodgkinien, pose un autre problème. Comment expliquer, si de tels processus concernent les lymphocytes accompagnant les cellules de Sternberg, que ceux-ci soient "réactionnels" au processus malin, hypothèse largement répandue jusqu'à ce jour ?

Une hypothèse serait que la population lymphocytaire réactionnelle restreigne progressivement sa polyclonalité pour aboutir à un état oligo ou

monoclonal, éventuellement à l'origine de la survenue tardive des LMNH.

Faut-il, à l'inverse, imaginer que la cellule de Sternberg témoigne de l'existence d'abord d'un processus monoclonal portant sur une cellule T ou B?

La corrélation, cas par cas, des données phénotypiques et génotypiques doit donc être poursuivie, pour répondre à la double question de la nature de la cellule de Sternberg et de la prolifération cellulaire qui l'accompagne.

En attendant, il est permis de proposer que, au delà du dénominateur commun qu'est la cellule de Sternberg, il existe une hétérogénéité de la maladie de Hodgkin : histologique (ce qui est connu depuis la classification de Lukes) mais aussi phénotypique et génotypique, et donc peut-être physiopathogénique.

## **II.B.2. Diagnostic**

### **II.B.2.a. Clinique**

- Circonstances de découverte: la maladie de Hodgkin est évoquée devant ●  
des adénopathies périphériques (intéressant surtout les territoires cervicaux dans 70% des cas, mais aussi axillaires ou inguinaux ou médiastinales découvertes à l'occasion d'un syndrome médiastinal où à la radiographie systématique du thorax

- des signes généraux à type de fièvre souvent au long cours, amaigrissement, sueurs nocturnes et prurit généralisé.

- L'examen clinique permet de caractériser les adénopathies périphériques qui sont uni-ou bilatérales asymétriques et de taille inégale dans un même territoire, non inflammatoires. La splénomégalie est inconstante.

### **II.B.2.b. Paraclinique**

- Les examens d'orientation mettent en évidence : une anémie discrète, une leucocytose modérée avec polynucléose, une petite éosinophilie et surtout une

lymphopénie.

- La VS est accélérée, l'IDR à la tuberculine est souvent négative.
- La ponction ganglionnaire objective dans la forme classique, la cellule de Sternberg au sein d'une population cellulaire plus ou moins polymorphe considérée comme réactionnelle (polynucléaire éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes, etc).
- La biopsie ganglionnaire confirmera le diagnostic en mettant en évidence un bouleversement de l'architecture ganglionnaire avec disparition de la structure normale, homogénéisation, fibrose disséquante et la présence de cellules de Sternberg Reed ou de Hodgkin.

Cette biopsie permet d'aboutir à la classification histologique de Lukes-Rye :

Type 1	:	Forme à prédominance lymphocytaire
Type 2	:	Forme scléro-nodulaire
Type 3	:	Forme à cellularité mixte
Type 4	:	Forme à déplétion lymphocytaire

#### **II.B.2.c. Bilan de la maladie**

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin étant confirmé par l'histologie, on est conduit à pratiquer un bilan visant à établir le degré d'extension de la maladie (stade) dont découlent la stratégie thérapeutique et le pronostic.

Le bilan est clinique et biologique ; il comporte la recherche d'adénopathies intrathoraciques et sous diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ainsi que des localisations viscérales extraganglionnaires. Ce bilan paraclinique fait appel à des examens d'imagerie médicale (radiographie, échotomographie, tomodensitométrie, lymphographie).

Au terme du bilan d'extension, chaque malade est classé dans 1 des 4 stades lésionnels (26) :

STADE I	Envahissement d'un seul territoire ganglionnaire
STADE II	Atteinte de 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme.
STADE III	Atteinte de territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme
STADE IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires

**TABLEAU I : CLASSIFICATION TOPOGRAPHIQUE DE LA MALADIE DE HODGKIN ([CONFERENCE DE ANN ARBOR, 1970 (26)]**

La présence d'au moins 1 des 3 signes cliniques d'évolutivité (fièvre à 38°C ou plus pendant plus d'une semaine, amaigrissement de plus de 10% en moins de 6 mois, sueurs nocturnes et abondantes) fait classer le malade en "B", leur absence en "A".

Certaines équipes prennent en compte les signes biologiques d'évolutivité en ajoutant les signes "b" (présence) ou "a" (absence) : ce sont l'anémie; une leucocytose supérieure à 12.000/mm<sup>3</sup> ; une VS accélérée; une hypergammaglobulinémie ; une hyperfibrinémie ; une hyperhaptoglobulinémie.

#### **II.B.2.d. Evolution et pronostic**

→ Sous traitement, la maladie peut évoluer selon 4 orientations :

- la rémission complète (principalement pour les stades IA et IIA)

- la rémission incomplète (stades IIB et IIIA)
- absence de rémission (stades IIIB et surtout IV)
- la rechute (définie par la réapparition des signes chez un sujet en rémission depuis au moins un an).

→ Des complications peuvent émailler toutes ces évolutions. Elles peuvent être infectieuses (tuberculose, virose, septicémie, aspergillose, etc) ou liées au traitement [aplasie médullaire, leucémie aiguë (myéloblastique + + +), ou d'autres cancers (lymphomes + + +), etc].

→ Globalement le pronostic est fonction du stade topographique, de la forme histologique et de la présence ou non de signes généraux. A 5 ans, la survie est de :

- 95%                                    pour les stades IA et IIA
- 80 à 90%                            pour les stades IB, IIB et IIIA
- 40 à 50%                            pour les stades IIIB et IV.

### **II.B.3.        Traitement**

#### **II.B.3.a.     Buts**

Il s'agit de guérir la maladie, c'est à dire obtenir la persistance de l'état de rémission complète au delà des 5 ans qui suivent la fin du traitement.

#### **II.B.3.b.     Moyens**

→ La radiothérapie : une règle de base, décrite par KAPLAN, et aujourd'hui largement admise, préside à cette radiothérapie. Il existe une dose éradicatrice de la maladie de Hodgkin. Un territoire ganglionnaire qui a reçu 35 à 40 grays, à raison de 10 grays par semaine a 95 chances sur 100 d'être débarrassé de toute atteinte hodgkinienne. Etant donné le mode d'extension de la maladie de Hodgkin, l'irradiation se fait le plus souvent en "mantelet" (pour le territoire sus

diaphragmatique) ou en "y renversé" (pour le territoire sous diaphragmatique).

→ La chimiothérapie est actuellement utilisée sous forme de protocoles dont les plus connus sont :

- le MOPP (66) qui comporte :

- la caryolysine : 6 mg/m<sup>2</sup> en IV à J1 et à J8
- l'oncovin : 1,4 mg/m<sup>2</sup> per os à J1 et à J8
- le natulan : 100 mg/m<sup>2</sup>/j per os de J1 à J15
- la prednisone : 45 mg/m<sup>2</sup>/j per os de J1 à J15

- le protocole ABVD qui utilise :

- l'adriablastine à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> en IV à J1 et à J15
- la bléomycine à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup> en IV à J1 et à J15
- velbé : 6 mg/m<sup>2</sup> en IV à J1 et à J15
- Déticène : 375 mg/m<sup>2</sup> per os à J1 et à J15
- méthylprednisolone : 200 mg/m<sup>2</sup> à J1 et à J15

Les principales complications de la chimiothérapie sont l'alopecie, l'hypoplasie ou l'aplasie médullaire, les troubles neurologiques (pour l'oncovin) et/ou digestifs, la fibrose pulmonaire pour la bléomycine, l'azoospermie, etc.

### **II.B.3.c. Indications**

- Pour les stades IA et IIA : radiothérapie seule avec en cas de rechute une cure de chimiothérapie.

- Pour les stades IB, IIB et IIIA :

- soit on associera une radiothérapie sus et sous diaphragmatique avec pour le stade IIIA une chimiothérapie
- soit on prescrira une courte chimiothérapie (3 mois) puis une irradiation sus et sous diaphragmatique (avec l'aire splénique) en cas d

rémission.

- Pour les stades IIIB et IV : une chimiothérapie (avec au moins 6 cures de 15 jours en 6 mois avec au moins 15 jours de repos entre chaque cure) plus des irradiations sus et sous diaphragmatiques pour certains.

## **II.C. Lymphomes malins non hodgkiniens**

### **II.C.1. Physiopathologie**

Les LNH sont définis de façon négative, après examen histologique d'une biopsie: proliférations cellulaires malignes des tissus lymphoïdes ne répondant pas à la définition morphologique de la maladie de Hodgkin. Il s'agit donc d'un ensemble nécessairement hétérogène de désordres prolifératifs affectant les cellules lymphocytaires B et T. Les proliférations de cellules appartenant à la lignée des macrophages (lymphome histiocytaire vrai et histiocytose maligne) sont maintenant reconnus comme rares.

L'hétérogénéité clinique, évolutive, histologique et maintenant immunologique des LMNH suggère une variété tout aussi grande de facteurs impliqués dans leur genèse.

Ces facteurs sont liés à l'hôte, à l'environnement mais aussi aux remaniements géniques secondaires à l'action des rétrovirus.

### **II.C.2. Diagnostic**

#### **II.C.2.a. Circonstances de découverte**

Elles varient selon la localisation qui peut être :

- ganglionnaire : soit adénopathie isolée (le plus souvent superficielle) soit une polyadénopathie (superficielle ou profonde)

- viscérale :

- les localisations ORL intéressent surtout l'amygdale et le cavum
- celles digestives sont essentiellement gastriques et gréliques, elles sont pauci symptomatiques contrastant avec les lésions diffuses et volumineuses dont elles sont responsables
- les localisations cutanées sont fréquentes mais d'apparition tardive, elles ont un aspect nodulaire
- les localisations viscérales peuvent également intéresser les glandes (salivaire, lacrymale, thyroïdienne, etc), l'os, le poumon et le cerveau.

Elles peuvent se compliquer d'envahissement médullaire.

#### II.C.2.b. Biologie

Le diagnostic repose sur l'étude cytologique (qui précise le type cytologique du lymphome) et anatomo-pathologique (qui précise la structure nodulaire ou diffuse du lymphome) ganglionnaire et permet de classer les lymphomes en groupe de malignité croissante (Tableau II).



Degré de malignité	Formulation internationale (FI) à usage clinique (66)	Classification de KIEL (59, 84)
FAIBLE MALIGNITE	A. Lymphome diffus à petits lymphocytes +/- différenciation lymphocytaire	Lymphome lymphocytaire immunocytaire
	B. Lymphome folliculaire à petites cellules clivées	Lymphome centrocytique folliculaire
	C. Lymphome folliculaire mixte	Lymphome centroblastique centrocytique folliculaire
MALIGNITE INTERMEDIAIRE	D. Lymphome folliculaire à grandes cellules	Lymphome centroblastique folliculaire
	E. Lymphome diffus à petites cellules clivées	Lymphome centrocytique diffus
	F. Lymphome diffus mixte	- Lymphome centroblastique centrocytique diffus (B) - Immunocytome polymorphe (B) - Certains lymphomes T (LAI, Lennert, Zones T)
	G. Lymphome diffus à grandes cellules non immunoblastiques	- Lymphome centroblastique - Certains lymphomes polymorphes T
HAUTE MALIGNITE	I. Lymphome lymphoblastique	Lymphome lymphoblastique
	J. Lymphome à petites cellules non clivées de type Burkitt	Lymphome de Burkitt

**TABLEAU II : CLASSIFICATION DES LMNH**

### II.C.2.c. Bilan d'extension

Il comportera :

- un cliché thoracique et un examen échotomographique ou tomodensitométrique pour la recherche d'adénopathies profondes sus et sous diaphragmatique
- la biopsie médullaire
- la ponction lombaire
- les localisations digestives nécessiteront une endoscopie ou une opacification barytée
- un bilan métabolique sera également prescrit : ionogramme, fonction rénale, uricémie.

Au terme de ce bilan, il est habituel de classer la tumoralité en stade I à IV selon la terminologie d'Ann Arbor utilisée dans la maladie de Hodgkin, mais modifiée du fait des fréquentes atteintes extra-ganglionnaires observés (Tableau III) :

STADE I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire (I) ou d'un seul site extra-ganglionnaire (IE)
STADE II	Atteinte d'au moins deux groupes ganglionnaires du même côté du diaphragme (II) ou d'un groupe ganglionnaire et d'un site extra-ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (IIE).
STADE III	Atteinte de plusieurs groupes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III), avec éventuellement atteinte splénique (III), ou atteinte d'un site extra-ganglionnaire (III).
STADE IV	Atteinte diffuse d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire non contiguë.

**TABLEAU III : CLASSIFICATION DE L'EXTENSION D'UN LYMPHOME. (ANN ARBOR)**

### **II.C.3. Traitement**

#### **II.C.3.a. Buts**

Réduire la masse tumorale et allonger la période de survie.

#### **II.C.3.b. Moyens**

- La chimiothérapie qui peut être soit une monochimiothérapie (chlorambucil per os) ou bien une polychimiothérapie associant diversement le cyclophosphamide, la vinblastine, la prednisone et les anthracyclines.
- La radiothérapie : qui peut être soit localisée (15 à 30 gray), soit diffuse (75 gray en 15 jours).
- La chirurgie

#### **II.C.3.c. Indications**

- Dans les LNH à localisation ganglionnaire : la radiothérapie des zones tumorales est complétée par une polychimiothérapie.
- Dans les LNH à localisation extra-ganglionnaire : c'est dans ces cas que la chirurgie prend surtout sa place, complétée d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie.

### **II.D. La maladie de Kahler**

#### **II.D.1. Physiopathologie**

La maladie de Kahler se définit comme l'expression d'une prolifération plasmocytaire maligne produisant une même Ig, de même chaîne lourde, de même chaîne légère et de mêmes déterminants idiotypiques (Ig monotypique ou "monoclonale").

La nature du précurseur myélomateux est méconnue. La démonstration d'une communauté phénotypique entre plasmocytes tumoraux et normaux

efface la notion "d'infidélité" de lignée, qui a pu plaider pour situer le processus tumoral au niveau d'une cellule souche multipotente (39).

La connaissance des cytokines contrôlant la prolifération et la différenciation des cellules B normales a permis d'identifier les facteurs impliqués dans la croissance des cellules myélomateuses (10). C'est ainsi que le rôle de l'IL-6 dans la prolifération des cellules myélomateuses in vitro et in vivo a été démontrée (53, 54).

La prolifération tumorale est souvent associée à la survenue de mutations génétiques dans la descendance du clone initial. Ces réarrangements intéressent communément les chromosomes 1, 11 et 14, et offrent un vraisemblable avantage prolifératif au clone myélomateux (37).

L'émergence de nouveaux clones pourrait expliquer l'apparition de modifications structurales de l'Ig produite et les phénomènes d'échappement thérapeutique. La principale caractéristique du clone est la synthèse d'une Ig monotypique : soit des Ig entières, soit des chaînes légères isolées. Parfois, il s'agit de myélomes "non sécrétants" : en fait, le plus souvent dans ces cas, les plasmocytes secrètent une Ig de structure anormale qui subit rapidement une dégradation intra ou extracellulaire et n'est donc pas décelée par les procédés immunochimiques usuels.

La présence de chaînes légères (et/ou de l'Ig entière) entraîne plusieurs lésions : dépôts intratissulaires de chaînes légères glycosylés, dépôts de fibrilles amyloïdes, surtout atteinte tubulaire rénale.

Les autres conséquences de la prolifération plasmocytaire sont :

- une insuffisance médullaire : elle est probablement médiée, d'une part par des cellules "natural killers" (NK) présents dans les moelles des malades atteints de myélome (91), d'autre part par des facteurs supresseurs comme l'interféron;

- l'hyperrésorption osseuse : l'hyperactivité ostéoclastique est stimulée par des facteurs solubles regroupés communément sous le terme d'"ostéoclast activating factor" (OAF) regroupant l'interleukine 6 (IL-6) mais aussi l'interleukine 1 (IL-1) et certaines lymphotoxines comme le "tumor necrosis factor" (TNF B) et le "transforming growth factor" (TGF-B).
- déficit de l'immunité humorale : l'expansion du clone myélomateux s'accompagne in vivo d'une franche diminution des taux circulants d'Ig polyclonales (12).

## II.D.2. Diagnostic

### II.D.2.a. Diagnostic positif

→ Les circonstances de découverte peuvent être :

- au cours d'un bilan pour une altération de l'état général, des douleurs osseuses chroniques ou des signes fonctionnels d'anémie
- ou bien lors de la mise en évidence d'une protéinémie, d'un VS accélérée ou d'une hypercalcémie à l'occasion d'un bilan biologique systématique
- ou alors devant une complication telle une infection, un syndrome d'hypercalcémie aiguë ou une fracture spontanée.

→ Les signes cliniques associent :

- une AEG avec asthénie, anorexie, amaigrissement et une anémie
- une symptomatologie osseuse avec
  - des douleurs osseuses tenaces, violentes à recrudescence nocturne, non calmées par les antalgiques habituels, localisés principalement au crâne, au bassin et aux côtes
  - des douleurs sciatiques ou intercostales devant faire rechercher une compression médullaire lente

- des fractures spontanées

- plus rarement, l'examen met en évidence une splénomégalie ou une hépatomégalie.

→ Les signes paracliniques associent :

- biologiquement :

- à la NFS : une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une légère diminution des plaquettes et des leucocytes, parfois une plasmocytose modérée et au frottis, la présence d'hématies en rouleaux

- à l'électrophorèse : un pic étroit dans la zone des bêta ou des gamma-globulines

- l'immunoélectrophorèse ou mieux, l'immuno fixation précise l'Ig monoclonale qui est une IgG dans 61%, une IgA dans 19%, une IgD dans 2% (6) des cas

- dans les urines : une protéinurie dite de Bence Jones

- au myélogramme : l'os est souvent mou à la ponction et on observe une prolifération plasmocytaire supérieure à 15% avec la présence de plasmocytes dystrophiques. L'absence de cette prolifération plasmocytaire n'élimine pas le diagnostic et fait faire une biopsie médullaire qui montre alors une infiltration plasmocytaire nodulaire ou diffuse avec parfois une myélofibrose.

- radiologiquement :

- des ostéolyses (images lacunaires à l'emporte-pièce, sans ostéo-condensation) siégeant principalement au niveau du crâne et du bassin et parfois responsable de fractures

- une déminéralisation diffuse, d'aspect ostéoporotique

touchant surtout le rachis

- exceptionnellement une ostéo-condensation

#### **II.D.2.b. Facteurs de pronostic et classification**

La classification de Salomon et Durie est le système de référence d'évaluation de la masse tumorale (38). Récemment de nouvelles variables, préthérapeutiques, pronostiques ont été individualisées : âge, Bêta 2 microglobuline (12), LDH (9), nombre de plaquettes (30), taux d'urée sanguine (21), isotype d'Ig (50). Combinés entre eux, ces paramètres permettent de construire des index pronostiques.

On définit 3 stades lésionnels de gravité croissante (Stades I, II, III - cf Tableau IV). On y adjoint une variable complémentaire, la fonction rénale évaluée sur le taux de la créatininémie.

**STADE I : MEDIANE DE SURVIE SOUS MELPHALAN (Supérieure à 52 mois)**

Myélome de faible masse tumorale ( $< 0,6 \cdot 10^{12}$  cellules/m<sup>2</sup>)

Tous les critères suivants sont présents :

1. Hb  $> 10$  g/100 ml
2. Calcémie  $< 120$  mg/l (3 mmol/l)
3. Absence de lésion osseuse ou de tumeur plasmocytaire
4. Taux d'Ig monoclonale faible
  - IgG  $< 50$  g/l
  - IgA  $< 30$  g/l
  - BJ urines  $< 4$  g/24 h

**STADE II : MEDIANE DE SURVIE (à 52 mois)**

Myélome de masse tumorale intermédiaire (entre 0,6 et  $1,2 \cdot 10^{12}$  cellules/m<sup>2</sup>)

Absence de l'un des critères de STADE I, mais aucun des critères de STADE III présent.

**STADE III : MEDIANE DE SURVIE (à 28 mois)**

Myélome de forte masse tumorale ( $> 1,2 \cdot 10^{12}$  cellules/m<sup>2</sup>)

Présence d'au moins un des critères suivants :

1. Hb  $< 8,5$  g/100 ml
2. Calcémie  $> 120$  mg/l (3 mmol/l)
3. Lésions osseuses multiples
4. Taux élevé d'Ig monoclonale
  - IgG  $> 70$  g/l
  - IgA  $> 50$  g/l
  - BJ urines  $> 12$  g/24 h

**SOUS CLASSIFICATION**

**STADE A : Fonction rénale préservée (créatininémie  $< 20$  mg/l = 160..../l)**

**STADE B : Insuffisance rénale (créatininémie  $> 20$  mg/l = 160 ..../l)**

**TABLEAU IV : CLASSIFICATION SELON LA MASSE TUMORALE ET LE PRONOSTIC PROPOSEE PAR SALOMON ET DURIE**



La médiane de survie est nettement supérieure pour les myélomes de Stade I que pour les Stades II et III (79).

#### **II.D.2.c. Formes cliniques**

- Formes asymptomatiques qui sont révélées par la biologie.
- Le plasmocytome solitaire : avec absence d'infiltration médullaire. Il est habituellement osseux et plus rarement digestif, pulmonaire ou médiastinal. Son évolution se fait dans 50 à 60% des cas malgré le traitement vers une myélome multiple.

La biologie est normale avec un pic monoclonal inconstant et faible.

- Le plasmocytome non sécrétant : il y a absence d'Ig monoclonale dans le sérum et les urines. L'Ig monoclonale est détectable par immunofluorescence dans le cytoplasme des plasmocytes médullaires.
- La leucémie à plasmocytes : définie par la présence dans le sang de plus de 2.000 plasmocytes par mm<sup>3</sup>. Son pronostic est très sévère.

#### **II.D.2.d. Complications**

- Elle sont surtout rénales, réalisant le rein myélomateux qui est une néphropathie tubulo interstitielle caractérisée par la présence de cylindres tubulaires denses, parfois entourés de cellules géantes, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle.

Beaucoup plus rarement, il s'agit de lésions glomérulaires liées à une amylose ou à des dépôts d'Ig.

- Dans plus de la moitié des cas, une insuffisance rénale chronique apparaît au cours de l'évolution d'un myélome.
- L'atteinte de la fonction tubulaire peut s'exprimer par un syndrome de Fanconi (diabète phospho gluco aminé), une acidose

tubulaire distale hyperchlorémique, un trouble de la concentration des urines.

- L'insuffisance rénale aiguë fréquente dans les myélomes à chaînes légères reconnaît comme facteurs favorisants : la déshydratation, l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, l'acidité des urines, les infections bactériennes, un traitement néphrotoxique, des produits de contraste (UIV).

- Les complications infectieuses sont favorisées par l'immunodépression et sont principalement urinaires et pulmonaires avec septicémie fréquente (pneumocoques + + +).
- Les compressions médullaires : de la radiculalgie à la paraplégie.
- Les complications métaboliques dont l'hypercalcémie aiguë avec anurie nécessite une réanimation d'urgence.
- Enfin, l'insuffisance médullaire par envahissement plasmocytaire.

### II.D.3. Traitement

#### II.D.3.a. Buts

Obtenir une survie globale la plus prolongée possible

#### II.D.3.b. Moyens

→ La chimiothérapie constitue l'essentiel du traitement du myélome multiple. On utilise :

- soit le Melphalan à la dose de  $0,25 \text{ mg/kg/jour}$  per os pendant 4 jours toutes les 6 semaines
- soit le cyclophosphamide à la dose de  $1 \text{ g/m}^2$  de surface corporelle par jour en perfusion 1 jour toutes les 3 semaines

- la corticothérapie par le prednisone est associée à l'un des précédents produits.

→ La polychimiothérapie : divers schémas de polychimiothérapie, associant aux alkylants et à la prednisone des nitrosourés, de la vincristine et/ou de l'adriamycine ont été utilisés.

### **II.D.3.c. Indications**

- L'administration intermittente de Melphalan et de prednisone constitue la chimiothérapie standard de référence (16).
- Dans les formes réfractaires ou lors de reprises évolutives : soit on reconduit le même traitement (5) ou alors les corticoïdes sont données à de fortes doses (4).
- Le traitement symptomatique est toujours de mise selon le malade (anémie, radiculalgie, insuffisance rénale, etc).

### **II.E. La maladie de Waldenström**

C'est une hémopathie chronique caractérisée par la présence d'une IgM monoclonale sérique à un taux supérieur à 5 g/l et d'une infiltration lymphoïde médullaire, le plus souvent polymorphe lymphoplasmocytaire.

Elle atteint deux ou trois ou trois fois plus souvent l'homme que la femme chez un malade âgé de 50 à 70 ans.

#### **II.E.1. Diagnostic**

→ Clinique

- le syndrome tumoral associe des adénopathies superficielles ou profondes, locales ou générales, une splénomégalie, une hépatomégalie et une infiltration viscérale (salivaire, amygdalienne, digestive, pulmonaire

et pleurale)

- les autres signes de la maladie sont :

- une altération progressive de l'état général avec asthénie et amaigrissement qui révèlent souvent la maladie
- un syndrome hémorragique avec des hémorragies qui sont muqueuses, rétinienne ou cutanées
- une multinévrite ou des douleurs osseuses

→ A la biologie

- l'hémogramme montre une anémie modérée, des rouleaux érythrocytaires, une granulopénie et une thrombopénie inconstante et modérée aboutissant parfois à une pancytopenie. Le frottis met en évidence des lymphoplasmocytes. La VS est accélérée
- le myélogramme montre une infiltration lymphoïde pléiomorphe avec des lymphocytes hyperbasophiles, des plasmocytes ou des cellules intermédiaires
- la biopsie médullaire (40, 83) permet de quantifier l'infiltration lymphocytaire, le plus souvent répartie de façon diffuse, mais parfois délimitée en amas (expliquant la pauvreté apparente en lymphocytes tumoraux de certains myélogrammes)
- à l'électrophorèse, on note un pic étroit dans la zone des bêta globulines et l'immunoélectrophorèse objective la nature IgM monoclonale du pic qui, dans 75% des cas, est une IgM kappa, et dans 25% des cas une IgM lambda (62).

## **II.E.2. Evolution et pronostic**

- Spontanément, la maladie peut être stable durant plusieurs années.
- Le plus souvent, on observe une augmentation progressive du taux de l'IgM

et une majoration du syndrome tumoral avec apparition d'une insuffisance médullaire.

- L'aggravation clinique est responsable :

- de manifestations hémorragiques
- ou alors d'un syndrome d'hyperviscosité avec :
  - \* des manifestations oculaires à type de diminution de l'acuité visuelle, dilatation veineuse, hémorragies rétiniennes et oedème papillaire
  - \* des manifestations neurologiques comportant des céphalées, un syndrome labyrinthique, des troubles de la vigilance, et exceptionnellement des crises convulsives ou un coma
  - \* des signes cardiovasculaires en dehors de l'hypotension orthostatique sont rares.

- La médiane de survie est de 5 ans environ.

- Sont de mauvais pronostic :

- la survenue chez le sujet jeune
- la forme à prédominance plasmocytaire
- l'association à une amylose ou un lymphome
- la mauvaise réponse au traitement (chimiothérapie)
- les infections récidivantes.

#### **II.E.4. Traitement**

- L'abstention thérapeutique est préconisée lorsque la maladie est asymptomatique et lorsque l'IgM monoclonale se maintient à un taux modéré.

- Une chimiothérapie doit au contraire être envisagée lorsque l'IgM monoclonale est à un taux élevé (> 20 g/l et/ou responsable de signes cliniques). Le protocole le plus souvent utilisé est une monochimiothérapie continue par le

chlorambucil à la dose de 0,1 mg/kg/jour.

- Le traitement symptomatique pourra comporter :

- des plasmaphérèses pour le traitement d'urgence du syndrome d'hyperviscosité
- la radiothérapie est utilisée en cas de masse tumorale volumineuse, réfractaire à la chimiothérapie
- une corticothérapie est associée à la chimiothérapie en cas d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) à auto-anticorps chauds. Les corticoïdes peuvent également être proposés en cas de thrombopénie immunologique.

## **II.F. La leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

C'est un syndrome lymphoprolifératif caractérisé par une prolifération monoclonale de cellules matures (le plus souvent de type B) envahissant progressivement la moelle et passant dans le sang.

Exceptionnelle avant l'âge de 40 ans, elle touche deux fois plus les hommes que les femmes, et apparaît dans 80% des cas après 60 ans.

### **II.F.1. La clinique est caractérisée par :**

- un début insidieux avec asthénie et amaigrissement

- à la période d'état : l'examen clinique met en évidence :

- des adénopathies superficielles bilatérales, symétriques, non inflammatoires
- une splénomégalie inconstante et souvent modérée
- plus rarement, une hépatomégalie, une infiltration cutanée et une érythrodermie (orientant vers un type T).

## II.F.2. Bilan paraclinique

→ La radiographie des poumons, ainsi que l'échographie contribueront à la détection d'adénopathies profondes.

→ A la biologie :

- l'hémogramme met en évidence : une hyperleucocytose variable (souvent supérieure à  $50.000/\text{mm}^3$ ) avec une lymphocytose augmentée en valeur absolue et des lymphocytes dont la morphologie est comparable à celle des lymphocytes normaux; une anémie; et une thrombopénie soit inaugurale soit d'apparition secondaire (témoin d'une insuffisance médullaire ou d'un processus auto-immun)

- le myélogramme montre une moelle riche avec une infiltration lymphocytaire en règle supérieure à 25 - 30%

- la biopsie médullaire confirme l'infiltration (plus souvent diffuse que nodulaire) et met en évidence dans 30% des cas environ une myélofibrose.

## II.F.3. Classification clinique

Tenant compte de l'insuffisance médullaire et de l'infiltration médullaire, elle est utile pour décider du traitement et évaluer le pronostic.

S.L. BINET a défini 3 stades (20) :

### Stade A :

- le bilan sanguin associe :
  - une lymphocytose  $> 4.000/\text{mm}^3$
  - Hb  $\geq 10 \text{ g}/100 \text{ ml}$
  - Plaquettes  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- il y a moins de 3 aires ganglionnaires palpables

**Stade B :**

- même bilan sanguin que A
- il y a au moins 3 aires ganglionnaires palpables

**Stade C :**

- le bilan sanguin associe :
  - une lymphocytose  $> 4.000 \text{ mm}^3$
  - Hb  $< 10 \text{ g}/100 \text{ ml}$
  - et/ou plaquettes  $< 100.000/\text{mm}^3$
- et ce, quelque soit le nombre d'aires ganglionnaires palpables

**II.F.4. Evolution et pronostic**

→ Le pronostic est fonction de la classification clinique (20) :

- Groupe A : la médiane de survie est équivalente à celle de la population de même âge et de même sexe
- Groupe B : la médiane de survie est de 54 mois
- Groupe C : la médiane de survie est de 22 mois.

→ L'évolution spontanée se fait vers l'aggravation du syndrome tumoral et l'apparition de l'insuffisance médullaire.

Les complications retrouvées sont :

- les infections
- l'anémie qui peut être d'origine centrale ou auto-immune
- l'évolution vers un lymphome (définissant le syndrome de Richter) ou vers un autre cancer
- la survenue d'une leucémie aiguë est exceptionnelle.



## **II.F.5. Traitement**

### **II.F.5.a. Buts**

Le traitement de la LLC, comme celui de toute néoplasie, reconnaît deux principes : un traitement à visée éradicatrice de la population lymphoïde maligne et un traitement symptomatique, c'est à dire des complications.

### **II.F.5.b. Moyens**

- Chloraminophène ou monochimiothérapie à la dose de 0,1 mg/kg/jour
- Le protocole COP qui comporte :
  - cyclophosphamide : 300 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle per os de J1 à J5
  - vincristine : 1 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5
  - prednisone : 40 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5.

On réalise ainsi un cycle par mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois, pour un total de 24 mois.

- Le protocole CHOP consiste à faire un COP + adriamycine IV, 25 mg/m<sup>2</sup> à J1, 12 cycles comme le COP.
- Le traitement symptomatique utilisera des antibiotiques et la perfusion d'Ig contre les infections, la transfusion ou cas d'insuffisance médullaire, une corticothérapie devant une anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombopénie immunologique.

### **II.F.5.c. Indications**

- Dans le groupe A : abstention thérapeutique ou monochimiothérapie par le chloraminophène.
- Dans le groupe B : on fera une monochimiothérapie par le chloraminophène ou alors un protocole COP.
- Dans le groupe C : on utilisera le protocole COP ou alors le protocole CHOP.
- Le traitement symptomatique est toujours de mise selon les cas.

### **III. SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS**

#### **III.A. Leucémie myéloïde chronique (LMC)**

##### **III.A.1. Physiopathologie**

La LMC est un processus monoclonal résultant de l'atteinte d'un progéniteur pluripotent (43) et caractérisée par une prolifération myéloïde prédominant sur la lignée granuleuse.

Une aberration acquise du caryotype, dont les conséquences moléculaires sont maintenant précisées, la caractérise : le chromosome Philadelphie, ou Ph1, du nom de la ville où NOWELL et HUNGERFORD ont découvert cette anomalie en 1960 (67, 68) marque les cellules concernées. Il s'agit d'un chromosome 22 dont le grand bras est raccourci. ROWLEY (76) a découvert que c'est le résultat, non d'une délétion, mais d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22, cassés respectivement en  $q^{34}$  et  $q^{11}$ , en abrégé :  $t(9;22)(q^{34};q^{11})$ . Elle s'observe chez 95% des patients, parfois sous une forme variante. La biologie médullaire a démontré que les points de cassure se situent au niveau des gènes *abl* du chromosome 9 et *bcr* (ou *PHL*) du chromosome 22 (47) et que la translocation est réciproque.

Au niveau du PH1, la partie centromérique 5' de *bcr* est mise en continuité avec la partie c' terminale 3' du proto-oncogène *abl*, et le gène né de cette fusion code par l'intermédiaire d'un ARNm nouveau et hybride, une protéine anormale, à forte activité tyrosine kinase "*bcr-abl*" (13). Le remaniement aboutit à l'activation du potentiel oncogène d'*abl*.

Même si l'on peut soupçonner l'intervention d'autres événements, d'autres étapes (41), cette anomalie biochimique joue sans doute un rôle prépondérant dans le développement de la maladie ; c'est elle qui définit le mieux l'affection.

Une autre caractéristique fondamentale de la LMC est son évolution. Jusqu'à l'introduction de la greffe de moelle, seule capable de faire disparaître la population Ph1 + - bcr+ dans un pourcentage élevé de cas, elle était restée inéluctablement mortelle (ou presque) après une survie d'une durée médiane de 3 à 5 ans, comprenant schématiquement deux phases principales :

- Dans la première dite chronique ou myélocytaire, la maturation cellulaire est correcte, et l'intense hyperactivité myélopoïétique, dont la moelle osseuse et la rate sont le siège essentiel, aboutit à la formation de polynucléaires au fonctionnement sensiblement normal, notamment dans la défense contre les infections bactériennes. Une très forte leucocytose sanguine avec  $100.10^9/i$  GB ou plus, presque tous des granuleux, en partie immatures, reste courante au diagnostic.

Une monochimiothérapie simple contrôle aisément et en apparence complètement la maladie, mais le résultat est superficielle; le pourcentage des cellules médullaires à Ph1 ne diminue que très peu, et le plus souvent très transitoirement ou même (c'est généralement le cas) ne change pas du tout. La qualité de la réponse au traitement diminue avec le temps (16).

- La seconde phase de transformation aiguë (TA) ou blastique survient soit sans transition, soit (dans 50 à 70%) des cas) après une période d'"accélération" progressive où la maladie prend une allure clinique et hématologique plus grave. A ce stade, où le caryotype des cellules Ph1 + s'enrichit très fréquemment, d'autres anomalies, où d'autres anomalies géniques peuvent être décelées (3), la maturation cellulaire ne se fait plus : les tableaux cliniques et hématologiques réalisés sont des LA, de types cytologiques divers. La thérapeutique est généralement peu ou non efficace, et l'issue fatale est alors rapide. C'est cette transformation aiguë, hautement maligne, qui est responsable de la mort et on a pu qualifier la phase phase myélocytaire d'"état pré-malin".

## **II.A.2. Diagnostic**

### **II.A.2.a. Diagnostic positif**

Rare avant 15 ans, la LMC survient à tout âge (avec un maximum entre l'âge de 20 à 50 ans) et touche les 2 sexes.

→ Cliniquement

- Elle se traduit par une splénomégalie le plus souvent isolée (volumineuse, ferme et indolore), une hépatomégalie (50% des cas) et des adénopathies (< 10% des cas) pouvant s'y associer

- Toute autre symptomatologie traduira soit une complication soit une évolutivité de la LMC.

→ Biologiquement

- l'hémogramme met en évidence :

- une hyperleucocytose (entre 50.000 GB/mm<sup>3</sup> et 200.000/mm<sup>3</sup> ; elle peut parfois dépasser 400.000/mm<sup>3</sup>, à variations cycliques
- une myélémie faite surtout de myélocytes et de métamyélocytes
- une éosinophilie et une basophilie
- une anémie normochrome normocytaire modérée et inconstante
- une augmentation modérée des plaquettes (50% des cas)

- le myélogramme montre un os de dureté normale, une moelle riche constituée à 80-90% de cellules granuleuses, d'une maturation correcte jusqu'au polynucléaire et sans excès de formes jeunes

- le myélogramme permet le caryotype qui met en évidence le chromosome Philadelphie

- la biopsie médullaire confirme le diagnostic en montrant une hyperplasie majeure du tissu myéloïde avec parfois myélofibrose à ce stade de la maladie

- les autres examens mettent en évidence : une hyperuricémie, une vitamine B augmentée, des phosphatases alcalines leucocytaires effondrées et un

allongement du temps de saignement (déficit en facteur V) sans CIUD, et des anomalies fonctionnelles des plaquettes.

→ Evolution et pronostic

- la médiane de survie est de 3 à 4 ans (avec des rémissions allant parfois jusqu'à 10 ans), avec une évolution se faisant inéluctablement vers le leucémie aiguë.

Il existe des critères de mauvais pronostic tels que: une très grosse rate; une myélofibrose, une forte basophilie ou éosinophilie; une thrombopénie; des douleurs osseuses, un taux de myéloblastes > 5% dans la moelle, l'âge élevé  
- des complications peuvent survenir en phase de rémission ou chronique. Ce sont :

- la recherche avec majoration du volume de la rate et de l'hyperleucocytose
  - les thromboses artérielles ou veineuses qui touchent de nombreux territoires tels que : le corps caverneux responsable de priapisme
  - l'infarctus splénique se manifestant par une douleur irradiée à l'épaule gauche plus fièvre
  - l'aplasie médullaire en partie secondaire au traitement
  - crises de goutte et lithiase rénale liées à l'hyperuricémie
  - enfin la myélofibrose
- la transformation aiguë est inéluctable
- elle se traduit cliniquement par une altération de l'état général, un syndrome infectieux et un syndrome anémique. L'examen met en évidence des adénopathies diffuses à tous les foyers, une splénomégalie volumineuse et douloureuse
  - l'hémogramme montre une anémie, une thrombopénie et une

hyperleucocytose avec présence de cellules blastiques au frottis sanguin

- le myélogramme montre au moins 30% de blastes. Il peut s'agir soit d'une LAM, soit d'une LAL.

### **III.A.2.b. Diagnostic différentiel**

C'est celui d'une hyperleucocytose avec myélémie. On discutera :

- les autres syndromes myéloprolifératifs
- les régénérations d'aplasie médullaire
- les infections graves (septicémie)
- les envahissements médullaires "hyperréactionnels" et secondaires à un cancer

### **III.A.2.c. Diagnostic étiologique**

Il existe des facteurs favorisant l'apparition de la LMC, tels l'exposition au benzène, les radiations ionisants et certains traitements immuno-suppresseurs.

## **III.A.3. Traitement**

### **III.A.3.a. Buts**

Obtenir une rémission hématologique complète.

### **III.A.3.b. Moyens**

→ La chimiothérapie utilisera 2 produits :

- le Busulfan à la posologie de 0,1 mg/kg/jour. Le traitement sera arrêté si les globules blancs deviennent  $\leq 15.000/\text{mm}^3$
- l'Hydroxyurée à la dose de 50 mg/kg/j en sachant qu'il agit très vite sans risque majeur d'aplasie, mais avec une efficacité de courte durée
- les dernières années, l'interféron alpha a permis, aux prix d'une toxicité

relativement modeste, une disparition complète des cellules Ph1, ce qu'a confirmé le Southern Blot et même la PCR.

→ L'allogreffe de moelle osseuse chez les sujets de moins de 45 ans qui ont un donneur HLA compatible permet de faire disparaître complètement les cellules Ph1 dans un nombre élevé de cas (7), et si la greffe est faite suffisamment tôt, une guérison peut être raisonnablement espérée pour 50-60% des malades et même plus (83).

→ Le traitement symptomatique associera la lutte contre l'hyperuricémie (en associant une alcalinisation des urines et la prise d'allopurinol) et le traitement des complications éventuelles.

### **III.A.3.c. Indications**

→ En phase chronique, on utilisera :

- une monochimiothérapie par le Busulfan ou l'hydroxyurée. L'interféron alpha peut y être associée
- la greffe de moelle, si elle est possible, est de mise
- le traitement symptomatique sera prescrit selon les cas.

→ En phase accélérée : on peut changer de médicament, par exemple hydroxyurée à la place de Busulfan, ou inversement, ajouter un médicament tel que la 6-mercaptopurine.

→ En transformation aiguë : on fait recours à des polychimiothérapies choisies en fonction du type cytologique :

- dans les LAM : l'association hydroxyurée-6mercaptopurine-prednisone s'est montrée efficace
- dans les LAL : l'association vincristine et corticoïdes peut donner jusqu'à 60% de retour à la forme chronique. Quoiqu'il en soit, la situation reste ici tout à fait dramatique, la médiane de survie étant très courte, de

l'ordre de 2 à 8 mois.

### **III.B. La splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive**

C'est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une métaplasie érythroblastique de la rate (mais aussi du foie et des ganglions), et une évolution vers la myélofibrose. Elle touche l'adulte âgé de plus de 40 ans.

#### **III.B.1. Physiopathologie**

C'est une maladie clonale de la cellule souche pluripotente. Cette démonstration repose sur deux ordres de données, enzymatiques et caryotypiques : chez une patiente hétérozygote par le G6PD, une seule isoenzyme est retrouvée dans les granulocytes, les érythrocytes et les plaquettes (49) ; les études caryotypiques sur les colonies de granuleux ou d'érythroblastes ont montré la présence des mêmes marqueurs cytogéniques dans les deux lignées (77). Des anomalies caryotypiques sont également retrouvées dans les colonies dérivées des CFU-GEMM (81). De plus l'existence de rares transformations "lymphoblastiques" (71) des myélofibroses primitives suggère qu'au moins la lignée lymphoïde B est intéressée par le clone leucémique.

La prolifération fibroblastique est un événement secondaire. La preuve directe ne repose que sur un seul cas étudié pour l'expression des isoenzymes de la G6PD où, contrairement aux cellules hématopoiétiques, les deux isoenzymes sont retrouvées dans les fibroblastes de culture.

#### **III.B.2. Diagnostic**

##### **III.B.2.a. Diagnostic positif**

→ Cliniquement, elle associe : une splénomégalie (parfois énorme), une hépatomégalie, des adénopathies (dans 10% des cas) et des signes chroniques d'anémie.



→ Biologiquement :

- l'hémogramme révèle une hyperleucocytose inconstante avec au frottis une anisocytose très marquée, une poïkylocytose, une dacrocytose (hématies en larmes). L'anémie est normochrome normocytaire ou macrocytaire, en rapport avec un hypersplénisme ou une érythropoïèse inefficace. Le taux des plaquettes est extrêmement variable mais est souvent augmenté au moment du diagnostic

- le myélogramme est difficile à réaliser du fait de la dureté de l'os. Les mégacaryocytes sont souvent de morphologie anormale

- à la biopsie médullaire : au début de la maladie, on observe une fibrose avec une moelle riche et une hyperplasie réticulinique. Puis la moelle est moins riche avec un envahissement par des fibres de collagène (transitoirement), ce qui aboutit à une ostéomyélofibrose avec disparition des éléments myéloïdes

- les autres examens :

- \* absence de chromosome Philadelphie au caryotype
- \* hyperuricémie
- \* hypervitaminémie B12.

→ Les radiographies osseuses retrouvent un épaississement des corticales et une ostéocondensation associée à des images d'ostéolyse (principalement sur le rachis, le crâne et le bassin).

→ Evolution et Pronostic

La moyenne de survie est de 5 ans. Les principales complications sont :

- l'insuffisance médullaire
- les thromboses et les hémorragies
- l'hyperplénisme
- l'infiltration hépatique
- l'amylose secondaire

- la leucémie aiguë.

### **III.B.2.b. Diagnostic différentiel**

On discutera :

- les myélofibroses secondaires à certains syndromes myéloprolifératifs ou syndromes myélodysplasiques : le diagnostic est parfois difficile mais dans certains cas, ce sont plus des problèmes nosologiques que de vrais problèmes diagnostiques.

- Le diagnostic avec les LMC est le plus souvent facile, le caryotype permet de trancher dans les cas plus difficiles.

### **III.B.2.c. Diagnostic étiologique**

Son étiologie reste inconnue. Son incidence est plus élevée chez les sujets exposés aux irradiations et à certains produits chimiques comme le benzène.

### **III.B.3. Traitement**

Jusqu'à présent, il n'existe aucun traitement permettant de modifier de façon radicale l'évolution d'une myélofibrose primitive.

#### **III.B.3.a. Buts**

Les chimiothérapies ont 2 buts : diminuer la taille d'une splénomégalie et réduire une thrombocytose, ou plus rarement une hyperleucocytose.

#### **III.B.3.b. Moyens**

- La chimiothérapie utilise :

- le Busulfan
- la 6-thioguanine
- l'hydroxyurée

- Le traitement symptomatique de l'anémie et des autres cytopénies

- La splénectomie est discutée
- Les perspectives résident dans l'utilisation de l'interféron alpha et de la greffe de moelle.

### **III.B.3.c. Indications**

- La monochimiothérapie est le plus souvent utilisée, associée au traitement symptomatique de l'anémie.
- La splénectomie n'améliore pas le pronostic mais a un intérêt certain pour le "confort" du malade.

### **III.C. La polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez**

Elle est caractérisée par une prolifération non contrôlée de l'ensemble des lignées myéloïdes, mais surtout de la lignée érythroblastique.

Elle survient généralement après l'âge de 50 ans avec une légère prédominance masculine (1,2/1).

#### **III.C.1. Physiopathologie**

Le caractère clonal de la maladie de Vaquez a été démontré par l'étude des isoenzymes G6PD-A et G6PD-B chez deux femmes de race noire porteuse d'une maladie de Vaquez et hétérozygotes pour cette enzyme (2).

Les deux isoenzymes sont présentes dans les lymphocytes et les fibroblastes, alors qu'un seul type de G6PD est retrouvé dans les hématies, les polynucléaires et les plaquettes. La maladie de Vaquez est donc une maladie de la cellule souche pluripotente ; lors de l'analyse, toutes les cellules sanguines périphériques appartiennent au même clone dominant.

Les précurseurs érythroblastiques provenant de la moelle de malades atteints de polyglobulie de Vaquez peuvent se différencier in vitro en colonies érythroïdes sans adjonction d'érythropoïétine en milieu de culture (28). Il peut donc s'agir soit d'une hypersensibilité, soit d'une indépendance des précurseurs érythroblastiques vis à vis de l'érythropoïétine qui seraient liées à une mutation au niveau du récepteur pour l'érythropoïétine (63).

### III.C.2. Diagnostic

#### III.C.2.a. Diagnostic positif

→ Cliniquement

Le début est insidieux avec :

- des signes d'hyperviscosité souvent marqués : fatigue, céphalées, paresthésies, troubles visuels
- une érythrose de la face
- un prurit souvent déclenché par le contact avec l'eau chaude (50% des cas)
- une splénomégalie
- des symptômes cardio-vasculaires (HTA modérée, thrombose) et/ou digestifs (gastralgies, ulcères gastro-duodénaux) et/ou d'hyperuricémie (crise de goutte) témoins des complications de l'hyperviscosité.

→ Biologiquement

- A la NFS : le taux d'hématies est compris entre 6 et 8 millions/mm<sup>3</sup>, l'hématocrite entre 55 et 75% et le taux d'hémoglobine entre 18 et 25 g/dl. L'hyperleucocytose est inconstante et le taux de plaquettes augmente (> 400.000/mm<sup>3</sup>).

- La mesure isotopique du volume globulaire total (VGT) par la méthode de dilution d'un échantillon d'hématies marquées au chrome 51 ou au

Technecium 59 va permettre d'affirmer l'existence de la polyglobulie et d'en apprécier l'importance : la VGT est augmentée si elle est supérieure à 36 ml/kg chez l'homme, et à 32 ml/kg chez la femme.

- Le temps de saignement est allongé.
- On note une hyperuricémie, une hypervitaminémie B12, une augmentation des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL).
- Le myélogramme est le plus souvent normal, riche en mégacaryocytes.
- La biopsie médullaire montre une disparition du tissu adipeux, une hyperplasie myéloïde (touchant les 3 lignées), une dystrophie mégacaryocytaire et une myélofibrose réticulinique.
- Les critères de diagnostic définis par le groupe coopératif international, Polycythemia Vera Study Group (PVSG) (18) sont résumés dans le tableau V : le diagnostic est retenu si le malade présente les 3 critères du groupe A ou les critères A1 et A2 associés à deux critères du groupe B.

GROUPE A	
A <sub>1</sub>	Volume globulaire total > 26 ml/kg chez l'homme
	Volume globulaire total > 32 ml/kg chez la femme
A <sub>2</sub>	Saturation artérielle en oxygène > 92%
A <sub>3</sub>	Splénomégalie
GROUPE B	
B <sub>1</sub>	Thrombocytose : plaquettes > 400.000/mm <sup>3</sup>
B <sub>2</sub>	Leucocytose : GB > 12.000/mm <sup>3</sup> (en l'absence d'infection)
B <sub>3</sub>	Score des PAL > 100 (en l'absence d'infection)
B <sub>4</sub>	Vitamine B12 sérique > 900 pg/ml ou capacité latente de liaison de la vitamine B12 > 2.200 pg/ml

**TABEAU V : CRITERE DE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE VAQUEZ (18)**

→ Evolution :

Le pronostic est sombre en l'absence de traitement avec une survie moyenne d'environ 18 mois (17). Les modalités thérapeutiques actuelles ont permis de transformer ce pronostic, puisque la moyenne de survie dans le protocole du PVSG est d'environ 12 ans (17).

Les complications responsables de l'évolution terminale pour la plupart des patients sont vasculaires ou hématologiques.

- Les thromboses artérielles ou veineuses, les hémorragies muqueuses ou viscérales,
- la myélofibrose avec métaplasie myéloïde hépatosplénique,
- la leucémie aiguë survient dans 11% des cas selon le PVSG (58). Il s'agit presque toujours d'une leucémie aiguë myéloblastique, monoblastique ou myélomonocytaire, plus rarement d'une leucémie aiguë promyélocytaire ou d'une érythroleucémie (58).

### III.C.2.b. Diagnostic différentiel

On éliminera :

- les fausses polyglobulies par microcytose (GR augmentés isolément, ex: Bêta thalassémie hétérozygote) et des polyglobulies relatives par hémococoncentration
- les polyglobulies secondaires sont à une hypoxie soit à une sécrétion d'une substance érythropoïétine-like par une tumeur rénale par exemple)
- les autres syndromes myéloprolifératifs et surtout la splénomégalie myéloïde seront également discutés

### **III.C.3. Traitement**

#### **III.C.3.a. Buts**

Réduire la masse tumorale et améliorer le pronostic de la maladie.

#### **III.C.3.b. Moyens**

Deux possibilités sont offertes au thérapeute : retirer par des saignées les hématies produites en excès et/ou tenter de contrôler la prolifération médullaire en recourant à l'irradiation (phosphore 32) ou à la chimiothérapie.

- Les saignées (300 à 400 ml deux à trois fois par semaines jusqu'à l'obtention d'une hématoците < 45%), permettent une réduction rapide de l'hyperviscosité, mais provoquent une carence martiale parfois mal tolérée, à long terme.

- Le phosphore 32 (32 P) à la dose de 0,1 millicurie par kg de poids. Son efficacité est remarquable mais retardée de 2 à 3 mois, une rechute nécessite des réinjections, sa tolérance hématologique est excellente.

- La chimiothérapie : l'hydroxyurée (Hydréa<sup>R</sup>) à la dose de 1 à 2 g/m<sup>2</sup>. Les autres produits utilisés sont le Busulfan, le Melphalan ou le Chlorambucil.

- Le traitement symptomatique consiste à utiliser des hypo-uricémiants, des anti-aggrégants plaquettaires, des anti-prurigineux, etc.

#### **III.C.3.c. Indications**

- Le traitement initial utilisera l'Hydréa avec une surveillance mensuelle de la NFS.

- Le 32 P est utilisé chez les sujets âgés ou ceux qui ne peuvent se plier à la discipline qu'impose une surveillance biologique régulière.

- Chez les sujets jeunes, certains préfèrent éviter le recours à toute chimiothérapie et prescrivent un traitement par saignées, nécessitant une

surveillance mensuelle.

### **III.D. Thrombocytémie essentielle**

La thrombocytémie essentielle ou hémorragique est définie par un excès chronique du nombre des plaquettes qui dépassent 600 et souvent  $100 \cdot 10^9/l$ . Elle fait partie des syndromes myéloprolifératifs, et comme les autres maladies de ce groupe, elle témoigne d'une attente monoclonale de la cellule souche pluripotente (42).

#### **III.D.1. Diagnostic**

##### **III.D.1.a. Diagnostic positif**

→ Cliniquement, elle se manifeste par :

- des hémorragies parfois provoquées mais souvent spontanées. Elles sont digestives (intestinales ou gastriques), abondantes ou occultes; il peut s'agir de gingivorragies, d'épistaxis, ou d'hématuries

- des thromboses qui peuvent être veineuses ou artérielles
- la splénomégalie modérée existe dans la moitié des cas

→ A la biologie

- le chiffre des plaquettes est très élevé pouvant atteindre  $5.000 \cdot 10^9/l$ .

Certaines plaquettes sont de grande taille et dépourvues de grains

- le taux d'hémoglobine, la morphologie érythrocytaire, la formule sanguine sont souvent normaux. Cependant une anémie hypochrome microcytaire sidéropénique liée aux hémorragies répétées, est fréquente

- l'hyperleucocytose (de  $15$  à  $40 \cdot 10^9/l$ ) est retrouvée dans la moitié des cas

- le myélogramme montre la très grande abondance de mégacaryocytes et de plaquettes. La biopsie médullaire montre une richesse myéloïde globale et



parfois une discrète myélofibrose réticulinique mais rarement une myélofibrose collagène.

→ L'évolution chronique est entrecoupée d'incidents vasculaires et parfois de longues périodes de latence. Des survies de 15 à 20 ans et plus sont possibles (93).

Les complications sont : les thromboses, les embolies, les hémorragies. Les transformations en polyglobulie vraie, en myélogramme ou en LMC sont possibles. La leucémie aiguë survient assez rarement.

### III.D.1.b. Diagnostic différentiel

Seront discutés :

- Les autres syndromes myéloprolifératifs révélés par une thrombocytémie.
- Les thrombocytoses "réactionnelles" : l'augmentation du nombre des plaquettes est en général modérée. Elles surviennent au cours :
  - des hémolyses ou hémorragies
  - dans les syndromes inflammatoires des infections chroniques, des connectivites particulièrement la polyarthrite rhumatoïde, de la sarcoïdose, des cirrhoses du foie, des cancers
  - après splénectomie.

### **III.D.2. Traitement**

#### **III.D.2.a. Buts**

Abaisser les plaquettes à un taux moins excessif et espérer ainsi éviter les complications.

#### **III.D.2.b. Moyens**

- Le traitement myélosuppresseur : on a le choix entre plusieurs produits :
  - le phosphore 32 (32P) à la dose de 0,5 à 1 millicurie/10 kg, le plus souvent réservé aux sujets âgés
  - le busulfan à la dose de 2 à 6 mg/jour
  - le melphalan à la dose de 4 à 8 mg/jour pendant 10 jours, puis 2 à 4 mg/jour pendant 2 à 4 semaines, ramène en général les plaquettes à la normale. Des doses de 2 à 6 mg par semaine maintiennent des chiffres normaux
  - l'hydroxyurée à la dose d'abord de 1,5 à 2,5 g/jour, plusieurs semaines jusqu'à l'effet obtenu qui, parfois, survient en quelques jours, puis de 0,5 g à 2,5 g/semaine donne de longues rémissions.
- Le traitement des thromboses utilise de l'héparine puis des anti-vitamines K et parfois de l'aspirine.

#### **III.D.2.c. Indications**

- Le traitement myélosuppresseur est systématique pour les uns, seulement s'il y a eu complications pour les autres, et utilisera un des produits pré-cités.
- Le traitement symptomatique sera toujours prescrit au besoin.

## **IV. LEUCEMIES AIGUES**

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une prolifération maligne monoclonale de cellules blastiques (le nombre de blastes dans la moelle osseuse est  $> 30\%$ ), peu différenciées et incapables de mûrir avec passage (inconstant) dans le sang.

### **IV.A. Physiopathologie**

#### **IV.A.1. Monoclonalité**

La monoclonalité implique qu'elle soit issue d'une seule cellule, touchée originellement par l'événement leucemogène. Les lignées dont cette cellule est la progéniture font partie du clone.

- Dans les LAM, l'événement leucemogène touche des cellules souches plus ou moins immatures : ceci explique que la prolifération peut ne toucher que la lignée monocyttaire-granulocytaire mais parfois également la lignée érythrocytaire et plaquettaire.
- Dans les LAL au contraire, l'événement leucemogène survient probablement sur une cellule relativement différenciée, déjà B ou T déterminée, et seule la lignée T ou B sera impliquée dans la prolifération clonale.

#### **IV.A.2. Maturation**

Les cellules leucémiques, caractérisées entre autres par un trouble majeur de la différenciation, laquelle paraît le plus souvent bloquée, semblent cependant, dans certaines circonstances, capables de maturation.

Les capacités de maturation de clones leucémiques ont été utilisées en thérapeutique : ainsi l'aracytine (34) et l'acide aétinoïque (29) pourraient offrir des perspectives intéressantes tout au moins dans certaines formes de leucémies.

#### **IV.A.3. Facteurs de croissance**

- La poussée des progéniteurs leucémiques (CFU-LAM) est le plus souvent dépendante de l'adjonction dans le milieu de facteurs de croissance : G-CSF, GM-CSF et interleukine 3. L'action de ces différents facteurs peut être synergique. La sensibilité des CFU-LAM à ces différents facteurs de croissance doit rendre prudent quant à l'utilisation de ceux-ci pour raccourcir les aplasies chimio/radio induites au cours des LAM. A l'inverse, le TNF alpha, bien qu'il induise les cellules stromales à synthétiser du GM-CSF (24), semble avoir un effet inhibiteur direct sur la poussée des CFU-LAM plus important que sur celle des CFU-GM (65).

- La régulation et les facteurs de croissance des blastes de LAL sont à ce jour mal connus. Parmi les cytokines éventuellement incriminables, des données discordantes ont été retrouvées concernant l'IL<sub>2</sub> et l'IL<sub>3</sub>.

Très récemment, l'IL<sub>7</sub> est apparu comme un agent de prolifération certainement important (90).

#### **IV..A.4. Leucémies et insuffisance médullaire**

- Au cours des LAM, l'incapacité des cellules normales à s'exprimer ne paraît pas liée à un "étouffement". L'inhibition de l'hématopoïèse normale par les cellules leucémiques, d'abord démontrée dans un modèle murin (73) a été confirmée chez l'homme ; certaines cellules leucémiques semblent produire un ou des facteurs inhibiteurs des CFU-GM normales sans inhibition des CFU-LAM. Parmi ces facteurs, l'isoférritine acide a pu être incriminée (25). Il en est de même du TNF alpha et de la lactoferrine (8).

- L'insuffisance médullaire des LAL est encore plus mal comprise que celle des LAM. Elle paraît ici directement liée à l'importance de la masse tumorale blastique médullaire. On pourrait discuter une inhibition directe "de contact".

#### **IV.A.5. Immunité et leucémie aiguë**

Le problème essentiel est celui du défaut de surveillance immunitaire qui implique l'apparition et la prolifération de la cellule leucémique. Plusieurs hypothèses ont été suggérées pour rendre compte de ce phénomène :

- altération de l'expression des antigènes d'histocompatibilité
- "masquage" des Ag tumoraux par des Ac spécifiques
- apparition de cellules suppressives
- le rôle du LFA-1 (ou d'autres molécules d'adhésion) pourrait être évident: cette molécule exprimée sur tous les leucocytes normaux joue un rôle essentiel dans les contacts intercellulaires, et est nécessaire à toutes les réactions immunitaires impliquant ce contact.

L'absence d'expression membranaire du LFA-1 sur les blastes de certains malades atteints de LAM et de LAL pourrait contribuer au défaut de contrôle immunitaire et pourrait constituer un élément de pronostic important.

Par ailleurs, l'incidence des leucémies est élevée chez certains animaux à fonction Natural Killer (NK) déficiente, et inversement une résistance particulière à la leucémie peut être conférée par la transfusion de cellules NK (70). Ces données devraient à moyen terme offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

#### **IV.A.6. Maladie résiduelle**

Le nombre de cellules malignes présentes lors d'une poussée clinique est d'environ  $10^{12}$ . La rémission complète obtenue par chimiothérapie correspond à la diminution du nombre de cellules malignes à un chiffre le plus souvent inférieur à  $10^9$ . Une bonne évaluation de la maladie résiduelle (par la cytométrie en flux (57) la culture de moelle ou par des techniques de biologie moléculaire) pourrait permettre d'adopter le traitement au risque de rechutes et d'apprécier

avec précision la qualité d'une moelle que l'on souhaite utiliser pour autogreffe.

#### **IV.B. Classification**

Les leucémies aiguës regroupent des maladies différentes dont le classement est sans cesse remanié grâce aux apports complémentaires de la cytologie et de la cytochimie traditionnelle, de la microscopie électrique et de l'immunologie, mais avec également la contribution de la cytogénétique et de la biologie moléculaire.

L'utilisation de protocoles thérapeutiques multicentriques a fait apparaître la nécessité d'un langage commun pour définir les sous groupes de leucémies aiguës.

Un groupe d'hématologistes français, américains et britanniques (FAB Cooperative Group) a proposé une classification qui repose sur des techniques morphologiques simples (frottis, coloration au MGG) complétées par des examens cytochimiques usuels (14). D'autres méthodes immunologiques ou ultrastructurales sont actuellement utilisées pour préciser la nature des cellules leucémiques mais la classification morphologiques reste la méthode de base.

##### **IV.B.1. Classification morphologique**

Elles distinguent les leucémies aiguës lymphoblastiques des leucémies aiguës non lymphoblastiques.

##### **IV.B.1.a. Leucémies aiguës lymphoblastiques**

On en reconnaît trois types cytologiques :

- LAL type 1 : la plus fréquente chez l'enfant, les lymphoblastes (uniformes) ont un noyau rond sans nucléole et un cytoplasme peu abondant.

- LAL type 2 : la plus fréquente chez l'adulte. Les lymphoblastes (de taille variable) ont un noyau irrégulier avec un nucléole presque toujours visible et un cytoplasme abondant très basophile et souvent vacuolé.
- LAL type 3 : ou à cellules de Burkitt (la plus rare). Les lymphoblastes (uniformes) ont un noyau régulier avec nucléole et un cytoplasme abondant très basophile et souvent vacuolé, ils sont de nature B.

#### IV.A.1.b. Leucémies aiguës non lymphoblastiques

On définit 7 grandes catégories (de M1 à M7) définies selon leur différenciation vers une ou plusieurs lignées cellulaires et le degré de maturation des cellules. Ainsi :

- M1, M2 et M3 montrent une différenciation granuleuse prédominante
- M4 une différenciation à la fois granuleuse et monocytaire
- M5 une différenciation monocytaire prédominante
- M6 une différenciation érythroblastique
- M7 une différenciation mégacaryocytaire.

→ Leucémie aiguë myéloblastique (LAM<sub>1</sub>) : les cellules sont différenciées et sans maturation.

→ LAM<sub>2</sub> : bien différenciée et avec maturation : peroxydase +, les cellules possèdent un noyau rond avec un nucléole et un cytoplasme variable, avec des corps d'Auer.

→ Leucémies aiguës promyélocyaires (LAM<sub>3</sub>) : elles sont peroxydases +, avec des granulations rouges et des corps d'Auer dans le cytoplasme (typiques car groupés en fagots).

→ Leucémies aiguës myélomonocytaires (LAM<sub>4</sub>) : il y a une monocytose sanguine et la présence dans la moelle de myéloblastes et de monoblastes.

→ Leucémies aiguës monocytaires (LAM<sub>5</sub>) : la réaction aux estérases est

positive (inhibée par le fluorure de sodium), le noyau des cellules est irrégulier et nucleolé, et le taux de lysosyme sérique est élevé.

→ Les érythroleucémies ( $M_6$ ) : très rares, associant une prolifération érythroblastique (pour plus de 50%) et myéloblastique (pour plus de 30%).

→ Leucémies aiguës à mégacaryoblastes ( $M_7$ ) : relativement rares.

#### **IV.B.2. Classification immunologique**

- Elle est importante dans les LAL pour déterminer les LAL T, LAL B ou LAL non T non B ; ceci est important à l'heure où les protocoles de chimiothérapie doivent s'adapter exactement à la catégorie de leucémie, offrant aux patients une chance maximale de survie.

- Ainsi la distinction entre LAL non T non B et LAL B repose sur des critères négatifs : absence d'Ig synthétisés par les cellules dans les cas de LAL non T non B.

- Pour différencier LAL T et LAL B, on s'aide des anticorps monoclonaux permettant de reconnaître sans ambiguïté des molécules de surface, définies par les classes de différenciation.

- Quant à l'importance de l'apport de l'immunologie dans la classification des LAM, elle est moindre et on considère que la classification morphologique (+ cytochimie) reste prédominante.

#### **IV.C. Diagnostic**

##### **IV.C.1. Diagnostic positif**

##### **IV.C.1.a. Signes cliniques**

Ils peuvent être :

- en rapport avec l'insuffisance médullaire caractérisée par :

- une pâleur, une asthénie, une dyspnée d'effort (par anémie)



- des infections à répétition et une fièvre (par granulopénie)
  - un purpura (pétéchial ou échyмотique) et des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies) par thrombopénie ;
- en rapport avec l'infiltration blastique objectivée par :
- des adénopathies (LAL et LANL monocytaires et myélomonocytaires)
  - des douleurs osseuses violentes, diffuses, prédominant aux diaphyses proximales (LAL)
  - une atteinte du SNC dans les LAL et LAM<sub>4</sub> et LAM<sub>5</sub>
  - une atteinte des gonades (LAL)
  - une atteinte cutanée et des gencives (LANL monocytaires et myélomonocytaires).
- Au total, ces signes s'associent selon la gravité de la maladie avec une prédominance pour les formes à début pauci-symptomatique.

#### IV.C.1.b. Signes biologiques

→ A l'hémogramme, on note :

- une anémie normochrome normocytaire arégénérative, et une thrombopénie par insuffisance médullaire
- une leucocytose variable (de 500 à 200.000/mm<sub>3</sub>) avec neutropénie fréquente et lymphocytose normale
- une blastose sanguine avec hiatus leucémique (absence de formes intermédiaires entre les cellules jeunes et les éléments matures du sang).

→ Au myélogramme, on retrouve une infiltration blastique majeure représentant 60 à 100% des cellules. Il permet en outre de préciser le type cytologique.

→ La biopsie médullaire peut affirmer l'envahissement leucémique ou confirmer la présence d'une myélofibrose.

→ Les autres examens mettent en évidence :

- une augmentation des LDH (plus marqués dans les LAL type 3)
- une augmentation de la vitamine B1<sub>2</sub> (LANL)
- une hyperuricémie avec hyperuraturie.

#### IV.C.1.c. Evolution et Pronostic

- L'évolution sous traitement se fait le plus souvent vers la rémission complète caractérisée par :

- un examen clinique et un hémogramme normaux
- un nombre de blastes dans la moelle inférieur à 5%
- une absence de localisation viscérale en particulier méningée ou testiculaire.

- La rechute peut être nodulaire ou périphérique

- L'évolution peut être émaillée de complications

- l'insuffisance médullaire avec ses complications infectieuses (bactériennes, virales ou mycosiques) par neutropénie ; et hémorragiques par thrombopénie
- les complications métaboliques avec hyperuricémie, hyperkaliémie et hypocalcémie par hyperphosphorémie
- les complications iatrogènes dominées par l'aplasie médullaire, mais également de pathologies chimio-induites.

- Le pronostic :

- les éléments de mauvais pronostic pour les LAL sont :
  - \* l'âge (avant 1 an et après 8 ans)
  - \* un fort syndrome tumoral et une leucocytose initiale > 30.000/mm<sub>3</sub>
  - \* les types cytologiques 2 et 3

- \* l'atteinte méningée initiale
- \* une rémission incomplète après chimiothérapie adaptée
- pour les LANL, les éléments de mauvais pronostic sont représentés par:
  - \* l'âge élevé du patient
  - \* une rémission incomplète sous traitement adapté
  - \* les types cytologiques M<sub>4</sub> et M<sub>5</sub>
  - \* un fort syndrome tumoral et des LDH + leucocytes très augmentés
  - \* l'association initiale d'une CIVD, d'une infection ou d'un trouble métabolique.

- La médiane de survie et pourcentage de rémission

- \* Pour les LAL : on obtient une première rémission dans plus de 90% des cas avec chez les les enfants une survie sans rechute pendant au moins 5 ans (2 ans chez l'adulte). On peut espérer une guérison définitive après 8 ans sans rechute
- \* Pour les LANL : on obtient une première rémission dans 40 à 80% des cas, avec une survie sans rechute à long terme chez moins de 30% des patients en l'absence de greffe de moelle (qui trouve ici sa grande indication).

#### IV.C.2. Diagnostic différentiel

- Sur le plan clinique, ce diagnostic sera surtout évoqué devant les formes viscérales, notamment osseuses, faisant discuter :

- une ostéopathie aiguë
- un rhumatisme articulaire aigu.

- L'aspect du myélogramme fera discuter :

- la phase de récupération d'une agranulocytose médicamenteuse

- l'invasion médullaire par une métastase (neuroblastome par exemple)
- dyshématopoïèse avec infiltration blastique partielle

### IV.C.3. Diagnostic étiologique

#### IV.C.3.a. Facteurs constitutionnels

Des terrains de haute incidence de LA sont connus :

- l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Bloom, la maladie de Fanconi ;
- divers déficits immunitaires : l'agammaglobulinémie de Wiscott-Aldrich
- les LA sont également fréquentes dans la Trisomie 21.

#### IV.C.3.b. Facteurs acquis

- Maladies hématologiques acquises : où l'acutisation est une évolution naturelle.

Le plus souvent la LMC se transforme en LAM ou LAL. Dans les autres syndromes myéloprolifératifs, la transformation aiguë est plus rare.

D'autres maladies malignes, hématologiques ou non (myélome, LNH, Maladie de Hodgkin, LLC) s'accompagnent d'une fréquence accrue de LA. Les responsabilités respectives d'un terrain prédisposant, d'événements coïncidents et de traitement reçus sont difficiles à préciser.

- Sont également considérés comme facteurs acquis les radiations ionisantes, les agents chimiques (Benzène, chimiothérapie anti-cancéreuse)

## IV.D. Traitement

### IV.D.1. Buts

Le traitement d'induction vise à obtenir une rémission alors que le traitement d'entretien cherche à maintenir cette rémission ou éviter les rechutes.

#### **IV.D.2. Moyens**

**IV.D.2.a. Chimiothérapie** utilisant des protocoles différents selon le type de leucémie aiguë. Elle se fait en 3 temps :

- un traitement d'induction (par une polychimiothérapie visant à obtenir une rémission complète
- au début de la rémission, un traitement plus intensif de consolidation est parfois mis en oeuvre
- le traitement d'entretien par des cures de réinduction brèves à intervalles réguliers

**IV.D.2.b. La radiothérapie** est souvent associée à la chimiothérapie, surtout dans le cadre de la prophylaxie neuro-méningée.

**IV.D.2.c. L'immunothérapie** qui avait donné de réels espoirs au début des années 80 (utilisation de l'interféron alpha) n'a pas encore donné un champ d'application bien défini dans le traitement des leucémies aiguës.

**IV.D.2.d. La greffe de moelle** qui peut s'agir soit d'une autogreffe, soit d'une greffe allogénique.

**IV.D.2.c. Traitement préventif des localisations méningées** sera assurée soit par la radiothérapie, soit par une injection intrathécale de méthotrexate.

#### **IV.D.3. Indications**

##### **IV.D.3.a. Dans les LAL**

→ Chez l'enfant :

- le traitement d'induction utilisera :

la vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/semaine

la prednisone : 40 mg/m<sup>2</sup>/jour

+ - asparaginase : 10.000 unités/m<sup>2</sup> par voie veineuse 2 fois par semaine, ceci pendant 8 semaines

● le maintien de la rémission se fera par :

la 6-mercaptopurine : 100 mg/m<sup>2</sup>

+ méthotrexate : 15 mg/m<sup>2</sup>

→ Chez l'adulte :

Le pronostic est plus grave. Les associations de vincristine et de corticoïdes avec ou sans anthracyclines, avec ou sans asparaginase ont été le plus souvent utilisées.

La chimiothérapie de consolidation est ici obligatoire.

#### **IV.D.3.b. Dans les LAM**

- L'indication utilisée :

● cytosine - arabinoside (100 mg/m<sup>2</sup>/j en 5 à 7 jours) en perfusion continue

● une anthracycline (Daunorubicine 45 à 60 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours consécutifs).

- La chimiothérapie d'entretien utilise la cytosine - arabinoside en voie sous cutanée associée à d'autres drogues telles : la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine, la cyclophosphamide.

## **DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES**

## **I. MATERIELS**

Notre population d'étude est constituée de malades porteurs d'une hémopathie maligne, résidant au Sénégal et dont le diagnostic a été porté entre le 1er Janvier 1986 et le 31 Décembre 1992, soit 7 années.

Les hémopathies malignes rencontrées sont les suivantes :

- Les leucémies aiguës diagnostiquées à partir du medullogramme et classées selon les recommandations du Groupe FAB
- Les syndromes myéloprolifératifs également diagnostiqués au medullogramme. ce sont :
  - \* la leucémie myéloïde chronique (LMC)
  - \* la polyglobulie de Vaquez
  - \* la splénomégalie myéloïde
  - \* la thrombocytémie essentielle
- les syndromes immunoprolifératifs, il s'agit :
  - \* des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens dont on a exigé un diagnostic cytologique et/ou anatomo-pathologique
  - \* des dysglobulinémies (maladie de Kahler et maladie de Waldenström) où on a procédé à une confrontation clinique, biologique et radiologique pour leur diagnostic
  - \* enfin la leucémie lymphoïde chronique (LLC) diagnostiquée au medullogramme



## **II. METHODES**

### **II.A. Sources d'informations**

Notre première approche a été de consulter les résultats de medullogramme et de biopsie dans les différents laboratoires de biologie du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), de l'Hôpital Principal et de l'Hôpital Aristide Le Dantec. Mais il a été ensuite très difficile de retrouver tous les dossiers au niveau des services d'hospitalisation.

Nous avons donc finalement consulté directement les registres d'hospitalisation des différents services visités pour accéder aux dossiers des malades. Ces services sont :

- \* le service de Médecine interne de l'Hôpital A. Le Dantec
- \* les services de Médecine et de pédiatrie de l'Hôpital Principal
- \* l'Hôpital d'Enfants Albert Royer
- \* les services de Neurologie et de pneumo-phtisiologie de l'Hôpital Fann.

Ces différents services du CHU de Dakar et de l'Hôpital Principal drainent, ou sont le lieu de passage, de la presque totalité des cas d'hémopathies malignes dans le pays. Les cas diagnostiqués dans les régions sont souvent évacués vers Dakar.

### **II.B. La saisie des données**

Sur les fiches A, B et C, sont consignés tous les renseignements recueillis pour chaque cas dans la mesure où ils sont disponibles.

Tous ces renseignements sont transcrits sur un tableau puis codés. L'anonymat est soigneusement préservé.

**Fiche A : Renseignements sur le malade**

N°	Prénom et Nom	Age	Sexe	Origine	Profession	Race (ethnie)	Antécédents





## **II.C. Analyse des données**

La saisie et l'analyse statistique des données de cette étude ont été faites à l'aide du logiciel EPI INFO Version 5 (OMS/CDC).

Pour le croisement des variables qualitatives, le test chi carré au seuil des valeurs de p (probabilité d'erreurs)  $\leq 0,05$  a été utilisé.

Une analyse de variance a été effectuée à chaque fois qu'il y avait un croisement d'une variable qualitative et d'une variable quantitative.

Le test de Fisher Snedecor a permis de mesurer la valeur de p.

## **TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET COMMENTAIRES**

## I. EPIDEMIOLOGIE

### I.A. Fréquence

#### I.A.1. Selon les hémopathies malignes en général

Notre première approche qui consistait à enregistrer les diagnostics d'hémopathies malignes au niveau des laboratoires de biologie, nous a fait retrouver un nombre de 210 cas. Cependant seuls 155 dossiers ont été effectivement retrouvés au niveau des archives des hôpitaux visités. Le tableau N° VI donne la répartition du nombre de cas selon le service d'hospitalisation et selon l'année.

Année	Médecine (HALD)	Médecine (HP)	Pédiatrie (HP)	A. Royer	Neurologie (Fann)	Pneumologie Fann)	TOTAL	%
1986	15	00	08	02	01	01	27	17,4
1987	19	02	06	00	00	00	27	17,4
1988	12	05	05	01	03	01	27	17,4
1989	07	01	02	00	01	01	12	07,7
1990	13	10	05	00	00	00	28	18,1
1991	07	01	00	03	02	02	13	08,4
1992	09	03	07	00	00	00	21	13,5
Total	82 (52,9%)	22 (14,2%)	33 (21,3%)	06 (03,9%)	07 (04,5%)	05 (03,2%)	155 (100%)	100

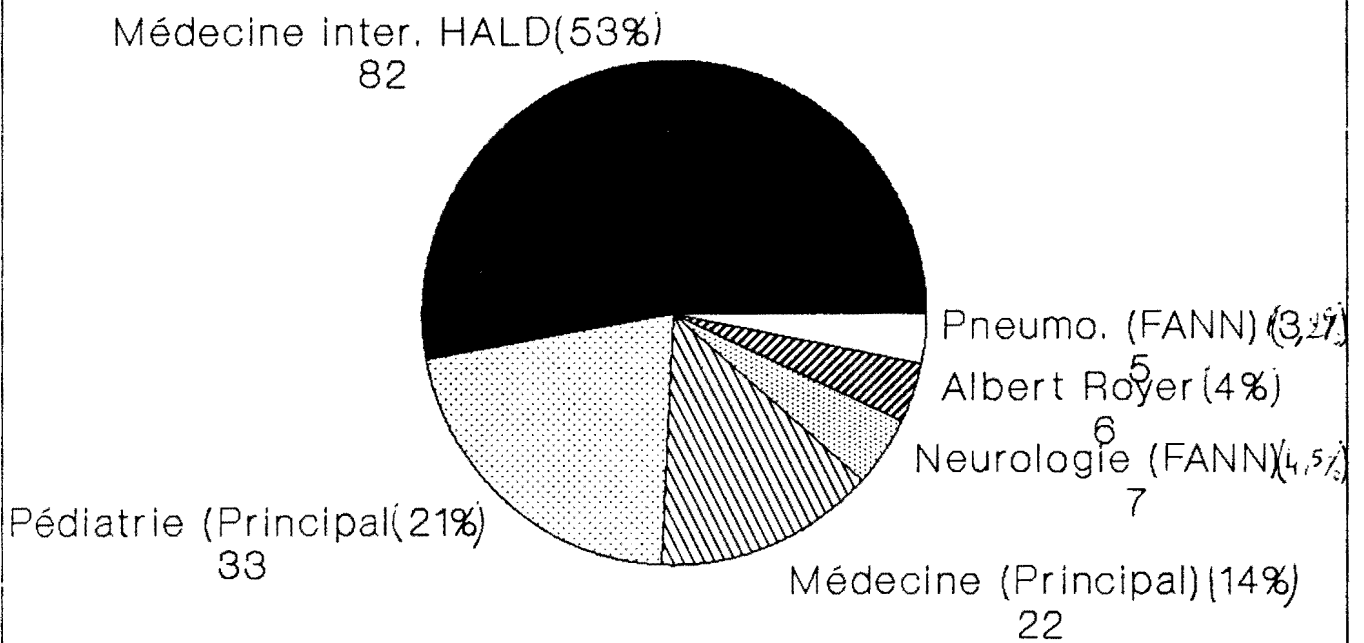
**TABLEAU VI :     REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON LE SERVICE  
D'HOSPITALISATION ET SELON L'ANNEE**

La figure 4 représente la répartition du nombre de cas selon le lieu d'hospitalisation.

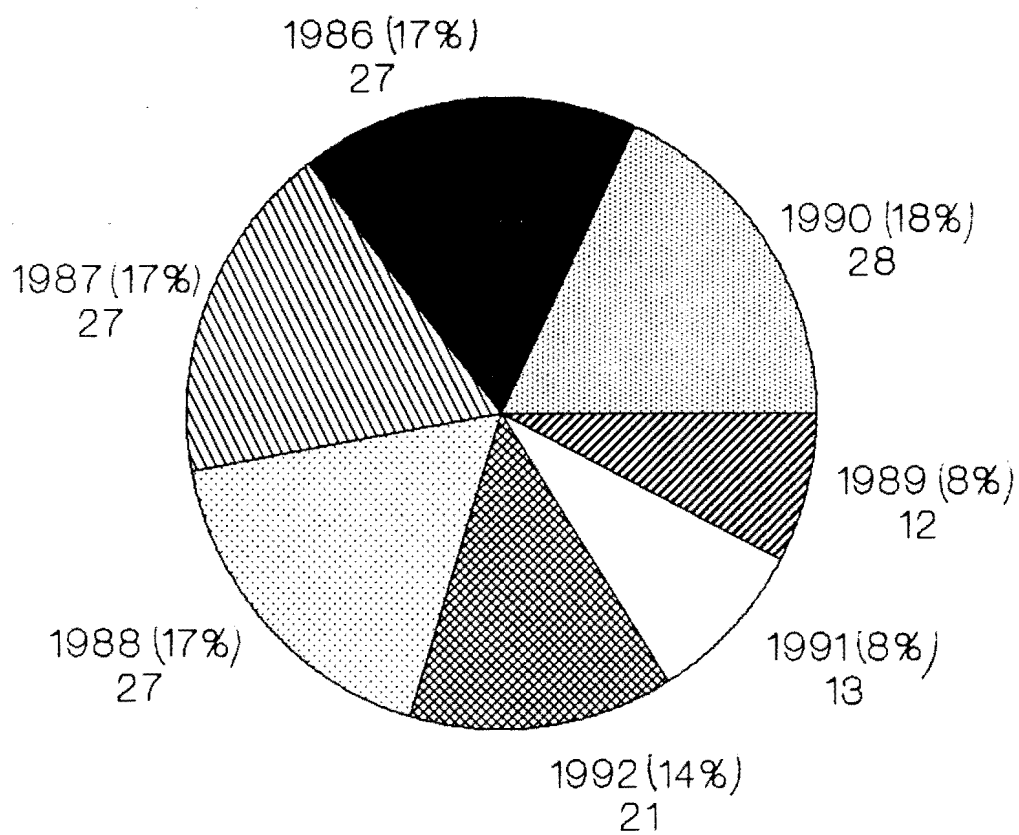
La figure 5 représente la répartition du nombre de cas selon l'année d'hospitalisation.



**FIGURE 4 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON  
LE SERVICE D'HOSPITALISATION**



**FIGURE 5 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON  
L'ANNEE D'HOSPITALISATION**



Au total :

- nos malades proviennent surtout des services de médecine interne de l'Hôpital Le Dantec et de l'hôpital Principal (88,4% des cas)
- la moyenne annuelle en ce qui concerne le nombre de cas hospitalisés est de 30 cas par an
- l'ensemble des services visités ont reçu durant la période d'étude un nombre de malades de 30.000, soit une prévalence hospitalière des hémopathies malignes à 7/1000
- la population sénégalaise étant de 7.913.090 habitants, l'incidence des hémopathies malignes au Sénégal peut être chiffrée à 0,37 pour 100.000 habitants par an.

#### **I.A.2. Selon le syndrome d'hémopathie maligne**

Les hémopathies malignes ont été classées en 3 grands syndromes :

- les syndromes immunoprolifératifs (SI)
- les syndromes myéloprolifératifs (SM)
- les leucémies aiguës (LA)

Le tableau N° VII représente la répartition des cas selon le syndrome de l'hémopathie maligne.

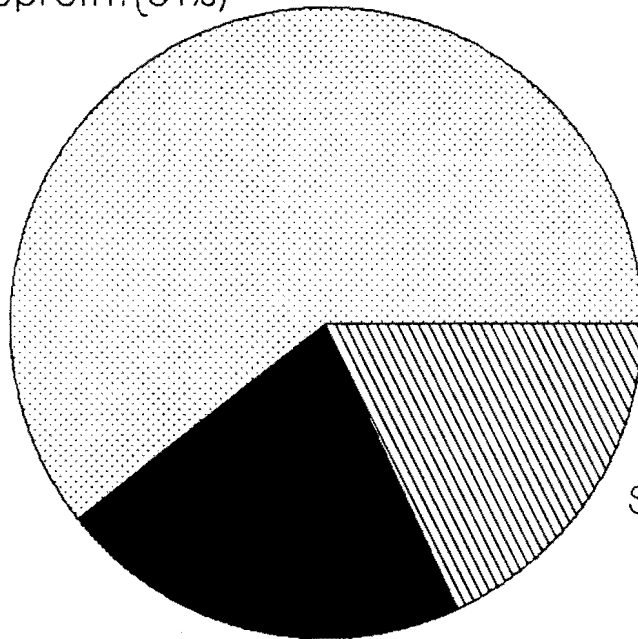
<b>SYNDROME DE L'HÉMOPATHIE MALIGNÉ</b>	<b>NOMBRE D'OBSERVATIONS</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Leucémies aiguës	33	21,3 %
Syndromes myéloprolifératifs	28	18,1 %
Syndromes immunoprolifératifs	94	60,6 %
TOTAL	155	100 %

**TABLEAU VI : REPARTITION DES CAS SELON LE SYNDROME  
D'HÉMOPATHIE MALIGNÉ**

La figure 6 montre la répartition selon le syndrome de l'hémopathie maligne

**FIGURE 6 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON  
LE SYNDROME D'HEMOPATHIE MALIGNE**

Syndr. immunoprolif. (61%)  
94



Syndr. myélopro (18%)  
28

Leucémie aiguë (21%)  
33

Au total :

- on retrouve une nette prédominance des syndromes immunoprolifératifs qui totalisent 60,6% des hémopathies malignes, suivis des leucémies aiguës (21,3%) puis des syndromes myéloprolifératifs (28%)
- en considérant les différents diagnostics, on retrouve par ordre de fréquence (Tableau VIII) :

DIAGNOSTIC	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
Lymphomes malins non hodgkiniens	43	27,7 %
Leucémie aiguë	33	21,2 %
Leucémie myéloïde chronique	28	18 %
Maladie de Hodgkin	22	14 %
Maladie de Kahler	19	12,2 %
Leucémie lymphoïde chronique	10	06,4 %
TOTAL	155	100 %

**TABLEAU VIII : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON LE DIAGNOSTIC**

### I.B. Sexe

Le tableau IX donne la répartition des syndromes d'hémopathies malignes selon le sexe :

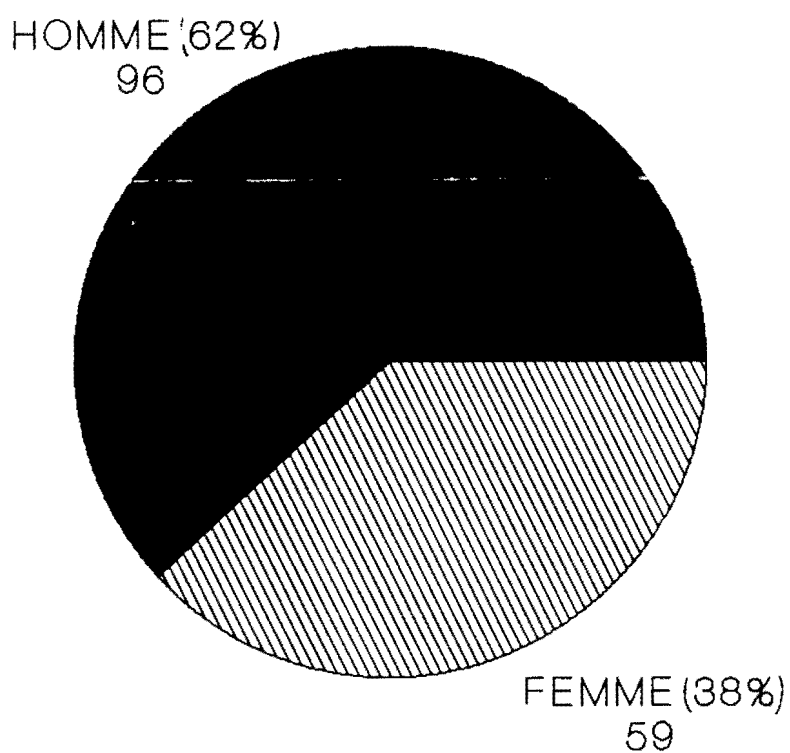
<b>TYPE DE SYNDROMES D'HEMOPATHIES MALIGNES</b>	<b>FEMMES</b>	<b>HOMMES</b>	<b>TOTAL</b>
Leucémies aiguës	13 (39,1%)	20 (60,6%)	33 (100%)
Syndromes immunoprolifératifs	28 (29,8%)	66 (70,2%)	94 (100%)
Syndromes myéloprolifératifs	18 (64,7%)	10 (35,7%)	28 (100%)
<b>TOTAL</b>	<b>59 (38,1%)</b>	<b>96 (61,9%)</b>	<b>155 (100%)</b>

**TABLEAU IX : RÉPARTITION DES SYNDROMES D'HÉMOPATHIES MALIGNES SELON LE SEXE**

La figure N° 7 montre la répartition générale des hémopathies malignes selon le sexe.

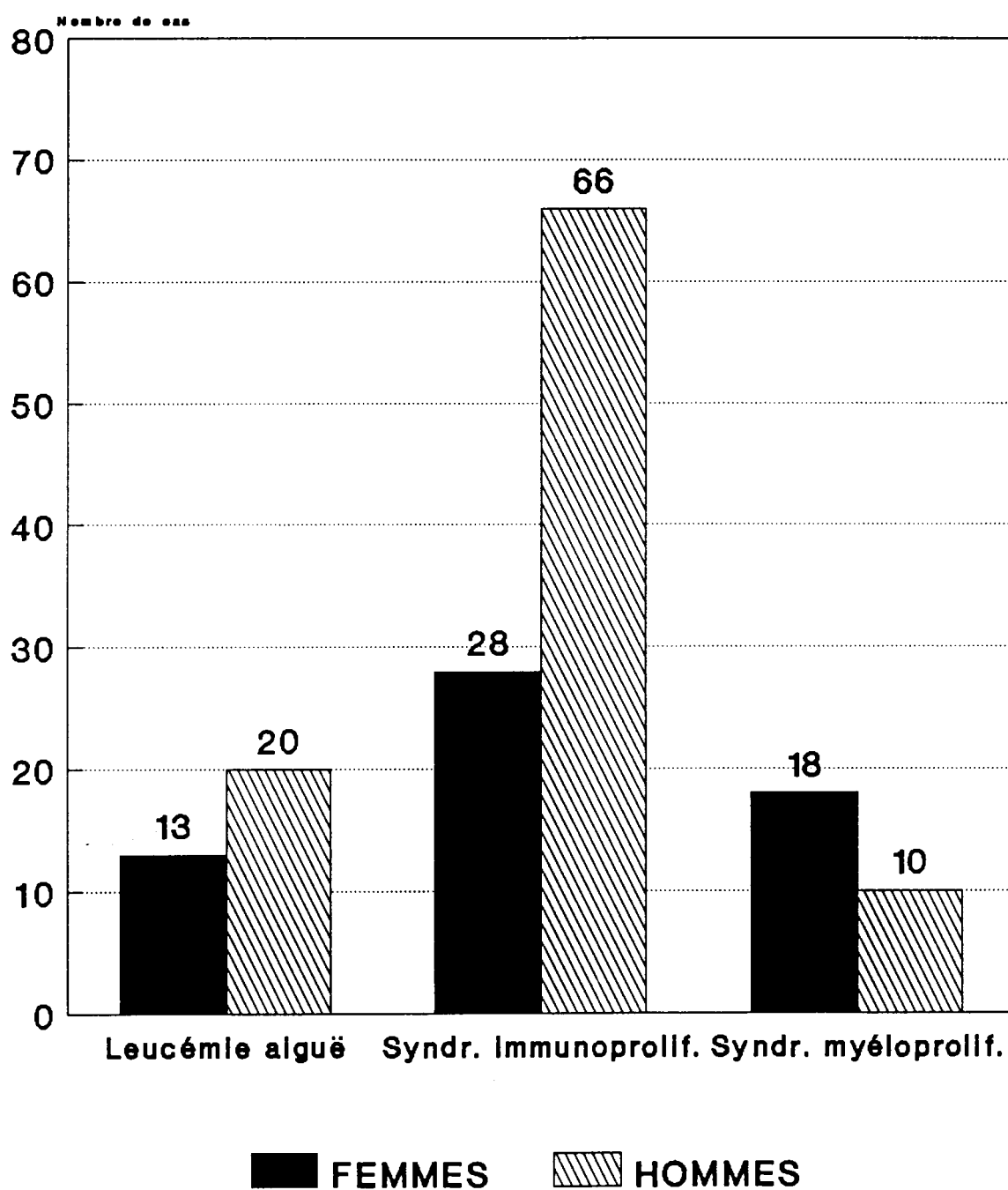
La figure N° 8 représente la répartition selon le syndrome d'hémopathie maligne et selon le sexe.

**FIGURE 7 : REPARTITION GENERALE DES HEMOPATHIES MALIGNES  
SELON LE SEXE**





**FIGURE 8 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON  
LE SYNDROME D'HM ET SELON LE SEXE**



Au total :

- en considérant les hémopathies malignes en général, on note 61,9% d'hommes atteints contre 38,1% de femmes, soit un sex ratio à 1,6.
- cette prédominance masculine se retrouve surtout pour les syndromes immunoprolifératifs (sex ratio à 2,3) et pour les leucémies aiguës (sex ratio à 1,5), alors que pour les syndromes myéloprolifératifs, le sex ratio est à 0,55 soit une prédominance féminine.

### I.C. Age

Le tableau N° X donne la moyenne d'âge selon le type de syndrome d'hémopathie maligne.

Type de syndrome d'hémopathie maligne	Nombre de cas	Age cumulatif (année)	Moyenne (Année)	Variance	Ecart type
Leucémies aiguës	33	602	18,813	289,899	17,026
Syndromes immunoprolifératifs	94	3665	38,989	467,236	21,616
Syndromes myéloprolifératifs	28	1085	38,750	230,194	15,172

**TABLEAU X : MOYENNE D'ÂGE SELON LE TYPE DE SYNDROME D'HEMOPATHIE MALIGNE**

Le tableau XI donne les valeurs minimales et maximales ainsi que la médiane d'âge selon le type de syndrome d'hémopathie maligne.

Type de syndrome d'hémopathie maligne	Minimum (Année)	Médiane (Année)	Maximum (Année)	Mode
Leucémies aiguës	2,000	13,000	73,000	3,000
Syndromes immunoprolifératifs	1,000	44,000	80,000	50,000
Syndromes myéloprolifératifs	12,000	35,500	72,000	30,000

**TABLEAU XI : VALEURS MINIMALES, MAXIMALES ET MÉDIANES D'ÂGE SELON LE TYPE DE SYNDROME DE L'HEMOPATHIE MALIGNE**

Au total :

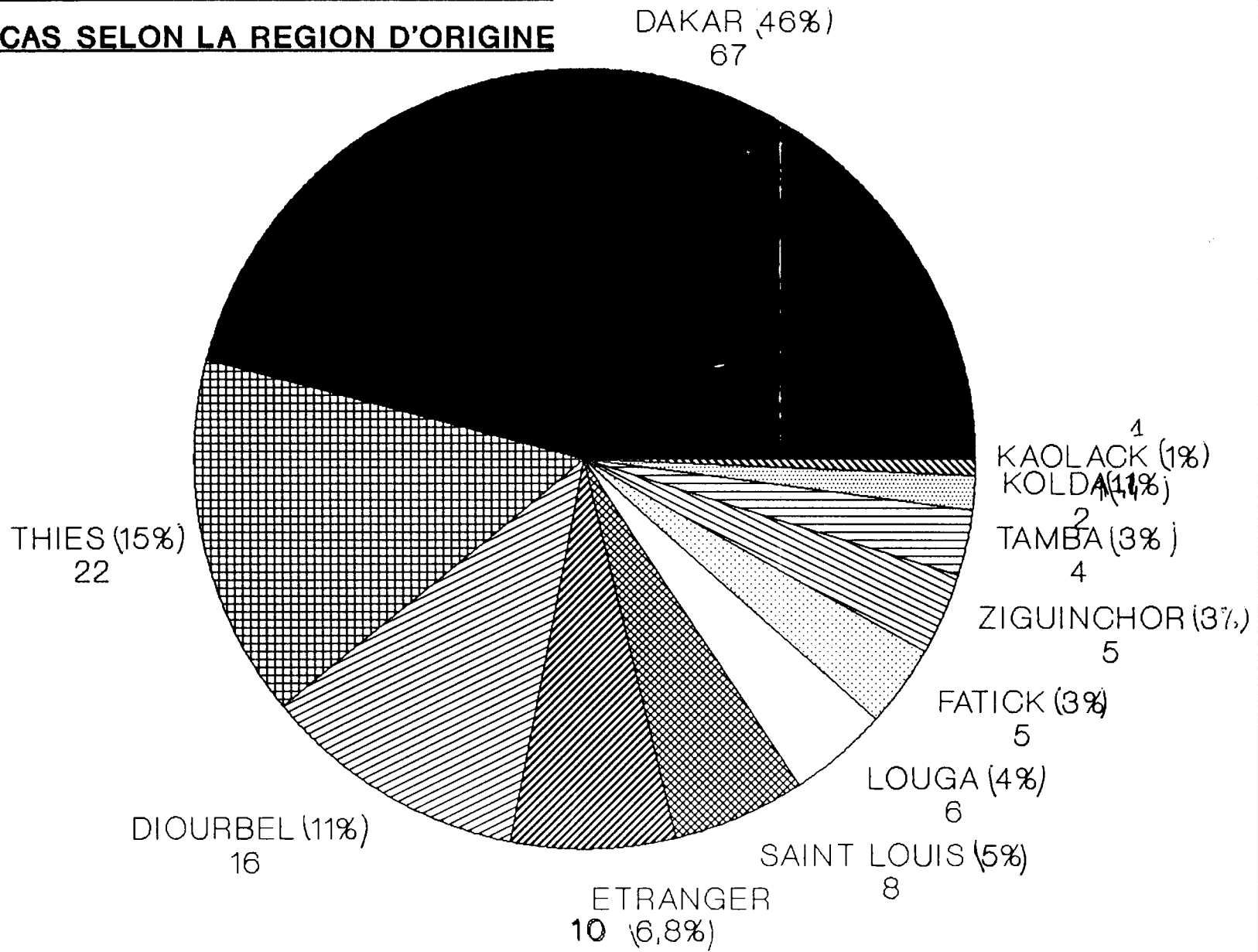
- pour les leucémies aiguës, l'âge varie entre 2 et 73 ans, avec un âge moyen à 18,8 ans
- pour les syndromes immunoprolifératifs, l'âge varie entre 1 et 80 ans pour un âge moyen à 38,9 ans
- pour les syndromes myéloprolifératifs, l'âge varie entre 12 et 72 ans pour un âge moyen à 38,7 ans.

#### **I.D. Région d'origine et ethnie**

Les figures 9 et 11 montrent successivement le nombre de cas selon la région d'origine (figure 9) et selon l'ethnie (figure 11).

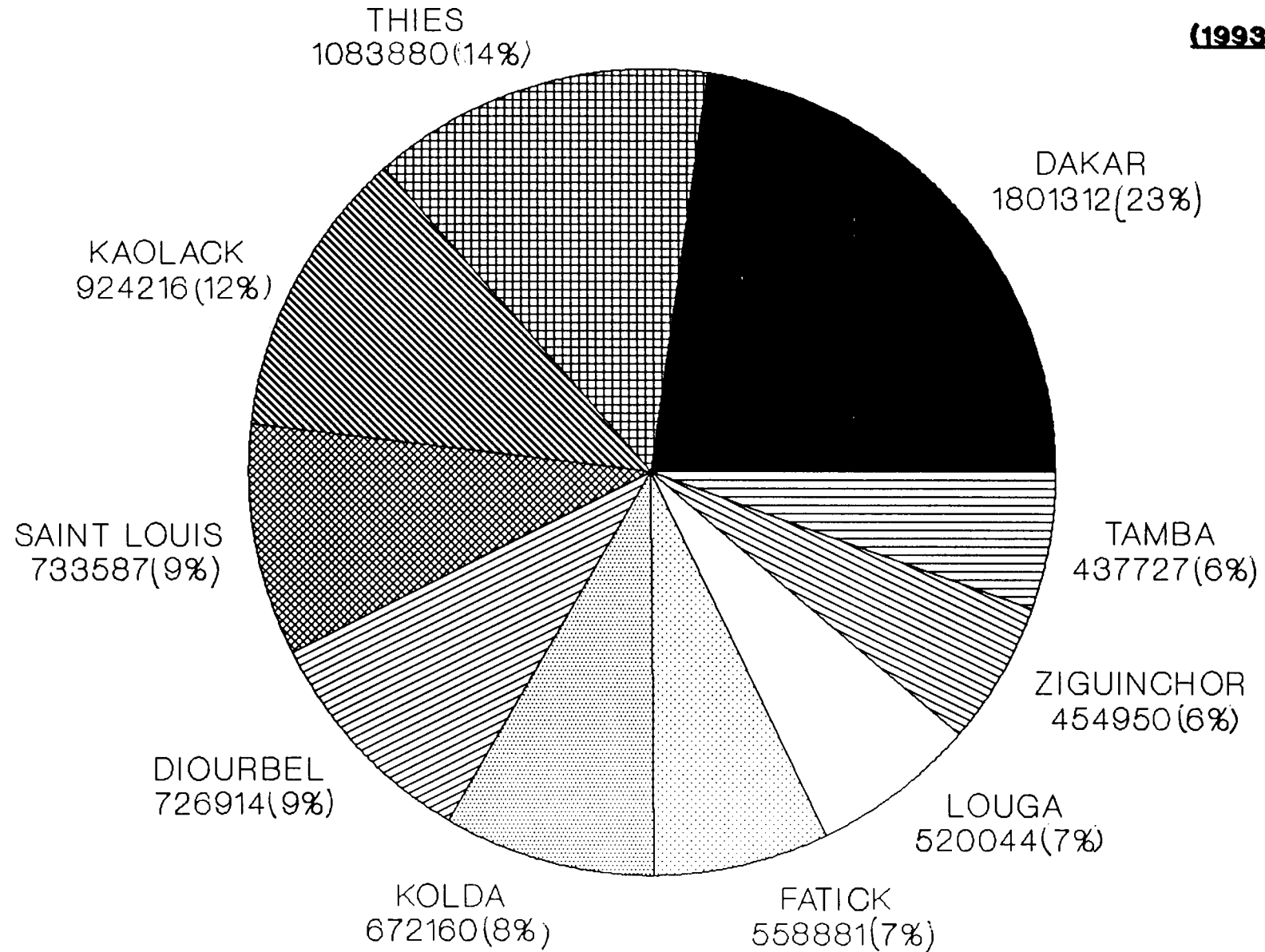
La figure 9 est suivie de la figure 10 représentant la répartition de la population sénégalaise selon la région d'origine.

**FIGURE 9 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON LA REGION D'ORIGINE**

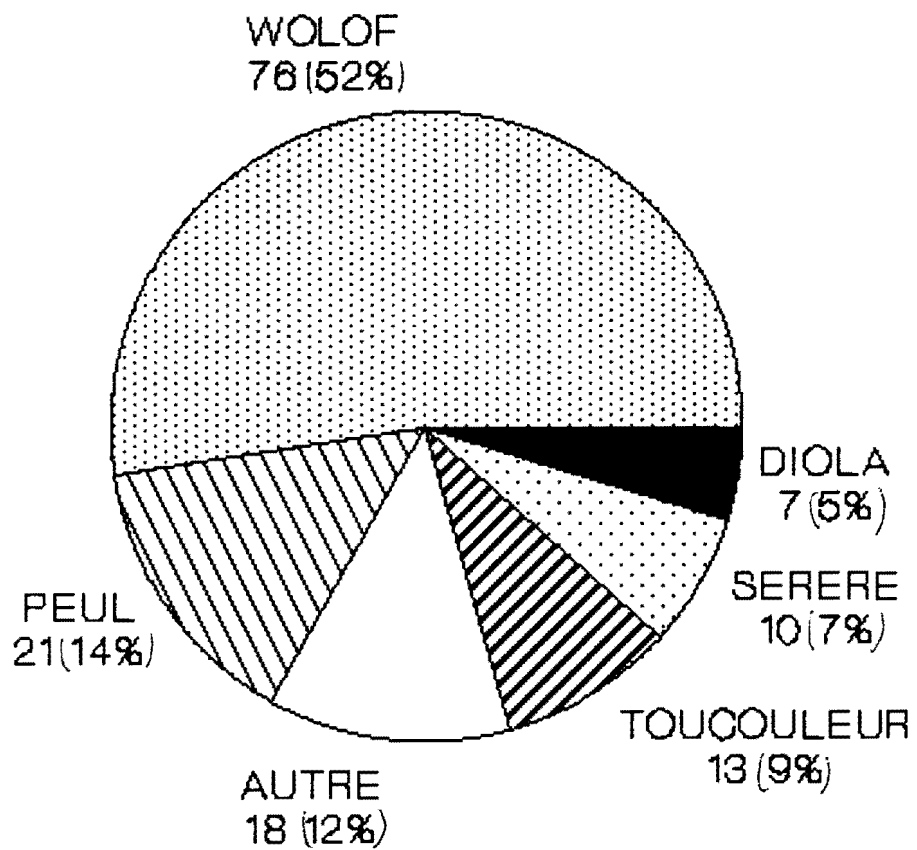


**FIGURE 10: REPARTITION DE LA POPULATION SENEGALAISE SELON LA REGION D'ORIGINE**

**(1993)**



**FIGURE 11 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS  
SELON L'ETHNIE**



Au total : le rapport nombre de cas/population d'une région donne les valeurs suivantes classées par ordre d'importance :

- Dakar	:	3,70 pour 100.000 habitants
- Diourbel	:	2,20 pour 100.000 habitants
- Thiès	:	2,02 pour 100.000 habitants
- Louga	:	1,15 pour 100.000 habitants
- Saint-Louis	:	1,09 pour 100.000 habitants
- Ziguinchor	:	1,09 pour 100.000 habitants
- Tambacounda	:	0,91 pour 100.000 habitants
- Fatick	:	0,89 pour 100.000 habitants
- Kolda	:	0,29 pour 100.000 habitants
- Kaolack	:	0,10 pour 100.000 habitants

## **I.E. Facteurs étiologiques**

### **I.E.1. Profession**

88 cas, soit 61,1% sont sans profession. Les 67 cas restants (48,9%) avaient des professions aussi diverses que : cultivateur, fonctionnaire, ouvrier.

A partir de ces résultats, il est quasi impossible de pouvoir incriminer telle ou telle autre profession dans la genèse des hémopathies malignes.

### **I.E.2. Antécédents**

Au moment du diagnostic, 32 cas sur 148 (soit 21,6% des cas) avaient déjà été suivis pour un signe se rapportant à leur maladie sans qu'un diagnostic précis ne soit posé ; représentant ainsi un défaut de diagnostic précoce.

## **II. DIAGNOSTIC**

### **II.A. Syndromes immunoprolifératifs (SI)**

Il s'agit de 94 cas de SI représentant 60,6% de l'ensemble des hémopathies malignes de notre étude.

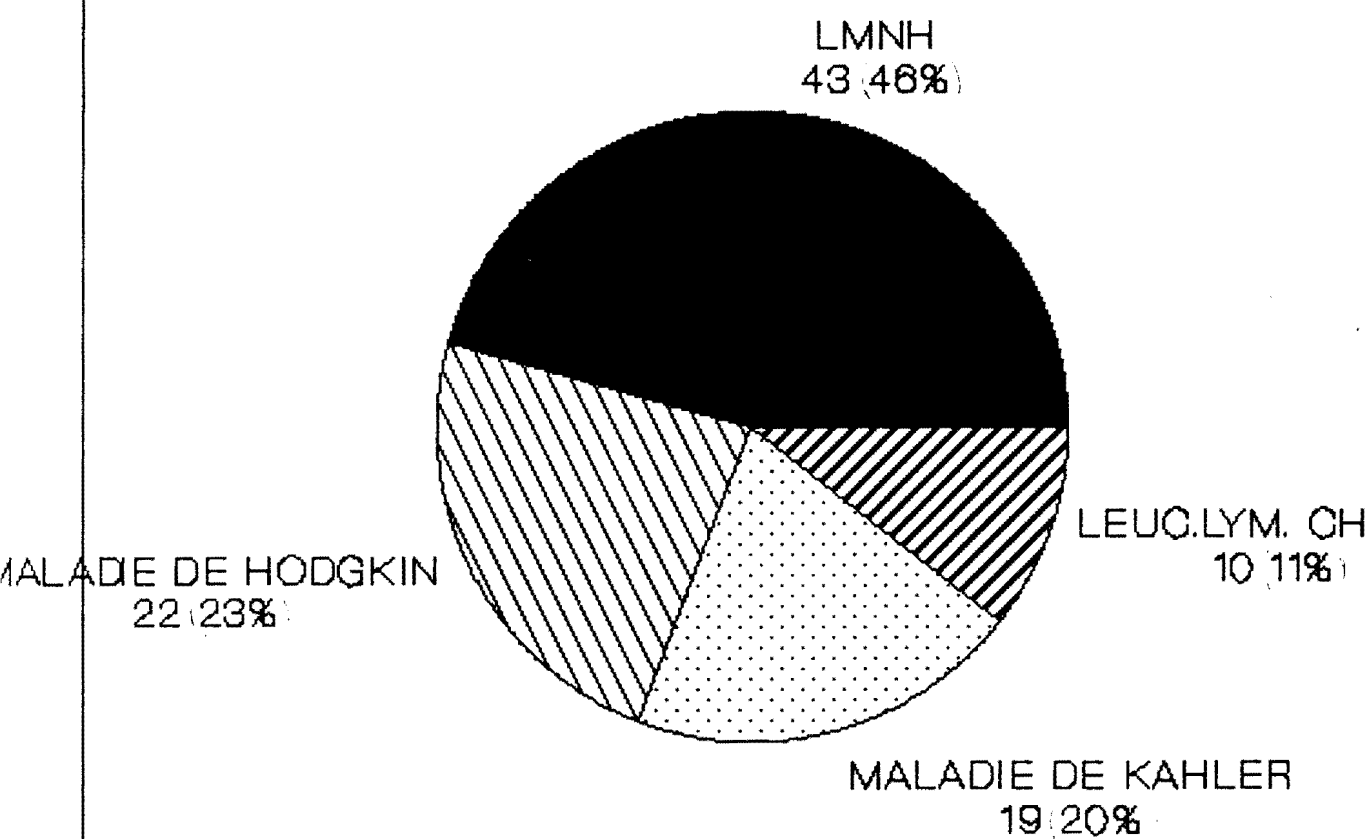
Ils se composent de :

- 43 cas de lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)
- 22 cas de maladie de Hodgkin
- 19 cas de maladie de Kahler
- 10 cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La figure 12 représente la répartition des SI selon leur diagnostic.



**FIGURE 12 : REPARTITION DES DIFFERENTS SYNDROMES  
IMMUNOPROLIFERATIFS SELON LEUR DIAGNOSTIC**



Parmi ces 94 cas de SI, 31 sont de sexe féminin contre 63 de sexe masculin.

Les 43 cas de LMNH sont répartis en 25 hommes et 18 femmes.

Les 22 cas de maladie de Hodgkin sont répartis en 18 hommes et 04 femmes.

Les 19 cas de maladie de Kahler se composent de 16 hommes et 03 femmes.

Les 10 cas de LLC se répartissent en 06 femmes et 04 hommes.

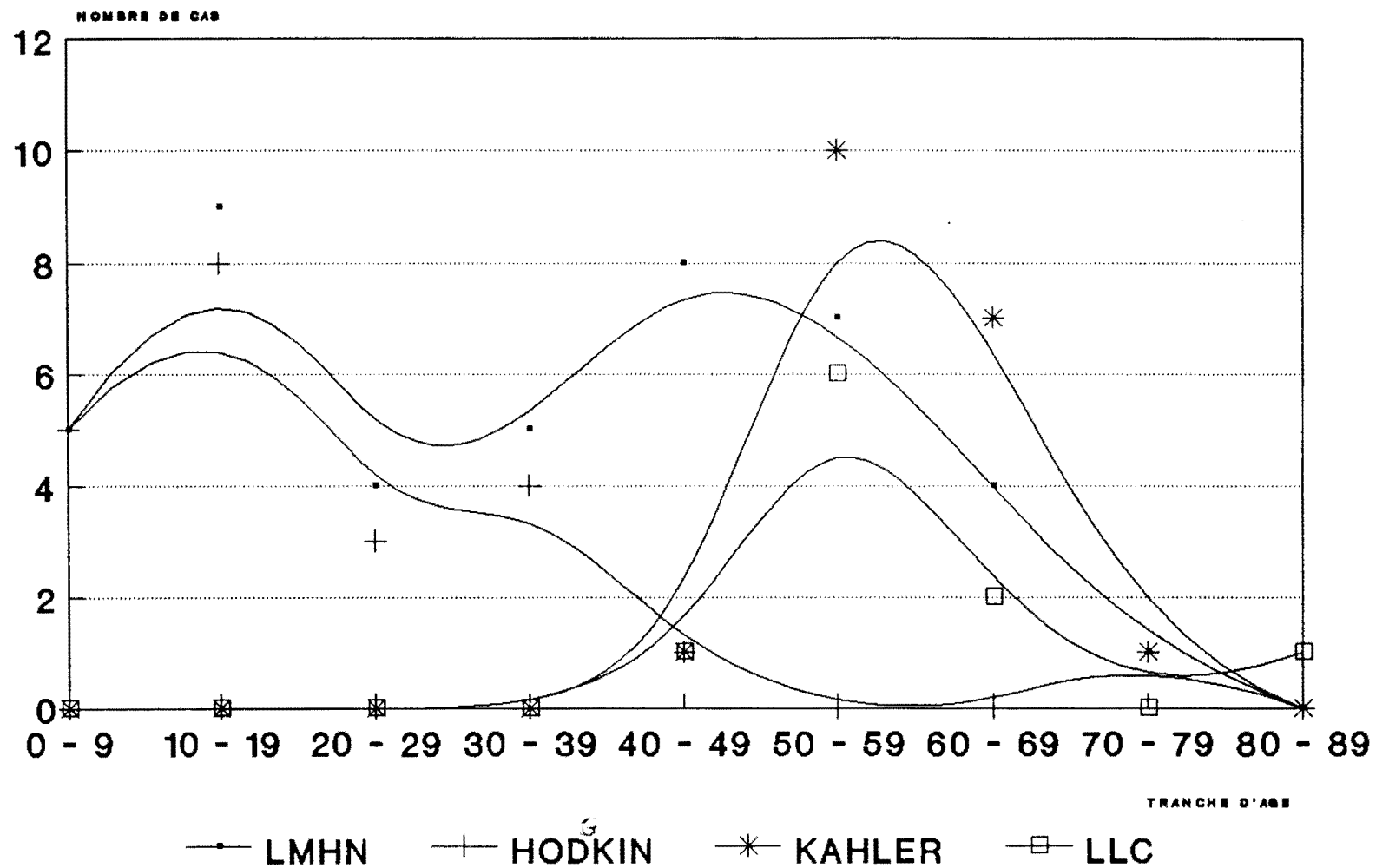
Le tableau N° XII représente la répartition des différents cas de SI selon les tranches d'âge.

TRANCHES D'ÂGE (Année)	LMNH	HODGKIN	KAHLER	LLC
0 - 9	05	05	00	00
10 - 19	09	08	00	00
20 - 29	04	03	00	00
30 - 39	05	04	00	00
40 - 49	08	01	01	01
50 - 59	07	00	10	06
60 - 69	04	00	07	02
70 - 79	01	01	01	00
80 - 89	00	00	00	01
TOTAL	43	22	19	10

**TABLEAU XII : REPARTITION DES CAS DE SI SELON LES TRANCHES D'ÂGE**

La figure 13 représente les 4 courbes de la répartition des différents cas de SI selon les tranches d'âge.

**FIGURE 13 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS DE SI SELON  
LES TRANCHES D'AGE**



Au total :

- la maladie de Hodgkin survient surtout avant 40 ans
- la LLC et la maladie de Kahler surviennent après 40 ans
- alors que les LMNH peuvent survenir à tout âge
- les LMNH représentent 46% des SI, la maladie de Hodgkin 23%, la maladie de Kahler 20% et la LLC 11% de nos cas.

### II.A.1. Lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH)

Il s'agit des 43 cas de LMNH répartis comme suit :

- 28 cas à localisation uniquement ganglionnaire soit 65% des LMNH
- 15 cas à localisation non ganglionnaire soit 35% des LMNH

Parmi les 15 cas de LMNH à localisation non ganglionnaire :

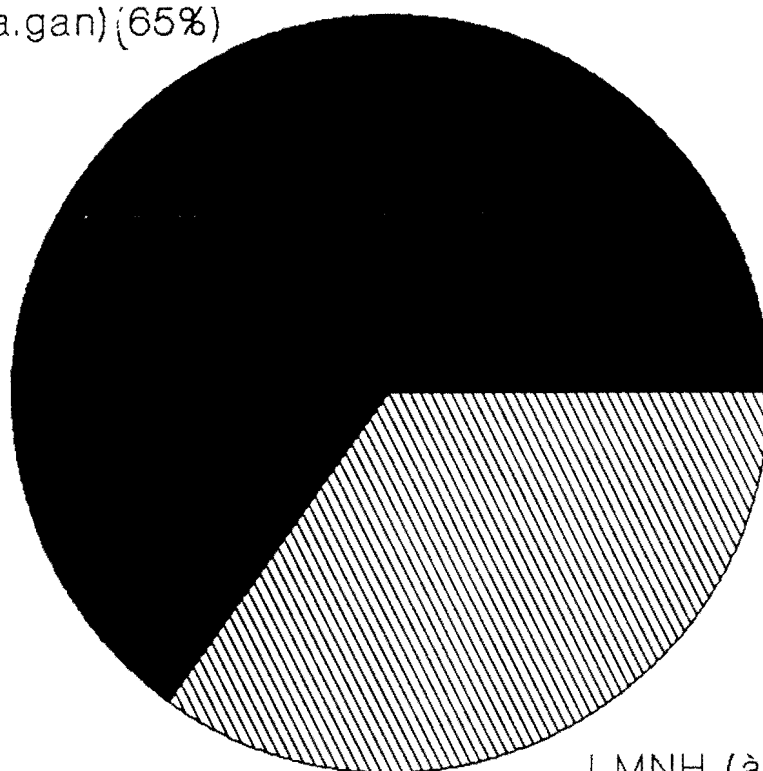
- 07 cas sont des localisations ORL soit 46,6% des LMNH à localisation non ganglionnaire
- 04 cas sont des lymphomes digestifs soit 26,6%
- 02 cas de tumeurs osseuses soit 13,3%
- 01 tumeur cutanée soit 6,6%
- 01 lymphadénopathie angio-immunoblastique soit 6,6%

La figure 14 représente la répartition des LMNH selon leur localisation ganglionnaire ou non.

La figure 15 donne les fréquences respectives des différentes localisations non ganglionnaires des LMNH.

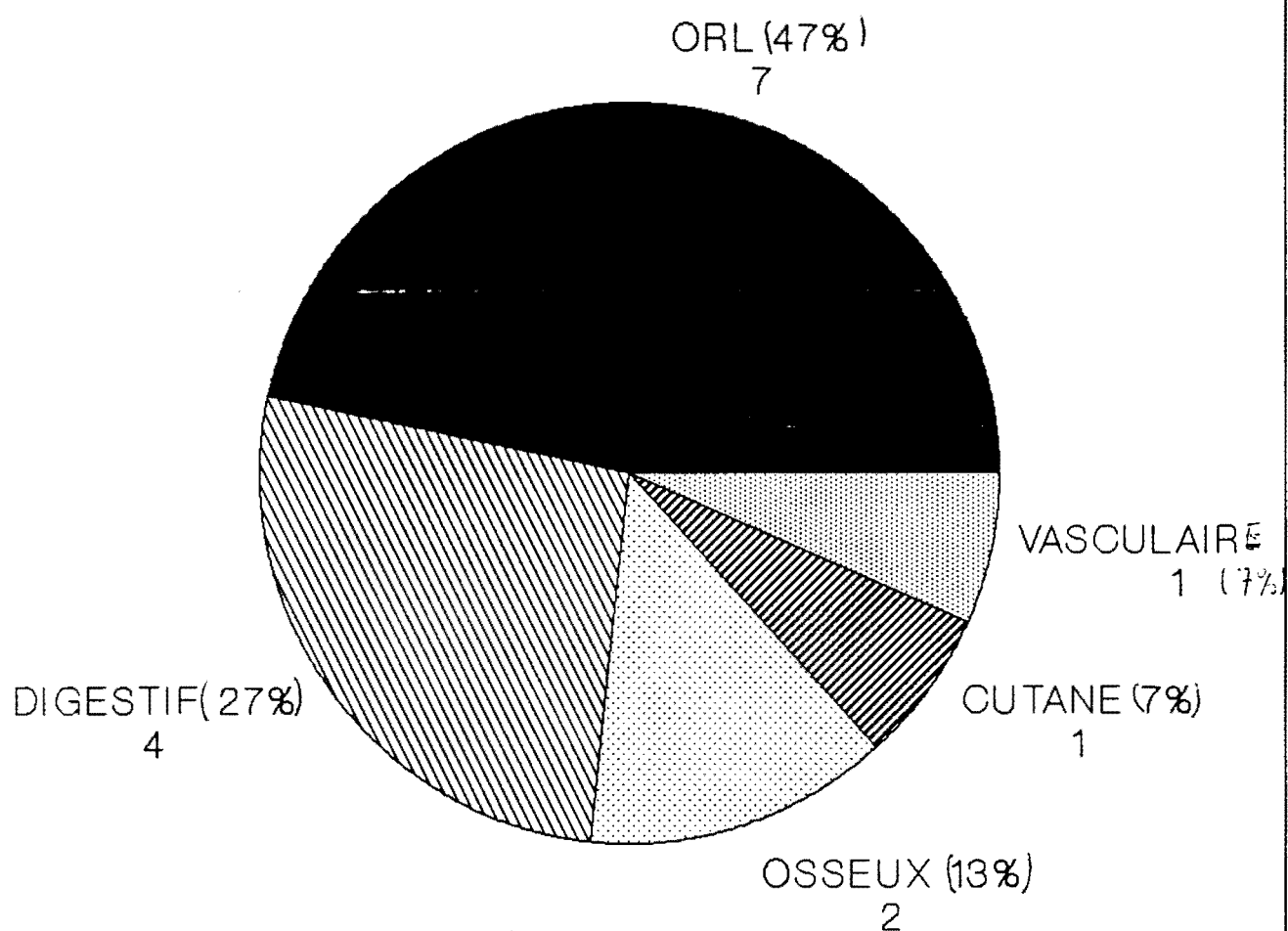
**FIGURE 14 : REPARTITION DU NOMBRE LMNH  
SELON LEUR LOCALISATION GANGLIONNAIRE OU NON**

LMNH (à loca.gan) (65%)  
28



LMNH (à loc.non-gang) (35%)  
15

**FIGURE 15 : REPARTITION DU NOMBRE DE LMNH  
A LOCALISATION NON GANGLIONNAIRE SELON LEUR SIEGE**



Au total :

- les LMNH à localisation ganglionnaire, avec 65% des cas, sont deux fois plus fréquents que ceux à localisation non ganglionnaire (35%).
- parmi les LMNH à localisation non ganglionnaire, les localisations ORL (46,6%) et digestives (26,6%) sont prédominantes

### **II.A.1.a. Clinique**

#### **Les signes fonctionnels**

Ils varient en fonction de la localisation du lymphome. Il peut s'agir :

- de douleurs abdominales et de troubles digestifs à type de ballonnement, lenteur à la digestion et troubles du transit. Ces signes sont retrouvés dans tous nos 4 cas de lymphomes digestifs
- d'un syndrome médiastinal avec une toux, une dyspnée. Ces signes ont été retrouvés dans 7 cas et étaient liés à la présence d'adénopathies médiastinales
- ailleurs c'étaient des douleurs osseuses ou de la sphère ORL.

#### **Les signes généraux**

Ils constituent le plus souvent les circonstances de découverte de la maladie. Ils sont constants avec :

- un amaigrissement dans 41 cas sur 43
- l'asthénie et l'anorexie sont constantes (43 cas sur 43)
- l'hyperthermie est présente dans 23 cas et est souvent prolongée

#### **Les signes physiques**

L'examen retrouve :

- des adénopathies périphériques dans 36 cas : ce sont des adénopathies à localisation cervicale, axillaire ou inguinale. Elles sont non



inflammatoires, asymétriques.

- la splénomégalie n'est présente que dans 10 cas.
- l'hépatomégalie est présente dans 11 cas.

L'examen physique retrouve également des signes qui sont fonction de la localisation de la tumeur. Ainsi, on a retrouvé :

- 04 cas de tumeurs abdominales à caractéristiques très variables
- 04 de tumeurs maxillaires
- 01 tumeur latéro-pharyngée
- 01 tumeur cervicale
- 02 tumeur costales
- 01 tumeur de la face postérieure de la main.

Au total : 15 cas de localisation primitivement extraganglionnaire (35% des LMNH)

#### **II.A.1.b. Biologie**

La NFS montre :

- un nombre de globules blancs variant entre 3.100/mm<sup>3</sup> et 500.000/mm<sup>3</sup> avec une médiane à 6.400/mm<sup>3</sup>.
- un nombre de globules rouges variant entre 1.980.000/mm<sup>3</sup> et 5.360.000/mm<sup>3</sup> avec une médiane à 3.500.000/mm<sup>3</sup>.
- le taux d'hémoglobine varie entre un minimum de 4,7 g/dl et un maximum de 15,4 g/dl pour une médiane à 9,45 g/dl
- l'anémie est retrouvée dans 36 cas sur 43 et est souvent normochrome normocytaire ou macrocytaire sauf dans 02 cas où elle est microcytaire.
- le taux des plaquettes varie entre un minimum de 96.000/mm<sup>3</sup> et un maximum de 249.000/mm<sup>3</sup> avec une médiane à 237.500/mm<sup>3</sup>.

La ponction ganglionnaire a permis un diagnostic cytologique dans 04 cas où la biopsie n'a pu être faite.

La biopsie ganglionnaire a permis de confirmer le diagnostic dans 34 cas sur 43. Il s'agissait d'une biopsie ganglionnaire dans 29 cas, et d'une biopsie de la tumeur dans 05 cas.

Nous devons nous contenter de faire le diagnostic de LMNH à partir des signes d'envahissement observés au medullogramme dans 05 cas sur 43.

### **II.A.1.c. Imagerie médicale**

#### **Données radiologiques**

Leur apport a été déterminant dans 11 cas. La radiographie des poumons a permis de retrouver une localisation médiastinale des adénopathies dans 11 cas sur 43.

Ailleurs la radio a montré un épanchement pleural ; dans les 02 cas, il était associé à des adénopathies.

#### **Données échographiques**

Leur apport a été déterminant dans 20 cas. L'échographie a mis en évidence :

- des adénopathies dans 12 cas : c'étaient des adénopathies profondes, multiples, disséminées, siégeant au niveau des chaînes lombo-aortiques et iliaques.
- 04 de splénomégalie
- 03 cas d'hépatomégalie
- 01 localisation gastrique

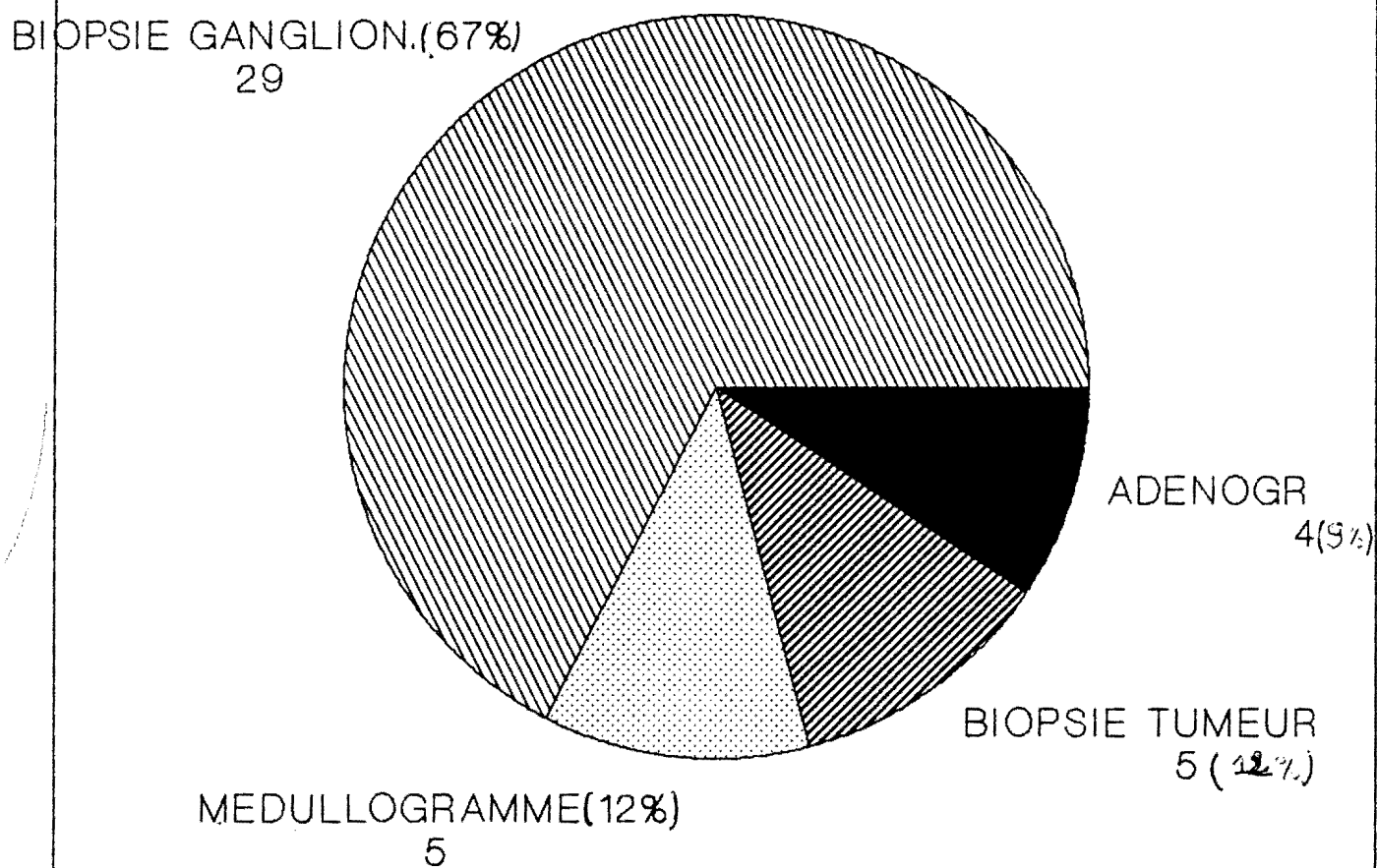
Au total : c'est la confrontation des signes cliniques et biologiques avec des résultats de la biopsie qui donne le plus souvent le diagnostic.

Les examens d'imagerie médicale contribuent le plus souvent à mettre en

évidence ou à préciser une tumeur profonde ganglionnaire ou non, ceci soit dans le cadre diagnostique soit dans le cadre du bilan d'extension.

La figure 16 donne la répartition des cas de LMNH selon leur examen de confirmation diagnostique

**FIGURE 16 : REPARTITION DES CAS DE LMNH  
SELON LEUR EXAMEN DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE**



## **II.A.2. Maladie de Hodgkin**

Il s'agit de 22 cas de maladie de Hodgkin. Les répartitions selon l'âge et selon le sexe ont déjà été étudiées.

### **II.A.2.a. Clinique**

#### **Les signes fonctionnels**

Le plus souvent, c'est l'observation d'une tuméfaction ganglionnaire, associée à des signes généraux à type d'amaigrissement, de fièvre avec sueurs nocturnes et un prurit qui constituent les circonstances de découvertes dans 17 cas sur 22. Un syndrome médiastinal (toux, dyspnée) a été retrouvé dans 04 cas.

Dans 03 cas, ce sont des signes généraux seuls qui ont été les circonstances de découverte.

#### **Les signes physiques**

- Des adénopathies périphériques ont été retrouvées dans 21 cas sur 22. Ce sont des adénopathies de la chaîne cervicale, sus-claviculaire, axillaire, uni-ou bilatérales, toujours asymétriques et à caractère non inflammatoire.
- un syndrome cave supérieur avec oedème en pélerine a été retrouvé chez un de nos malades
- la splénomégalie n'est retrouvée que dans 03 cas, l'hépatomégalie dans 02 cas.

### **II.A.2.b. Biologie**

#### **A la NFS :**

- les globules blancs varient entre 2.100/mm<sup>3</sup> et 23.550/mm<sup>3</sup>
- les globules rouges varient entre 1.140.000/mm<sup>3</sup> et 5.330.000/mm<sup>3</sup>

- le taux d'hémoglobine varie entre 3 g/dl et 14 g/dl, il y a eu une anémie dans 19 cas sur 22, souvent normochrome, normocytaire ou macrocytaire
- les plaquettes varient entre 199.000/mm<sup>3</sup> et 643.000/mm<sup>3</sup>

L'adénogramme a permis de retrouver la présence de cellules de STERNBERG dans 02 cas.

La biopsie ganglionnaire a permis de faire le diagnostic dans 16 cas en mettant en évidence soit les cellules de STERNBERG soit celles de HODGKIN au sein d'un infiltrat inflammatoire polymorphe, et une désorganisation de l'architecture ganglionnaire.

Dans les 06 autres cas, les adénopathies étaient profondes et non accessibles pour une biopsie.

**Le medullogramme :**

Des signes d'envahissement ont été retrouvés dans 07 cas. Dans 06 cas, ces signes d'envahissement ont contribué au diagnostic en l'absence de ganglions accessibles à la biopsie.

#### **II.A.2.c. Imagerie médicale**

La radiographie du poumon a mis en évidence des adénopathies médiastinales dans 08 cas sur 22.

Dans 04 cas, ces adénopathies médiastinales résumaient la maladie, et la radiographie a donc été l'élément diagnostique prédominant, associée aux éléments d'envahissement médullaire.

**L'échographie abdominale a montré :**

- des adénopathies abdominales profondes dans 05 cas
- une splénomégalie dans 05 cas
- une hépatomégalie dans 04 cas.

Au total : 16 cas ont été confirmés grâce à la biopsie. Dans les 06 autres cas,

l'imagerie médicale a permis de détecter des adénopathies, et le medullogramme a retrouvé des signes d'envahissement.

### **II.A.3. Maladie de Kahler**

Il s'agit de 19 cas de maladie de Kahler.

#### **II.A.3.a. Clinique**

**Les signes fonctionnels** sont dominés par des douleurs osseuses présentes dans 15 cas sur 19, soit 78,9%. Elles sont fixes, tenaces, rebelles aux antalgiques.

On a retrouvé :

- 08 cas de paraplégie et 04 cas de paraparésie, soit 63,1%,
- 12 cas de dyspnée par syndrome anémique, soit 63%

#### **Les signes généraux**

L'anémie et l'amaigrissement sont des signes constants retrouvés dans 18 cas et dans tous les cas respectivement.

La fièvre prolongée est présente dans 18 cas.

#### **Les signes physiques**

Ils sont souvent liés à une compression médullaire lente présente dans 12 cas sur 19. Une tumeur osseuse a été retrouvée dans 05 cas ; 03 localisations sternales et 02 costales.

#### **II.A.3.b. Biologie**

LA NFS montre :

- des globules blancs entre 4.000/mm<sup>3</sup> et 21.000/mm<sup>3</sup>
- des globules rouges entre 1.400.000/mm<sup>3</sup> et 3.240.000/mm<sup>3</sup>
- le taux d'hémoglobine entre 4,2 g/dl et 12 g/dl avec une moyenne à 6,5 g/dl

- le taux de plaquettes entre 53.000/mm<sup>3</sup> et 711.000/mm<sup>3</sup> avec une moyenne à 250.000/mm<sup>3</sup>

La Vitesse de Sédimentation (VS) est accélérée dans tous les cas.

La protidémie varie entre 72,8 g/l et 144 g/l soit une moyenne à 111 g/l.

La créatininémie varie entre 7,5 mg/l et 82 mg/l avec une moyenne à 23,6 mg/l.

L'électrophorèse des protéines réalisée dans 09 cas montre le plus souvent un pic dans la zone des gamma (07 cas) ou bêta (02 cas).

L'immunoélectrophorèse a été réalisée dans 08 cas et montre une élévation des IgG dans 06 cas contre 02 cas pour les IgA.

Le medullogramme a permis de confirmer le diagnostic en observant une plasmocytose médullaire supérieure à 15% avec des plasmocytes dystrophiques dans 14 cas sur 19.

### **II.A.3.c. Imagerie médicale**

Les radiographies osseuses (thorax, bassin, crâne, hanche, rachis) ont montré une déminéralisation diffuse avec ostéolyse et des géodes dans 12 cas.

L'échographie rénale a retrouvé un aspect d'insuffisance rénale chronique dans 02 cas.

Au total :

- les syndromes osseux et anémique, associés à une altération progressive de l'état général, constituent la forme prédominante de la maladie.
- c'est toujours une confrontation clinique, biologique et radiologique qui fait aboutir au diagnostic
- la compression médullaire lente est présente dans 12 cas sur 19, soit 63,1%.



## **II.A.4. Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

Il s'agit de 10 cas de LLC

### **II.A.4.a. Clinique**

Les circonstances de découverte sont souvent représentées par un amaigrissement, une asthénie, une anorexie, avec une fièvre prolongée.

Ailleurs, c'est l'observation de ganglions au niveau axillaire, cervicale ou inguinal qui constitue le motif de consultation.

#### **Les signes généraux**

Ils sont présents dans tous les cas, à type d'asthénie, amaigrissement et anorexie.

L'examen physique retrouve des adénopathies périphériques dans 07 cas sur 10 (70%). Ce sont des adénopathies bilatérales, symétriques, non inflammatoires à localisation cervico-axillaire ou inguinale.

La splénomégalie est présente dans 06 cas sur 10 (60%). Dans 03 cas (30%), elle résume la maladie.

L'hépatomégalie est présente dans 04 cas.

Au total :

- la splénomégalie est présente dans 60% des cas et elle résume la maladie dans 30% des cas.
- cependant les adénopathies constituent le signe physique le plus fréquemment retrouvé avec 70% des cas.

### **II.A.4.b. Biologie**

La NFS montre :

- un taux de globules blancs variant entre 56.700/mm<sup>3</sup> et 500.000/mm<sup>3</sup> avec lymphocytose sanguine prédominante

- un taux de globules rouges variant entre 2.500.000/mm<sup>3</sup> et 4.800.000/mm<sup>3</sup>
- un taux d'hémoglobine entre 7,20 g/dl et 15,5 g/dl avec une médiane à 9,9 g/dl
- les plaquettes varient entre 20.000/mm<sup>3</sup> et 223.000/mm<sup>3</sup> avec une médiane à 63.000/mm<sup>3</sup>

Le medullogramme a confirmé le diagnostic en montrant un envahissement médullaire par des lymphocytes d'aspect mûr.

#### **II.A.4.c. Imagerie médicale**

La radiographie des poumons a mis en évidence des adénopathies médiastinales dans 02 cas.

L'échographie a retrouvé une splénomégalie dans 06 cas.

Au total : le diagnostic souvent évoqué dès la clinique bénéficie le plus souvent d'une confirmation par le medullogramme.

#### **II.B. Syndromes myéloprolifératifs**

Il s'agit de 28 cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) diagnostiqués entre le 1er janvier 1986 et le 30 décembre 1992.

##### **II.B.1. Clinique**

###### **Les signes fonctionnels**

Ils sont dominés par une douleur à type de gêne ou lourdeur siégeant à l'hypochondre gauche dans 25 cas sur 28.

###### **Les signes généraux**

L'asthémie et l'anorexie sont des signes constants alors que l'amaigrissement est retrouvé dans 24 cas sur 28 au moment du diagnostic.

L'anémie est retrouvée dans 25 cas sur 28.

### **Les signes physiques**

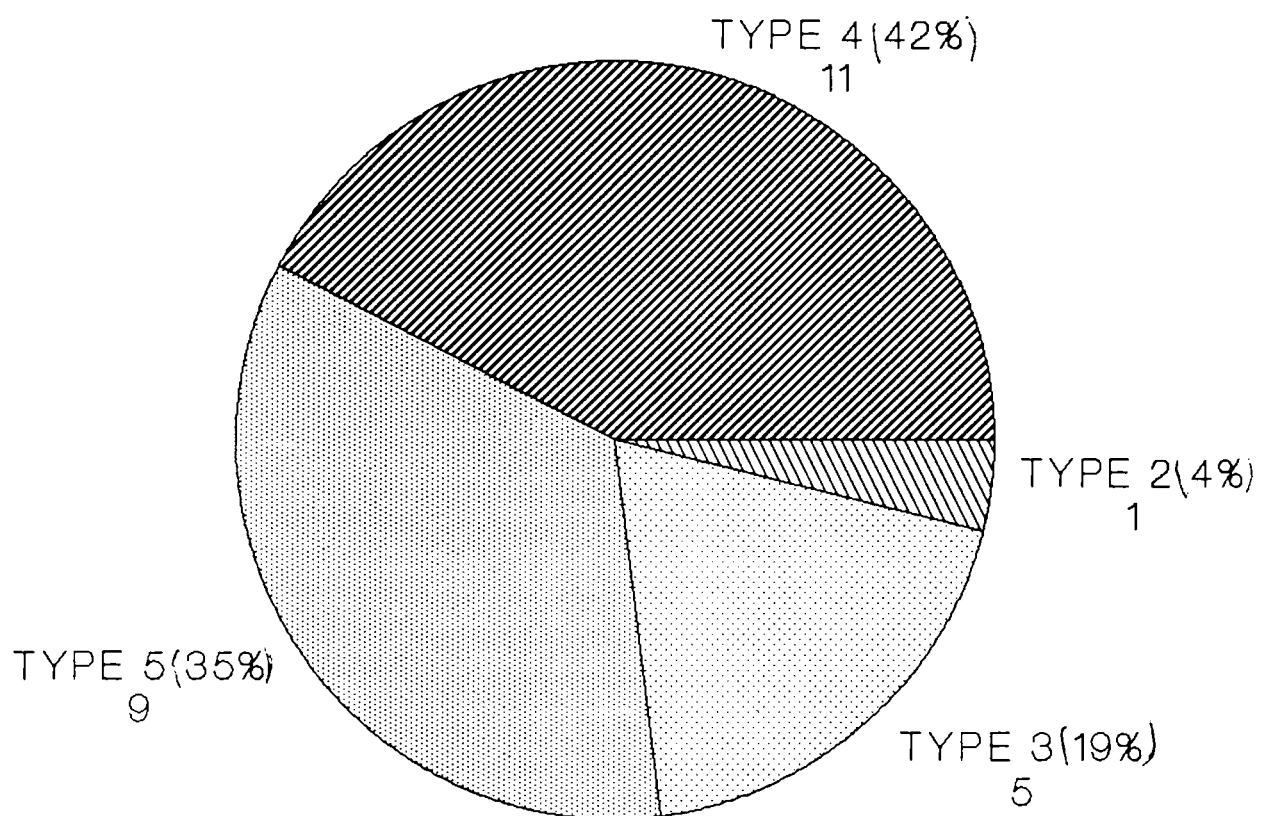
La splénomégalie qui constitue le principal signe de l'examen physique est présente dans 26 cas sur 28.

Le type de la splénomégalie :

- type 1 : 0 cas
- type 2 : 1 cas (4%)
- type 3 : 5 cas (19%)
- type 4 : 11 cas (42%)
- type 5 : 9 cas (35%)

La figure 17 représente la répartition du nombre de cas selon le type de la splénomégalie.

**FIGURE 17: REPARTITION DU NOMBRE DE LMC  
SELON LE TYPE DE LA SPLENOMEGALIE**



Cette splénomégalie est associée à une hépatomégalie dans 11 cas, à des adénopathies dans 4 cas.

Des nodules cutanés sont retrouvés dans 2 cas.

### **II.B.2. Biologie**

**A la NFS :** l'aspect le plus évocateur est une hyperleucocytose qui varie entre 50.000/mm<sup>3</sup> et 400.000/mm<sup>3</sup> avec myélémie présente dans tous les cas. Ceci est retrouvé dans tous les cas.

L'anémie est également retrouvée chez tous nos malades. Elle est normochrome, normocytaire, aregenerative.

Le taux des plaquettes est augmenté dans 18 cas.

Le médullogramme a confirmé le diagnostic dans tous les cas en montrant une hyperplasie de la lignée granuleuse avec excès de myélocytes et de métamyélocytes.

### **II.B.3. Imagerie médicale**

L'échographie a montré la présence de la splénomégalie chaque fois qu'elle a été demandée (16 cas).

Au total : la LMC constitue le seul type de syndrome myéloprolifératif retrouvé dans notre série. Son diagnostic, suspecté devant une splénomégalie et un taux élevé de globules blancs à la NFS avec myélémie, a toujours été confirmé par le myélogramme.

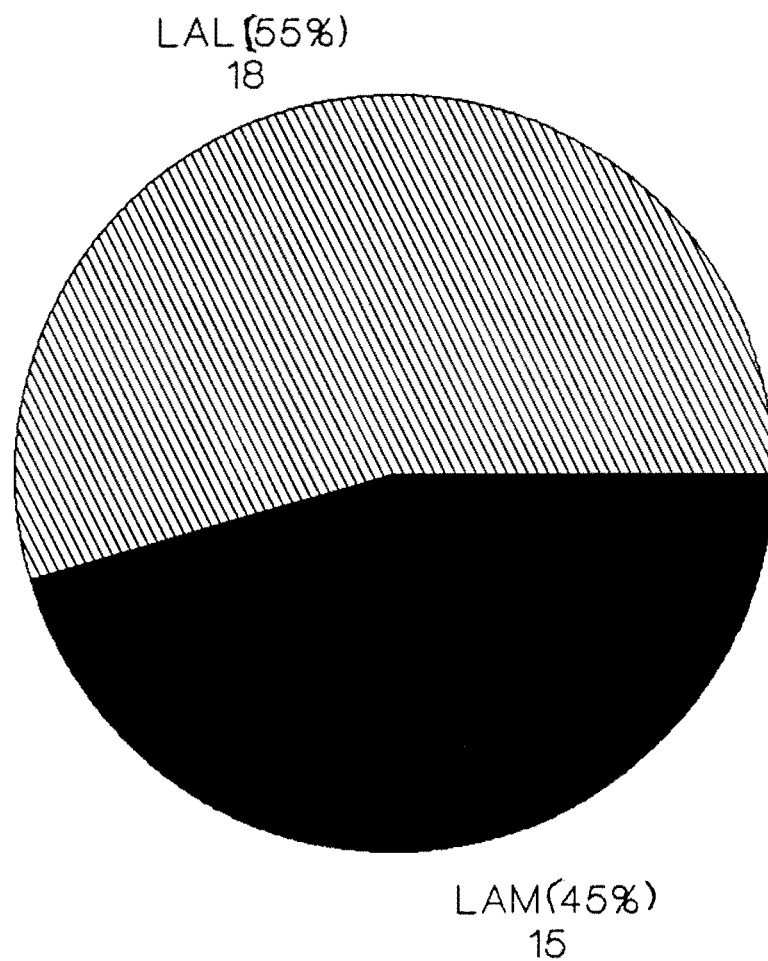
## **II.C. LEUCEMIES AIGUES**

Nos observations concernent 33 cas de leucémies aiguës qui se répartissent comme suit :

- 15 cas de leucémie aiguë myéloblastique (LAM)
- 18 cas de leucémie aiguë lymphoblastique leucémie (LAL)

La figure 18 représente la répartition des leucémies aiguës selon qu'elles soient myélo ou lymphoblastiques.

**FIGURE 18 : REPARTITION DES LEUCEMIES AIGUES  
SELON QU'ELLES SOIENT LYMPHO OU MYELOBLASTIQUES**



Pour les LAL l'âge des malades varie entre au minimum de 2 ans et un maximum de 33 ans avec une moyenne d'âge de 11,3 ans.

Pour les LAM l'âge minimum est de 2 ans et l'âge maximum est de 73 ans, avec un âge moyen de 23,8 ans.

Au total : l'âge moyen pour les LAM (23,8 ans) est plus élevé que celui des LAL (11,3 ans).

### **II.C.1. Clinique**

**Les signes fonctionnels** sont dominés par :

- des douleurs osseuses 6 cas
- une dyspnée en rapport avec un syndrome anémique dans 12 cas

**L'altération de l'état général** est constante, retrouvée dans 31 cas, avec asthénie, anorexie et amaigrissement.

La fièvre est retrouvée dans 29 cas. Elle est le plus souvent élevée, d'allure septicémique, mais parfois c'est une fébricule traînante prolongée (3 cas).

**L'examen physique** retrouve :

- des adénopathies dans 19 cas sur 33.
- la splénomégalie est présente dans 16 cas.
- l'hépatomégalie présente dans 8 cas.
- les hémorragies à type d'épistaxis, gingivorragie ont été retrouvées dans 6 cas.
- une infection (angine ou abcès) a été retrouvée dans 7 cas.
- une tumeur orbitaire a été retrouvée dans 1 cas de leucémie aiguë monoblastique .

### **II.C.2. Biologie**

**La NFS :**

- l'anémie est constante, normochrome, normocytaire ou macrocytaire



arégénérative

- l'hyperleucocytose avec présence de cellules blastiques oriente le diagnostic dans 28 cas sur 33
- on retrouve une thrombopénie dans 20 cas sur 33.

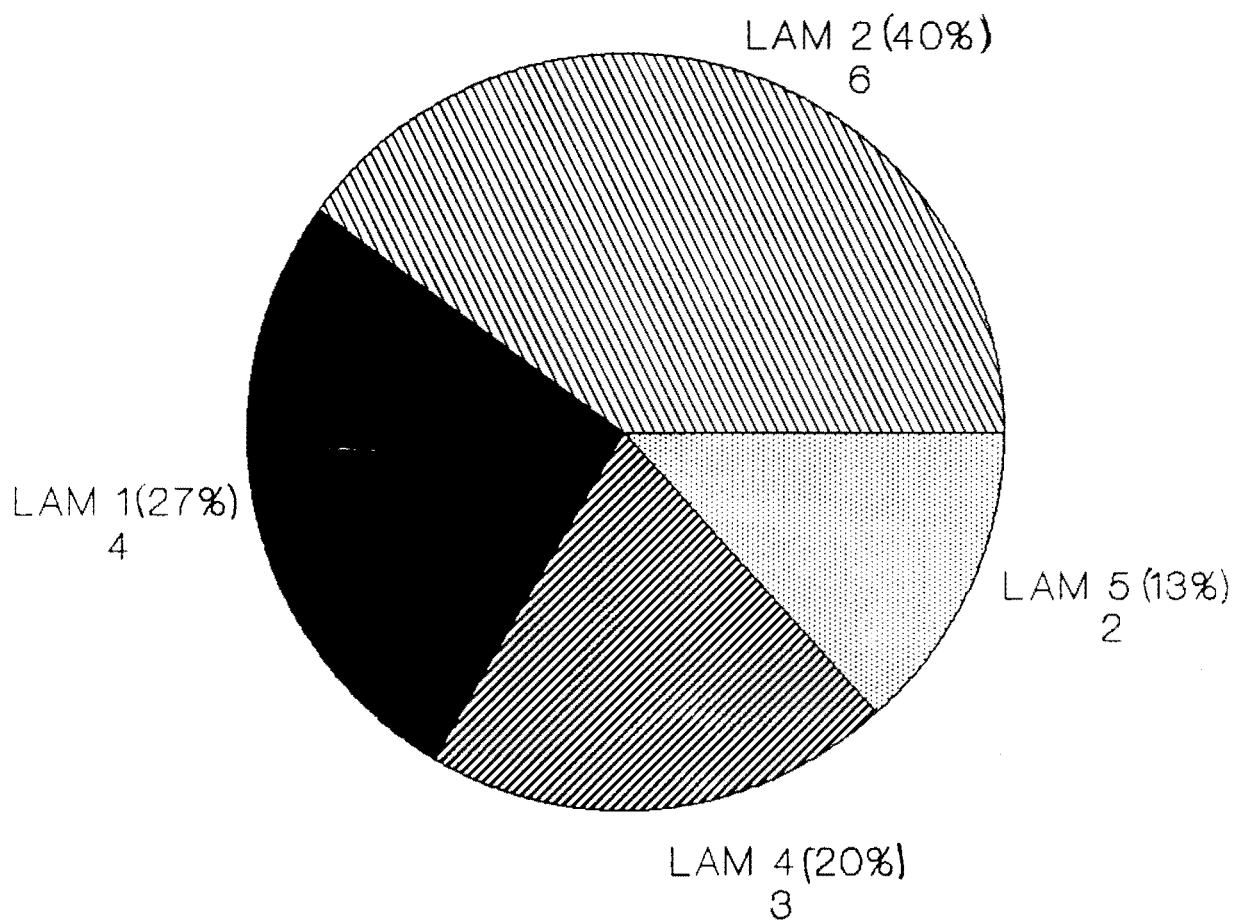
**Le médullogramme** confirme le diagnostic dans tous les cas où il a été effectué (30 cas sur 33). Il permet en outre de classer les leucémies aiguës.

Ainsi parmi les 15 cas de LAM nous retrouvons :

- 4 LAM 1 (27%)
- 6 LAM 2 (40%)
- 3 LAM 4 (20%)
- 2 LAM 5 (13%).

La figure 19 représente la répartition des LAM selon leur type cytologique dans la classification FAB.

**FIGURE 19 : REPARTITION DES LAM SELON LEUR  
TYPE CYTOLOGIQUE DANS LA CLASSIFICATION FAB**

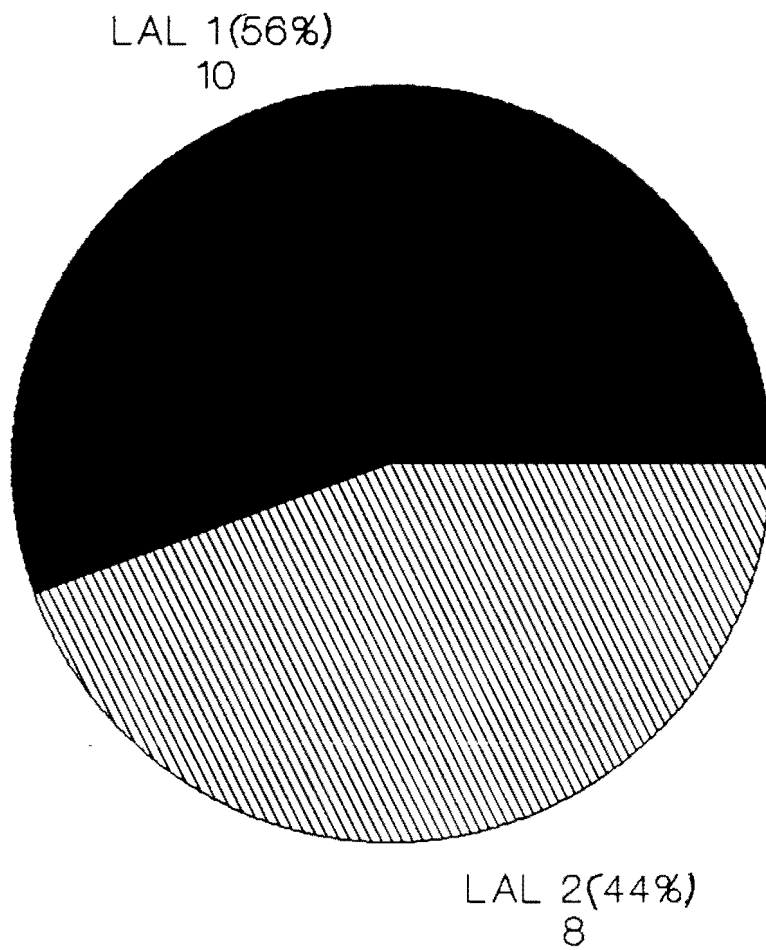


Parmi les 18 cas de LAL, nous notons :

- 10 LAL 1 (55,5%)
- 8 LAL 2 (44,5%)

La figure 20 représente la répartition des LAL selon leur type cytologique dans la classification FAB.

**FIGURE 20 : REPARTITION DES LAL SELON LEUR  
TYPE CYTOLOGIQUE DANS LA CLASSIFICATION FAB**



Au total :

- Parmi les LAM, les LAM2 sont plus fréquentes (40%) suivies des LAM1 (27%), des LAM 4 (20%) et des LAM 5 (13%).
- Parmi les LAL, 55,5% sont des LAL 1 contre 44,5% de LAL 2.

### III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

#### III.A. HOSPITALISATION

L'étude du nombre de cas selon l'année et le lieu d'hospitalisation a été déjà effectuée.

Le tableau XIV donne la durée d'hospitalisation selon le type d'hémopathie maligne.

Type de syndrome d'hémopathie maligne	Nombre de cas	Minimum (en jours)	Maximum (en jours)	Moyenne (en jours)
Leucémies aiguës	33	1	573	28
Syndromes immunoprolifératifs	94	1	519	50
Syndromes myéloprolifératifs	28	18	211	64

**TABLEAU XIV : DUREE D'HOSPITALISATION SELON LE TYPE DU SYNDROME D'HEMOPATHIE MALIGNNE**

La moyenne de la durée d'hospitalisation est de 2 à 3 fois moins importante pour les LA (28 jours) que pour les SI (50 jours) et les SM (64 jours).

Le tableau XV renseigne sur le nombre d'hospitalisations pour un malade en fonction du syndrome de l'hémopathie maligne.

Type de syndrome d'hémopathie maligne	Nombre de cas	Minimum (en nombre de fois)	Maximum (en nombre de fois)	Moyenne (en nombre de fois)
Leucémies aiguës	33	1	3	1,24
Syndromes immunoprolifératifs	94	1	12	1,92
Syndromes myéloprolifératifs	28	1	3	1,32

**TABLEAU XV : NOMBRE D'HOSPITALISATION POUR UN MALADE EN FONCTION DU SYNDROME D'HEMOPATHIE MALIGNE**

Le nombre d'hospitalisations est légèrement plus élevé pour les SM et les SI que pour les LA témoignant d'un suivi plus long pour les SM et les SI.

## **II.B. TYPE DE TRAITEMENT**

Le tableau XVI précise si oui ou non nos malades ont reçu un traitement.

Type de syndrome d'hémopathie maligne	OUI	NON
Leucémies aiguës	30 (99,9%)	3 (1%)
Syndromes immunoprolifératifs	78 (82,9%)	16 (17%)
Syndromes myéloprolifératifs	25 (89,2%)	3 (10,7%)
Total	133 (85,8%)	22 (14,2%)

**TALBEAU XVI : REPARTITION DES CAS SELON QU'ILS SOIENT TRAITÉS OU NON**

Au total : 85,8% de l'ensemble de nos malades ont reçu un traitement et ceci quelque soit le type du traitement, contre 14,2% qui n'en ont reçu aucun.

Le tableau XVII renseigne sur le type de traitement reçu.

Type du traitement	LA	SI	SM	Total
Traitement uniquement symptomatique	11	20	4	35 (26,1%)
Chimiothérapie	19	56	21	96 (71,6%)
Chirurgie	0	2	0	2 (1%)
Radiothérapie	0	0	1	1 (0,7%)

**TABLEAU XVII : TYPE DE TRAITEMENT REÇU EN FONCTION DU SYNDROME D'HEMOPATHIE MALIGNE**

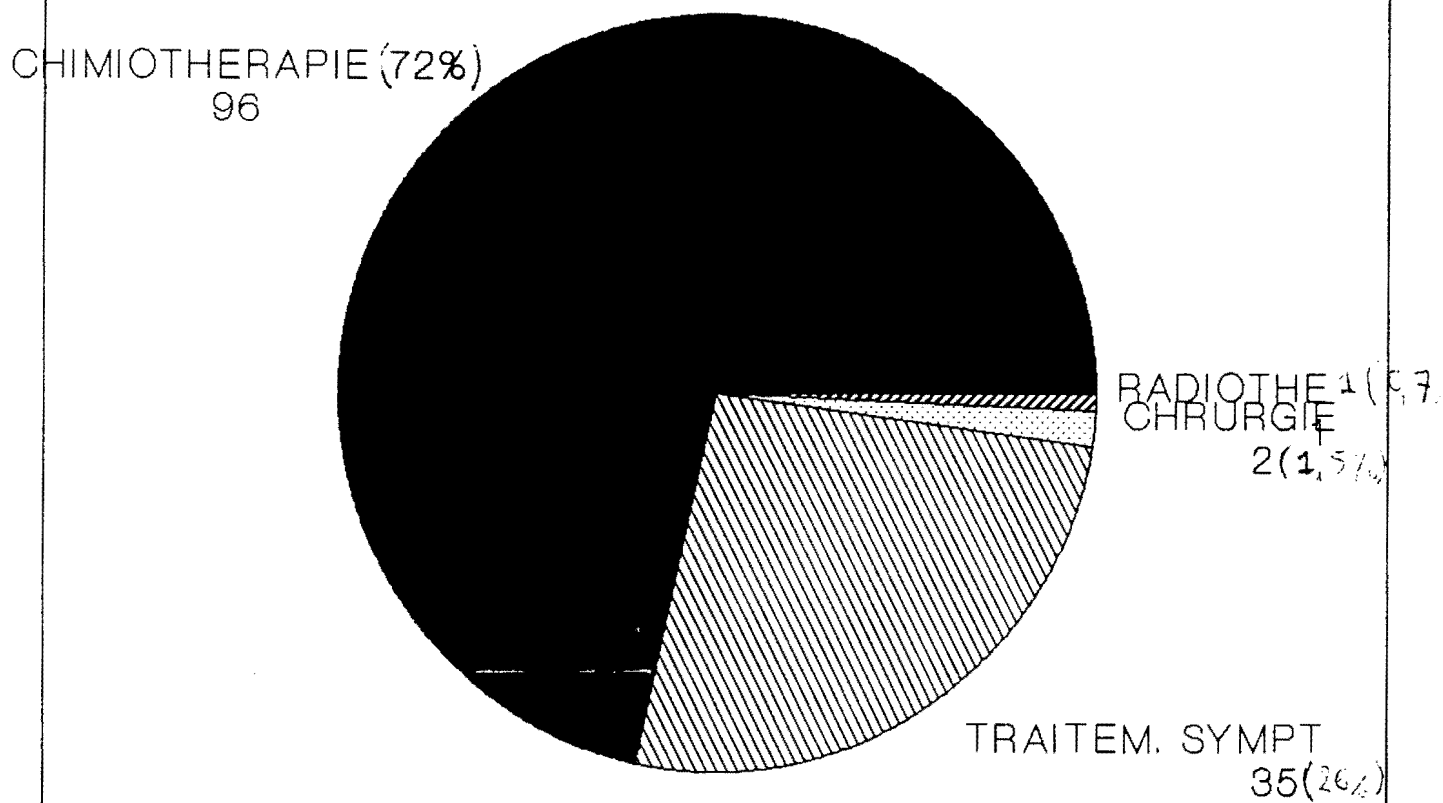
Au total :

- la chimiothérapie a été réalisée chez 71,6% des malades qui ont reçu un traitement et chez 61% de l'ensemble de nos malades.
- 26,1% des malades ayant reçu un traitement n'ont pu bénéficier qu'un traitement uniquement symptomatique, contre 1,5% pour la chirurgie et seulement 0,7% pour la radiothérapie.

La figure 21 représente la répartition des cas traités selon le type de traitement reçu.



**FIGURE 21: REPARTITION DES CAS TRAITES**  
**SELON LE TYPE DE TRAITEMENT**



### III.C. RÉSULTATS DU TRAITEMENT

Le tableau XVIII renseigne sur les résultats du traitement d'attaque.

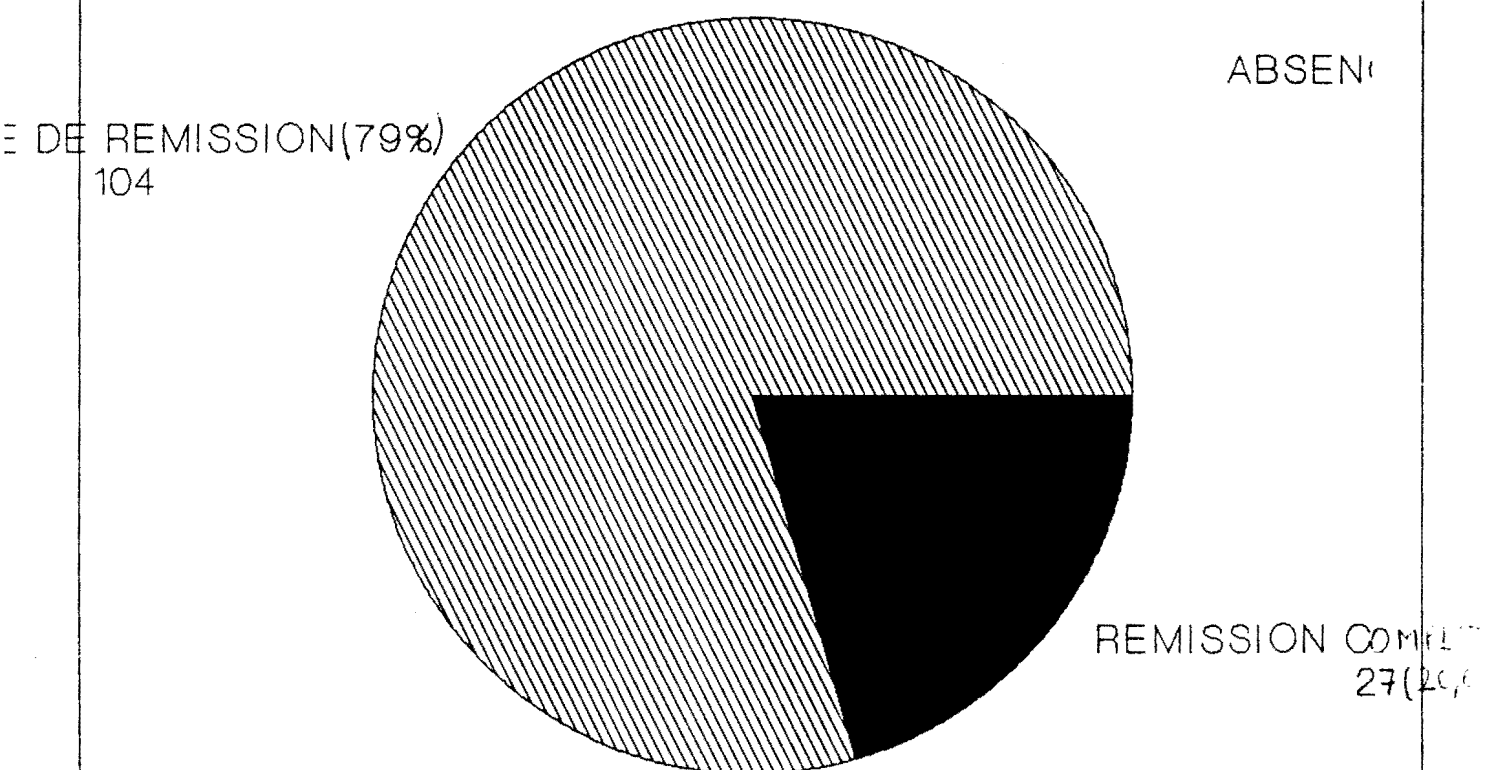
Résultats du traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Rémission complète	27	20,6%
Absence de rémission	104	79,4%

**TABLEAU XVIII : REPARTITION DES CAS SELON LES RESULTATS DU TRAITEMENT**

Au total : le traitement d'attaque reste décevant dans 79,4%. Une rémission n'a été obtenue que dans 20,6% des cas, toutes hémopathies malignes confondues.

La figure 22 représente la répartition des cas selon les résultats du traitement d'attaque.

**FIGURE 22 : REPARTITION DES CAS TRAITES  
SELON LEUR REPONSE AU TRAITEMENT D'ATTAQUE**



### III.D. SURVIE

Le tableau XIX renseigne sur la survie de nos malades après traitement.

Type de syndrome d'hémopathie maligne	Minimum (en jours)	Maximum (en jours)	Moyenne (en jours)
Leucémies aiguës	1	573	64,3
Syndromes immunoprolifératifs	1	1080	160,7
Syndromes myéloprolifératifs	18	1095	185,5

**TABLEAU XIX : DUREE DE SURVIE SELON LE SYNDROME D'HEMOPATHIE MALIGNNE**

Au total : la durée de survie est meilleure pour les SM (185,5 jours) et les SI (160,7 jours en moyenne) que pour les LA (64,3 jours en moyenne).

### III.E. EVACUATION

Tous les 4 cas d'évacuation recensés ont été effectués vers la France.

Il s'agit d'un cas de maladie de Kahler,

un cas de LMNH,

deux cas de leucémie aiguë.

## **QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION**

Le nombre de dossiers retrouvés (155) par rapport au nombre de cas diagnostiqués dans les laboratoires de biologie (210 cas) soit 73,8% au total pose le problème de la bonne tenue des archives dans nos services hospitaliers.

Ainsi les différences de fréquence observées par exemple dans les services de pédiatrie de l'hôpital Principal et de l'hôpital d'enfants Albert Royer reflètent dans une certaine mesure l'accessibilité aux dossiers dans ces deux services.

La prévalence hospitalière des hémopathies malignes dans notre étude est de 7/1000, soit 30 nouveaux cas par an contre 43,2 nouveaux cas par an en Côte d'Ivoire (32).

Cette fréquence ne cesse de croître depuis 1974, date à laquelle LINHARD (61) avait trouvé une fréquence de leucémie de 2 à 3/1000.

En 1975, SARR (80) trouvait une fréquence de 3,8/1000 pour les leucémies.

En 1983, MBAYE (63) chiffrait à 5,74/1000 la fréquence des leucoses au Sénégal.

Cette fréquence de 7/1000 plus élevée dans notre étude peut être interprétée de plusieurs façons :

- D'abord notre étude porte sur toutes les hémopathies malignes (leucémies et lymphomes) alors que les études précédentes étaient surtout faites sur les leucémies.
- Ensuite, l'amélioration de la couverture sanitaire et des moyens humains et techniques pour le diagnostic des hémopathies malignes a permis de recruter un plus grand nombre de cas naguère méconnus.

Cependant, il n'en demeure pas moins que la fréquence retrouvée dans notre étude reste en dessous des valeurs réelles.

En considérant affection par affection, nous remarquons que les lymphomes malins non hodgkiniens arrivent en première position avec 27,7% de nos cas, suivis des leucémies aiguës (21,2%), de la leucémie myéloïde chronique (18%), de la maladie de Hodgkin (14%), de la maladie de Kahler (12,2%) et enfin de la leucémie lymphoïde chronique (6,4%).

Ces résultats se rapprochent de ceux de PAYET (69) qui déjà en 1960, considérait les sarcomes des tissus hématopoétiques comme l'hémopathie maligne la plus fréquente suivis de la lymphogranulomatose maligne et des leucoses.

Il en est de même de ZOURE (96) qui en 1989, trouvait 62 cas de lymphomes malins non hodgkiniens, contre 28 cas de maladie de Hodgkin, 28 cas de maladie de Kahler, 17 cas de leucémie myéloïde chronique et 14 cas de leucémie lymphoïde chronique à l'hôpital Principal de Dakar.

Le tableau XX compare nos résultats avec ceux obtenus par DAIGNEKPO en 1984 à Abidjan (32).

Type d'hémopathie maligne	Notre série (de 1986 à 1992)		Abidjan (de 1974 à 1984)	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
LMNH	43	27,7	238	55
Leucémie aiguë	33	21,2	58	13
LMC	28	18	38	9
Maladie de Hodgkin	22	14	26	6
Maladie de Kahler	19	12,2	26	6
LLC	10	6,4	46	11
Total	155	100	432	100

**TABLEAU XX : REPARTITION DES CAS D'HEMOPATHIES MALIGNES  
AU SENEGAL ET EN COTE D'IVOIRE**

Les lymphomes malins non hodgkiniens, dans ces deux pays restent la forme prédominante d'hémopathie maligne. En Côte d'Ivoire, ces LMNH sont dominés par le lymphome de Burkitt avec 195 cas contre 43 cas de LMNH non Burkitt (32).

L'incidence des hémopathies malignes en général dans la population sénégalaise est de 0,37 pour 100.000 habitants par an.

Elle peut être considérée comme relativement basse si on la compare à celle des pays développés.



Sénégal	Myagi (Japon)	Québec (Canada)	Oxford (Angleterre)	Genève (Suisse)	Connecticut (USA)	Côte d'Or (France)
0,37	5,1	7,8	8,5	9,9	11,6	12,6

**TABLEAU XXI : INCIDENCE DES HEMOPATHIES MALIGNES DANS QUELQUES PAYS (pour 100.000 habitants)**

La prédominance masculine pour les hémopathies malignes a été également rapportée par CARLI (27) qui trouve un sex ratio de 1,5, chiffre proche de celui de notre étude qui est de 1,6.

Le tableau XXII donne quelques éléments comparatifs de sex ratio trouvés dans certains pays.

Syndrome d'hémopathie maligne	Sex ratio				
	Sénégal	Ouganda	Algérie	Côte d'Ivoire	USA
SI	2,3	1,7	4,5	2,58	1,8
SM	0,55	1,2	1,8	1,4	1,45
LA	1,5	2	3	1,4	1,65
Total	1,6	1,66	2,3	1,7	1,7

**TABLEAU XXII : COMPARAISON DES SEX RATIO DANS DIFFERENTS PAYS**

La prédominance féminine retrouvée pour nos cas de syndromes myéloprolifératifs n'a pas été retrouvée dans les autres études. Cette particularité de notre étude mérite d'être mieux précisée avec une plus grande série.

L'âge du malade au moment du diagnostic de leucémie aiguë varie de 2 à 73 ans avec un âge moyen de 18,8 ans. Cette valeur retrouvée dans notre série est inférieure à celle de DAIGNEKPO (33) qui a trouvé un âge moyen à 33 ans.

L'âge moyen plus bas dans notre étude s'explique par le fait que les transformations aiguës des hémopathies malignes chroniques ont été classées dans notre étude selon leur premier diagnostic.

Cependant nos résultats sont comparables à ceux de SARR (80) qui a retrouvé un maximum de cas de leucémie aiguë entre 5 et 10 ans.

L'âge moyen pour les SI et les SM (38 ans) a été également retrouvé en Côte d'Ivoire par SANGARE (78) qui le chiffre à 35 ans.

Cet âge moyen est plus élevé en France où CARLI (27) le chiffre à 50 ans pour les SI et 45 ans pour les SM.

Le plus jeune âge des cas africains par rapport à ceux d'Europe serait peut être lié à une structure différente de la répartition des populations en fonction de l'âge, ou alors à une stimulation antigénique plus précoce en Afrique.

Il n'y a pas de différence significative entre l'existence d'hémopathie maligne et la région d'origine malgré la plus grande fréquence observée sur un axe Dakar-Diourbel-Thiès-Louga. Ceci peut être expliqué par une possibilité d'évacuation plus facile vers Dakar et par une plus grande médicalisation de ces lieux durant notre période d'étude.

La répartition des cas selon l'ethnie concorde également avec celle dans la population sénégalaise et il n'y a donc pas de différence significative entre les différentes ethnies.

Il n'a pas été retrouvé de facteurs professionnels prédisposants. Pas d'exposition au benzène, ni aux radiations ionisantes (aucun radiologue n'a été recensé parmi nos cas).

Les antécédents retrouvés tels que le paludisme et les épisodes infectieux sont constants chez tous les sénégalais. Ces différents agents d'agression stimulant le système immunitaire jouent-ils un rôle dans la genèse des hémopathies malignes ?

Il est difficile de l'admettre compte tenu du grand nombre de sujets ayant de tels antécédents et du taux proportionnellement faible de malades atteints d'hémopathies malignes.

La plus grande fréquence des localisations ganglionnaires dans les LMNH (65% dans notre étude) a été également retrouvée par SERME (82) qui a trouvé un taux de 55,5% en 1988.

PAYET trouvait 60% de localisations ganglionnaires en 1960 (69).

En Côte d'Ivoire, SANGARE (78) chiffre à 48% les localisations ganglionnaires dans les LMNH.

Dans notre série, les localisations ORL occupent la première place des LMNH à localisation non ganglionnaire avec 46,6%. Plusieurs auteurs s'accordent à dire que les localisations digestives sont plus fréquentes, suivies des localisations ORL et cutanées. Ces localisations digestives avec 27% de nos cas sont en seconde position dans notre série.

Selon FREEMAN (46), les localisations extraganglionnaires révélatrices les plus fréquentes sont : estomac (30%), intestin grêle et colon (13%), ORL (10%), peau (5 %).

Le diagnostic a pu être fait soit par l'adénogramme et le médullogramme (à partir des signes d'envahissement), soit par la biopsie ganglionnaire et/ou de la tumeur.

Le typage immunologique n'a pu être réalisé dans notre série. Beaucoup d'auteurs s'accordent à considérer les lymphomes B comme prédominants en Afrique contrairement au Sud du Japon où les lymphomes T occupent 70% des

LMNH (86) et sont surtout en rapport avec la fréquence des ATL (Adult T Leukemia) liés aux retrovirus HTLV1.

Si on sait que notre pays fait partie des régions d'Afrique où le rétrovirus HTLV1 est présent, d'autres études sont nécessaires pour déterminer les proportions exactes entre les lymphomes T et B dans nos régions.

Avec 14% de l'ensemble de nos cas, la maladie de Hodgkin est à la quatrième place des hémopathies malignes après les LMNH, les LA et la LMC.

En 1986, Mme T. M. DIOP (64) en chiffrait l'incidence à environ 0,85/10000 habitants.

La maladie reste dans notre série une maladie d'expression ganglionnaire prédominante (21 cas sur 22) alors que la splénomégalie n'a été retrouvée que dans 3 cas, l'hépatomégalie dans 2 cas.

Cette présence constante d'adénopathie est classique et a été retrouvée à Abidjan par KONE (56) chez 39 malades sur 40 alors qu'il retrouvait dans la même étude 18 cas présentant une splénomégalie et 13 cas ayant une hépatomégalie.

PAYET (69) avait retrouvé une splénomégalie dans 11 cas sur 24 et une hépatomégalie dans 4 cas sur 24.

La maladie de Kahler représente 12,2% de l'ensemble des hémopathies malignes.

Le tableau XXIII compare la fréquence des principaux signes cliniques durant notre étude avec celles d'autres études.

Signes cliniques	Notre série	Dakar 1989	Abidjan 1981
Signes osseux	78,9%	53,6%	13%
Signes neurologiques	63,1%	14,3%	25%
Syndrome anémique	63,1%	32%	64,7%
Altération de l'état général	94,7%	68,7%	32,3%

**TABLEAU XXIII : FREQUENCE DES SIGNES CLINIQUES DANS LA MALADIE DE KAHLER**

La compression médullaire lente constitue la principale complication de l'affection et se présente souvent sous forme de paraplégie. Elle est présente dans 63,1% de nos cas et constitue une circonstance de découverte assez fréquente. Ceci explique que la maladie de Kahler représente l'hémopathie maligne la plus fréquemment retrouvée dans le service de Neurologie de l'hôpital FANN.

L'anémie, quand elle existe, est caractérisée par sa sévérité.

Nous avons recruté 10 cas de leucémie lymphoïde chronique, soit 6,4% de notre série. La splénomégalie est présente dans 60% de nos cas contre 85,7% dans la série de MBAYE (63) en 1983.

Ces résultats sont également retrouvés au Nigéria avec 92% et en Côte d'Ivoire avec 89% (87).

Cette splénomégalie résume la maladie dans 30% de nos cas; cette forme splénomégalique pure de la LLC en Afrique avait déjà été signalée dès 1960 par PAYET (4).

La fréquence des parasitoses en milieu africain, favorisant la localisation du processus leucémique au niveau de la rate a pu être avancée comme

hypothèse pouvant expliquer la fréquence des formes splénomégaliqes de la LLC.

Les adénopathies sont présentes dans 70% de nos cas contre 71,4% pour MBAYE (63), 66% au Nigéria (40), 83,3% à Toulouse et 65 à 90% pour RAIN (74).

La leucémie myéloïde chronique (LMC) avec 28 cas constitue le seul type de syndrome myéloprolifératif retrouvé dans notre étude et occupe avec 18% des cas la troisième place des hémopathies malignes au Sénégal.

Cette fréquence de la LMC est retrouvée en France où 500 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (7).

La splénomégalie en constitue le signe principal retrouvé dans 89,2% des cas.

CHENDJOU (31) au Cameroun la retrouve dans 100% des cas. DAIGNEKPO (32) en Côte d'Ivoire retrouve 79% de splénomégalie.

Cette splénomégalie est souvent volumineuse : 57% des cas sont de type 4 ou 5 dans notre série contre 63% dans la série de SARR (76) et 65% dans la série de DAIGNEKPO.

Dans tous les cas, le diagnostic a été confirmé par le médullogramme après la constatation d'une forte hyperleucocytose avec myélémie.

La fréquence des leucémies aiguës ne cesse de croître : 3% en 1960 selon PAYET (69), 6,6% des leucémies selon LINHARD et DIOP en 1971 (60) et enfin 21,2% de l'ensemble des hémopathies malignes dans notre étude.

Aucune particularité clinique n'a été retrouvée et le tableau associé selon les cas :

- un syndrome tomoral avec adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie.
- Ce syndrome tomoral étant plus important dans les formes myéloblastiques

- un syndrome d'insuffisance médullaire touchant les trois lignées :
  - \* la lignée rouge avec pour conséquence l'anémie
  - \* la lignée blanche responsable d'infections dans toutes ses formes
  - \* les plaquettes entraînant des hémorragies.

Dans notre série, comme dans celle de DAIGNEKPO (33) tous les malades avaient au moins un signe du syndrome tumoral ou du syndrome d'insuffisance médullaire.

Ce tableau clinique assez polymorphe rendant le diagnostic souvent difficile et la faible densité en cadres médicaux ont pu expliquer dans le passé (31) le taux faible des leucémies aiguës chez l'Africain. Il n'existe aucun doute que cette fréquence ira en s'accroissant au fil des années en rapport avec l'amélioration des moyens techniques et humains dans nos pays.

Sur le plan cytologique et en comparant nos résultats avec ceux d'autres travaux effectués en Afrique, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (54,5%) prédominent légèrement sur les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (45,5%) dans notre série.

Le tableau XXIV compare différents travaux sur les leucémies aiguës quant à leur type cytologique.

Type cytologique	Notre série	Nigéria	Ouganda	Kenya	Côte d'Ivoire
LAM	15	50	23	30	27
LAL	18	27	16	15	11

**TABLEAU XXIV: REPARTITION DES CAS DE LA SELON LE TYPE CYTOLOGIQUE DANS QUELQUES PAYS AFRICAINS**

L'application au Sénégal de la classification des leucémies aiguës proposée par un groupe de français, américains et britanniques (classification FAB) permet de noter par ordre de fréquence :

- Pour les LAM : 40% LAM 2  
27% LAM 1  
20% LAM 4  
13% LAM 5.
- Pour les LAL : 55,5% LAL 1  
44,5% LAL 2.

DAIGNEKPO (33) retrouve dans sa série :

- 11 cas de LAL
- 27 cas de LAM parmi lesquelles
  - 20 LAM 1 et 2
  - 2 LA indifférenciées
  - 2 LA oligoblastiques
  - 1 LAM 3
  - 1 LAM 4
  - 1 cas non précisé.

Il est vrai que le respect par tous de la classification FAB des leucémies aiguës permettrait une meilleure comparaison entre les différents travaux



La prise en charge globale des hémopathies malignes s'est beaucoup améliorée ces dernières années dans les pays développés et même dans quelques pays d'Afrique. Ceci a été rendu possible grâce à la création de structures hospitalières spécialisées, à l'introduction en thérapeutique oncologique de nouvelles drogues et à une meilleure détermination des facteurs pronostiques initiaux.

Au Sénégal, cette prise en charge n'a pas beaucoup évolué depuis l'indépendance.

A défaut d'un service d'hématologie clinique doté de moyens humains et techniques spécialisés dans le domaine, la prise en charge continue d'être mal structurée comme le déplorait déjà en 1980 Mme T. M. DIOP (64).

Les cas d'hémopathies malignes, hospitalisés dans différents services où leur fréquence reste très en dessous d'autres affections, sont souvent condamnés d'avance.

Les moyens thérapeutiques disponibles n'ont pas beaucoup évolué et ainsi 14,2% de nos malades meurent sans avoir reçu aucun traitement alors que 26,1% des malades reçoivent un traitement uniquement symptomatique par manque de moyens.

Lorsqu'une chimiothérapie est entreprise (61% de l'ensemble des cas), les protocoles préconisés ne sont pas toujours respectés et ceci pour plusieurs raisons :

- D'abord par défaut de disponibilité des drogues anticancéreuses
- Ensuite les malades ayant reçu un traitement rentrent dans leurs localités et sont souvent perdus de vue. Certains d'entre eux préférant aller consulter les guérisseurs traditionnels.

Nos observations précédentes expliquent pourquoi nos taux de rémission complète après un premier traitement d'attaque ne sont que de 20,6% alors qu'elles sont de l'ordre de 70 à 85% dans les pays développés, et certaines affections comme la maladie de Hodgkin peuvent actuellement espérer un taux de rémission à 100%.

Cette rémission est surtout obtenue à l'hôpital Principal où de meilleures conditions existent pour la prise en charge de ces malades.

La survie reste très en dessous des valeurs trouvées ailleurs avec une moyenne de 2 mois pour les leucémies aiguës, 5 mois pour les syndromes immunoprolifératifs et 6 mois pour les syndromes myéloprolifératifs là où les pays développés peuvent espérer 20 ans de survie.

L'évacuation vers les pays développés reste limitée du fait de son coût élevé. Seulement 4 cas de nos malades ont pu bénéficier de cette évacuation.

## **CONCLUSION**

## CONCLUSION GENERALE

Dans le but de déterminer les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des hémopathies malignes au Sénégal, nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique s'étendant sur 7 ans (de 1986 à 1992) dans les différents services du CHU et de l'hôpital Principal de Dakar.

Nous avons ainsi collecté 201 cas d'hémopathies malignes à partir des diagnostics des laboratoires d'hématologie et d'anatomo-pathologie mais nous n'avons pu retrouver que 155 dossiers qui ont ainsi servi de matériel à notre étude.

Il ressort de l'étude que la fréquence des hémopathies malignes au Sénégal n'a cessé de croître au fil des ans : 2/1000 en 1974; 3,8/1000 en 1975; 5,74/1000 en 1983 et 7/1000 dans notre série.

Avec une incidence de 0,37/100.000 habitants par an, elle demeure cependant en dessous des incidences retrouvées dans les pays développés.

Il existe une prédominance masculine des hémopathies malignes avec un sex ratio à 1,6.

L'âge moyen de survenue des hémopathies malignes au Sénégal en particulier et en Afrique en général reste plus précoce comparativement aux pays européens et tourne autour de 18 ans pour les leucémies aiguës et 38 ans pour les syndromes myéloprolifératifs et immunoprolifératifs.

Les lymphomes malins non hodgkiniens avec 27,7% de nos cas représentent la forme d'hémopathie maligne la plus fréquente, suivis des leucémies aiguës avec 21,2% de la leucémie myéloïde chronique (18%), de la maladie de Hodgkin (14%), de la maladie de Kahler (12,2%) et enfin de la leucémie lymphoïde chronique avec 6,4%.

Parmi les lymphomes malins non hodgkiniens, les localisations ganglionnaires sont prédominantes avec 65% contre 35% de localisations extraganglionnaires; ces dernières étant dominées par les lymphomes ORL (47%) et digestifs (27%).

La leucémie myéloïde chronique représente de loin la principale forme de syndrome myéloprolifératif retrouvé dans notre pays.

Parmi les leucémies aiguës on note une discrète prédominance des leucémies aiguës lymphoblastiques (54,5%) sur les leucémies aiguës myéloblastiques (45,5%).

Au plan diagnostique, l'amélioration observée en matière de qualité du personnel médical, de plus en plus spécialisé, rend relativement plus simple la reconnaissance de ces affections dans tous ses aspects cliniques et paracliniques qui demeurent du reste assez classiques.

Cependant, des progrès réels restent à réaliser notamment dans le domaine de l'immunologie pour une caractérisation plus précise de ces affections, surtout pour les syndromes immunoprolifératifs, afin de mieux connaître les facteurs pronostiques initiaux et de pouvoir mieux choisir la thérapeutique appropriée.

En effet c'est au plan du traitement que l'on note les plus grosses défaillances. Les progrès réalisés dans ce domaine durant ces dernières années n'ont pas encore intéressé notre pays et les hémopathies malignes continuent d'être des affections de très mauvais pronostic.

La prise en charge thérapeutique continue d'être mal structurée du fait entre autres d'un manque de service spécialisé dans ce domaine; l'abstention thérapeutique ou alors l'utilisation d'un traitement uniquement symptomatique s'observent dans 36,5% des cas dans notre série.

La chimiothérapie, réalisée dans 61 % de nos cas est toujours difficile du fait de l'indisponibilité constante de drogues anticancéreuses et la difficulté d'un suivi durable des malades.

Ceci explique que les taux de rémission après un traitement d'attaque restent faibles, de l'ordre de 20,6% seulement et la survie moyenne varie de 2 mois pour les leucémies aiguës, 5 mois pour les syndromes immunoprolifératifs et 6 mois pour les syndromes myéloprolifératifs.

Devant cette situation, certaines mesures doivent être prises pour améliorer le pronostic de ces hémopathies malignes dans notre pays :

1 - Créer un service d'hématologie clinique qui pourrait prendre en charge aussi bien ces cas que les autres types d'hémopathies notamment les anémies et les hémoglobinopathies qui constituent un véritable problème de santé publique au Sénégal.

2 - Un tel service, doté d'un laboratoire performant sur les plans de l'hématologie, de l'immunologie et de la biologie moléculaire devrait alors pouvoir élaborer une politique d'approvisionnement en drogues chimiothérapeutiques et être le lieu où la recherche sur les hémopathies en général pourrait se réaliser dans des conditions optimales.

3 - Améliorer la formation des cadres médicaux dans la reconnaissance et la prise en charge de ces affections, tout en décentralisant ces compétences dans toutes les régions du pays.

C'est à ce prix que les hémopathies malignes au Sénégal pourraient bénéficier des progrès réalisés dans la prise en charge de ces affections.

## B I B L I O G R A P H I E

1. **ABRAMSON S., MILLER R. G., PHILIPS R.A :**  
The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems.  
*J. exp. Med.*, 1977, 145 : 1567.
2. **ADAMSON J. W. et al :**  
Polycythemia vera : stem cell and probable clonal origin of the disease.  
*N. Engl. J. Med.*, 1976, 295 : 913.
3. **AHUJA H. et al :**  
Alteration in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia.  
*Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6783.
4. **ALEXANIAN R. et al :**  
Unmaintained remission in multiple myeloma.  
*Blood*, 1978, 51 : 1005.
5. **ALEXANIAN R. et al :**  
High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma.  
*Ann. Intern. Med.*, 1986, 105 : 8.
6. **AMEIS A., PRUZANSKI W. :**  
M component, A review of 1242 cases.  
*Can. Med. Assoc. J.*, 1971, 114:889.
7. **ARTHUR CK. ET al :**  
Cytogenetic events after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase.  
*Blood*, 1988, 71 : 1179.
8. **BAGDY G.D. et al :**  
Regulation of colony stimulating activity production. Interaction of fibroblasts, mononuclear phagocytes and lactoferrin.  
*J. Clin Invest.*, 1983, 71:340.

9. **BARLOGIE B. et al :**  
High serum levels of lactic deshydrogenase identify a high grade lymphoma like-myeloma.  
*Ann. Intern. Med., 1989, 110:521.*
10. **BARLOGIE B., EPSTEIN et al :**  
Plasma cell myeloma. New biological insights and advances in therapy.  
*Blood, 1989, 73 : 865.*
11. **BATAILLE R., DESSAW P., SANY J.**  
Polyclonal immunoglobulins in malignant plasma cell dyscrasias.  
*Oncology, 1984, 41: 314.*
12. **BATAILLE R., GRENIER J., SANY, J. :**  
Beta2-microglobulin in myeloma : optimal use for staging, prognosis and treatment. A prospective study of 160 patients.  
*Blood, 1984, 63 : 468.*
13. **BEN NERIAH Y. et al :**  
The chronic myelogenous leukemia - specific P210 protein is the product of the bcr / abl hybrid gene.  
*Science, 1986, 233: 212.*
14. **BENNET J. M., CATOUSKY D. et al :**  
Proposal for the classification of the acute leukemias.  
*Br. J. Haematol, 1976, 33 : 451.*
15. **BERGSAGEL DE :**  
Chemotherapy of myeloma : Drug combinations versus single agents, an overview and comments on acute leukemia in myeloma.  
*Hematol. oncol., 1981, 6: 159.*
16. **BERSAGEL DE et al :**  
The maintenance of Busulfan induced remission in chronic granulocytic leukemia with recombinant interferon alpha 2 b.  
*Br. J. Cancer, 1990, 61:895.*
17. **BERK P.D., GOLDBERG J.D., DONOVAN P.B. et al :**  
Therapeutic recommandations in polycythemia vera based on polycythemia vera study group protocols.  
*Semin. Hematol., 1986, 23:132*



18. **BERLIN N.I. :**  
Diagnosis and classification of the polycythemias  
*Semin. Hematol., 1975, 12:339*
19. **BERNARD C.W., GREENE M.H., JAFFE E.S. et al**  
A multidisciplinary approach to non-Hodkin's lymphomas.  
*An. Intern. Med., 1981, 94:218.*
20. **BINET J.L. FRENCH COOPERATIVE GROUP ON CLL**  
Diagnostic and therapeutical advances in CLL management.  
*Seminar in Hematology, 1987, XXIV : 275.*
21. **BLADE J. et al :**  
A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters.  
*Br. J. Haematol, 1989, 72:507*
22. **BONNET J. et al :**  
Vincristine, BCNU, Doxorubicine and prednisone combination in treatment of relapsing and resistant multiple myeloma: A southwest oncology group study.  
*Cancer Treat. Rep., 1982, 66:1267*
23. **BRINCKER MGC, POPPEMA S., BUYS HCM et al :**  
Clonal immunoglobulin gene rearrangements in tissues involved by Hodgkin's disease.  
*Blood, 1987, 70:186.*
24. **BROUDY V. et al :**  
Tumor necrosis factor type alpha stimulates human endothelial cells to produce granulocyte-macrophage colony stimulating factor.  
*Proc. Natl Acad. Sci., USA, 1986, 83:7476.*
25. **BROXMEYER H.E. :**  
Relationship of cell-cycle expression of Ia-like antigenic determinants on normal and leukemic human granulocyte-macrophage progenitor cells to regulation in vitro by acidic isoferritins  
*J. Clin. Invest., 1982, 69:632.*

26. **CARBONE P.P. KAPLAN H.S., MUSSHOF et al**  
Report of the committee of Hodgkin's disease staging classification.  
*Cancer Res. 1971, 31:1860.*
27. **CARLI P.M., MILAN C.H. et coll.**  
Mise en place d'un Registre des hémopathies malignes en Côte d'Or :  
Premiers résultats.  
*Nouv. Rev. Fr. d'Hématol., 1983, 25, 329:335.*
28. **CASADEVALL N., LACOMBE C., VARET B.**  
Etude in vitro des précurseurs érythroblastiques dans la maladie de  
Vaquez. Arguments en faveur d'une double population de cellules souches  
érythropoïétiques dans la moelle.  
*Nouv. Rev. Fr. d'Hématol., 1978, 20:565.*
29. **CASTAIGNE S et al.**  
All trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute  
promyelocytic leukemia. Clinical results.  
*Blood, 1990, 76:1704.*
30. **CAVO M. et al.**  
Prognostic variables and clinical staging in multiple myeloma.  
*Blood, 1984, 74:1774.*
31. **CHENDJOU J.**  
Les leucémies au Cameroun. A propos de 21 cas dépistés en 18 mois à  
l'Hôpital Central de Yaoundé.  
*Thèse Méd., Yaoundé, 1977.*
32. **DAIGNEKPO T., TOUTOUKPO Y., ABISSEY A., ANOH J., RAIN J.D. :**  
Panorama des hémopathies diagnostiquées au CHU de Treichville sur une  
période de 10 années, chez l'enfant comme chez l'adulte.  
*Soc. Méd. de Côte d'Ivoire, 1984.*
33. **DAIGNEKPO T., TOUTOUKPO Y., KYELEMEN N., RAIN J.D. :**  
Quelques aspects des LA en Côte d'Ivoire. A propos de 38 observations.  
*Annales de Médecine, Tomme XXIII, 1989, pp. 119-126.*
34. **DAGOS et al :**  
Treatment of leukemia with low-dose Ara-c : A study of 160 cases.  
*Semin. oncol., 1985, 12 : (Suppl. 3) 196.*

35. **DONAHUE R.E., EMERSON S.G., WANG E.A et al :**  
Demonstration of burst-promoting activity of recombinant human GM-CSF on circulating erythroid progenitors using an assay involving the delayed addition of erythropoietin.  
*Blood, 1985, 66:1479*
36. **DREYFUS F. :**  
Pronostic actuel des hémopathies malignes.  
*Gazette médicale 1989, 96, N°33 (41-43).*
37. **DURIE B.G.M :**  
Is myeloma really a monoclonal disease ?  
*Br. J. Haematol., 1984, 57:357.*
38. **DURIE B.G.M., SALMON S.E. :**  
A clinical staging system for multiple myeloma : Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features and response to treatment and survival.  
*Cancer, 1975, 36:842.*
39. **EPSTEIN J., XIAO H., HE X.M. :**  
Markers of multiple hematopoïetic cell lineages in multiple myeloma  
*N. Engl. J. Med., 1990, 322:664*
40. **ESSIEN E.M. :**  
Leukemia in Nigeria : The chronic leukemia.  
*E. Afr. med. J., Feb. 1976, 53, (2) : 96-103.*
41. **FIALKOW P.J. et al. :**  
Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia  
*Blood, 1981, 58:158*
42. **FIALKOW P.J. et al :**  
Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell.  
*Blood, 1981, 58:916.*
43. **FIALKOW P.J. et al :**  
Tracing developpment and cell lineages in human hematopoïetic neoplasia.  
*in IL Weissman ed. : Dahlem Konferenzen, leukemia, 1985; 203.*

44. **FLANDRIN G., RIPAULT J. :**  
Etude cytologique et histologique de l'infiltration lymphoïde de la maladie de Waldenström.  
*Actual. Hématol. (Paris), 1968, 2:70.*
45. **FORNI M., HOFMAN F.M., PARKER J.W. et al :**  
B - and T lymphocytes in Hodgkin's disease.  
*Cancer, 1985, 55:728*
46. **FREEMAN C., BEEG J.W. et al :**  
Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas.  
*Cancer, 1972, 29:252.*
47. **GROFFEN J. et al :**  
Activation of c-abl as a result of the Ph1 translocation in chronic myelocytic leukemia.  
*Adv. viral oncol., 1987, 7:77*
48. **HENDERS D., CARLI P.M., BAILLY F. et al :**  
Myeloproliferative disorders in the department of Côte d'Or between 1980 and 1986.  
*Nouv. Rev. Fr. Hématol., 1989, 31:375.*
49. **JACOBSON R.J., SALO A. et al :**  
Agnogenic myeloid metaplasia : a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis.  
*Blood, 1978, 41:189*
50. **JAGANNATH S. et al :**  
Autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma : identification of prognostic factors.  
*Blood, 1990, 76:1860.*
51. **KADIN E.M. :**  
Possible origin of reed Sternberg cells and other malignant reticulum cells.  
*Lancet, 1974, 1:802.*
52. **KAPLAN H.S. :**  
Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease.  
*Cancer Res., 1966, 26:1221.*

53. **KAWANO H., MIRANO T., HATSUDA T. et al :**  
Autocrine generation and requirement of BSF2 / IL-6 for human multiple myelomas.  
*Nature, 1988, 332:83.*
54. **KLEIN B., ZHANG X.G. et al. :**  
Interleukin 6 is the central tumor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma.  
*Eur. cytokine Net, 1990, 1:193.*
55. **KNOWLES D.M. et al :**  
Immunoglobulin and T - cell receptor-chain gene rearrangement analysis of Hodgkin's disease : implication fir lineage determination and differenciation diagnosis.  
*Proc. Natl. Acad. Sci., Usa, 1986, 83:7942.*
56. **KONE A., TOUTOUKPO Y., BASSIMBIE D., TEA T. :**  
Maladie de Hodgkin au CHU de Treichville : A propos de 40 cas.  
*Thèse Médecine, Abidjan, 1990.*
57. **LAMY B. et coll. :**  
Apport de la cytométrie de flux dans la détection de la maladie résiduelle.  
*Pathol. Biol., 1988, 36:29.*
58. **LANDAW S.A. :**  
Acute leukemia in polycythemia vera.  
*Semin. Hematolo., 1986, 23:156.*
59. **LANNERT K., MOHRI N., KAISERING E. et al :**  
Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease.  
Springer-verlay, Berlin, Heidelsberg, New York, 1978, p.11.
60. **LINHARD J., DIOP B. :**  
Les leucoses chez le Noir Africain.  
*Méd. Afric. Noire, 1971, 18(4), 352-358.*
61. **LINHARD J., DIOP B., DIEBOLT G. :**  
Les leucoses en Afrique Noire.  
*Méd. Afric. Noire, 1974, 21(6) : 429:435.*

62. **MAC KENZIE M.R., FUDENBERG M.H. :**  
Macroglobulinemia : an analysis for fourty patients.  
*Blood, 1972, 39:874.*
63. **MBAYE S. :**  
Incidence de la leucémie lymphoïde chronique en milieu hospitalier dakarois : A propos de 21 cas.  
*Thèse, Méd., Dakar, 1983, N°137.*
64. **MOREIRA DIOP Th. :**  
La maladie de Hodgkin au Sénégal : A propos de 86 cas.  
*Thèse Méd., Dakar, 1980, N° 84.*
65. **MURASE T. et al. :**  
Effect of recombinant human tumor necrosis factor for the colony growth of human leukemia progenitor cells and normal hematopoietic progenitor cells.  
*Blood, 1987, 69:467.*
66. **NATIONAL CANCER INSTITUTE :**  
Sponsorised study of classification of non-Hodgkin lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage.  
*Cancer, 1982, 49:2112.*
67. **NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. :**  
A minute chromosom in human chronic granulocytic leukemia  
*Science, 1960, 132:1497.*
68. **NOWELL P.C., JACKSON L., WEISS A. et al**  
Historical communication : Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia followed for 27 years.  
*Cancer Genet Cytogenet, 1988, 34:57.*
69. **PAYET M., CARMAIN R., SANKALE M., PENE P. :**  
Les hémopathies malignes chez l'Africain : A propos de 100 cas.  
*Bull. Soc. Méd. d'Afri. Noire de Langue Française, 1960, 5, 1, 205-222.*
70. **POLLACK S.B. :**  
In vivo functions of natural killer cells.  
*Surv. synth. Pathol. Res., 1983, 2:93.*

71. **POLLIACK A. et al. :**  
Lymphoblastic leukemia transformation (lymphoblastic crisis) in myelofibrosis with myeloid metaplasia.  
*Am. J. Haematol., 1980, 9:211.*
72. **POPPEMA S., DE JONG B., ATMOSOERODJO J. et al. :**  
Morphologic, immunologic, enzymo histo chemical and chromosom analysis of a cell line derived from Hodgkin's disease.  
*Cancer, 1985, 55:683.*
73. **QUESENBERRY P.J. et al. :**  
Inhibition of normal murine hematopoiesis by leukemia cells.  
*N. Engl. J. Med., 1978, 299:71.*
74. **RAIN J.D. :**  
Leucémie lymphoïde chronique.  
*Rev. Prat., Paris, 1979, 29, (3) : 303:313.*
75. **ROTH M.S. et al. :**  
Rearrangement of immunoglobulin and T - cell receptor genes in Hodgkin's disease.  
*Am. J. pathol., 1988, 131:331.*
76. **ROWLEY J.D. :**  
A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia: identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining.  
*Nature, 1973, 243:290.*
77. **RUNTA J. et al :**  
Clonal caryotype abnormalities in erythroid and granulocyte-monocyte precursors in polycythemia vera and myelofibrosis.  
*Scand. J. haematology, 1983, 31:253.*
78. **SANGARE A., DAIGNEKPO Y., KYELEMEN N., RAIN J.D. :**  
Aspects cliniques des LMNH en Côte d'Ivoire à l'exclusion de la maladie de Burkitt.  
*Ann. Univ. Nation. C.I., Série B (Médecine) Tome XXI, 1986.*
79. **SANTORO A., SCHIEPPATI G. :**  
Clinical staging and therapeutic results in multiple myeloma.  
*Eur J. cancer clin. oncol., 1983, 19:1353.*

80. **SARR S. :**  
Contribution à l'étude des leucémies au Sénégal.  
*Thèse Méd., Dakar, 1975, N° 38.*
81. **SATO Y., SUDAT J. et al. :**  
Multilineage expression of haematopoietic precursors with an abnormal clone in idiopathic myelofibrosis.  
*Br. J. haematol., 1986, 64:657.*
82. **SERME A.K. :**  
Contribution à l'étude des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant: A propos de 18 cas.  
*Thèse Méd., Dakar, 1988, N° 49.*
83. **STACHOWIACK J., DUHAMEL G. NAJMAN A. et coll. :**  
Etude histologique de la moelle osseuse dans 96 cas de macroglobulinémie de Waldenström.  
*Semin. Hop. Paris, 1979, 55:1569.*
84. **STANFIELD A.G., DIEBOLD J., KAPANCI Y. et al. :**  
Updated kiel classification for lymphomas.  
*Lancet, 1988, 1:292.*
85. **SUNDEEN J., LIPFORD E. et al. :**  
Rearranged antigen receptor genes in Hodgkin's disease.  
*Blood, 1987, 70:86.*
86. **TAJIMA K., KIMURA S., ITO S. et al. :**  
Epidemiological features of HTLV-1 CARRIERS and incidence of ATL in an ATL-endemic island : A report of the Community-based cooperative study in Tsushima, Japan.  
*International Journal of Cancer 40 : 741-746.*
87. **TEA T., YAO T., RAIN J.D. :**  
Aspects particuliers de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en Côte d'Ivoire : A propos de 46 observations).  
*Rev. Méd. de Côte d'Ivoire, N°57, pp. 37-40.*
88. **THOMAS E.D., CLIFT R.A. :**  
Indication for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia  
*Blood, 1989, 73:861.*



89. **TILL J.E., MC CULLOH E.A. :**  
A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells.  
*Radiat. Res.*, 1961, 14:213.
90. **TOWN I. et al. :**  
Interleukin 7 is a growth factor of precursor B and T acute lymphoblastic leukemia.  
*Blood*, 1990, 75:2097.
91. **UCHITA A., YAGITA M. SUGIYAMA M. et al. :**  
Strong natural killer (NK) cell activity in bone marrow in myeloma patients: accelerated maturation of bone marrow NK cells and their interaction with other bone marrow cells.  
*Int. J. cancer*, 1984, 34:375.
92. **VAINCHENCKER W. :**  
Hématopoïèse.  
*In L'Hématologie de Bernard Dreyfus, 1992, Médecine, Sciences, Flammarion.*
93. **VAN DE PETTE et al. :**  
Primary thrombocythemia treated with busulfan.  
*Br. J. haematol.*, 1986, 62:229.
94. **YANG K., HSU S.M. et al. :**  
Phenotypic expression of Hodgkin's and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease.  
*Am. J. Pathol.*, 1985, 118:209.
95. **YOSHIMURA A., LONGMORE G., LODISH H. :**  
Point mutation in the exoplasmic domain of the erythropoietin receptor resulting in hormon-independent activation and tumorigenicity.  
*Nature*, 1990, 348:647.
96. **ZOURE D. :**  
Le myélome multiple : A propos de 28 observations recueillies à l'Hôpital Principal de Dakar.  
*Thèse Méd., Dakar, 1989, N° 63.*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.*

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

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

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque."*

**ANNEXE I**

*Vu*

*Le Président du Jury*

*Vu*

*Le Doyen*

*Vu et Permis d'Imprimer*

*Le Recteur de l'Université Cheikh Anta Diop*

**DAKAR**