

NOMENJANAHARY Rova Norotahiana

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

Thèse de Doctorat en Médecine

**UNIVERSITE D'ANTANANARIVO
FACULTE DE MEDECINE**

Année : 2008

N°7729

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 20 Mars 2008

A Antananarivo

Par

Mademoiselle NOMENJANAHARY Rova Norotahiana

Née le 14 Août 1981 à Tamatave

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE (Diplôme d'Etat)

MEMBRES DU JURY

Président : Professeur RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

Juges : Professeur RAKOTO Alson Aimée Olivat

Professeur ROBINSON Annick Lalaina

Rapporteur : Docteur RAKOTOMAHEFA Mbola

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO
FACULTE DE MEDECINE
Année universitaire 2007-2008

I- DIRECTION

A. DOYEN

M. RAJAONARIVELO Paul

B. VICE-DOYENS

- Troisième Cycle Long et Formation Continue

M. RAJAONA Hyacinthe

- Scolarité (1er et 2 cycles)

M. RAKOTOARIMANANA Denis Roland

- Ressources Humaines et Patrimoine

M. RAMAKAVELO Maurice Philippe

- Thèses, Mémoires, Recherche,
Agrégation, Titularisation

M. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa

- Appui à la Pédagogie et Stages
Hospitaliers

M. RANJALAHY RASOLOFOMANANA
Justin

Troisième Cycle Court
(Stage interne et Examens de Clinique)

M. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa

- Technologies de l'Information, de la
Communication et de la Télémédecine

M. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

C. SECRETAIRE PRINCIPAL

Mme RASOARIMANALINARIVO Sahondra H.

II. PRESIDENT DU CONSEIL D'ETABLISSEMENT

M. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné

III. CHEFS DE DEPARTEMENT

- Biologie

M. RASAMINDRAKOTROKA Andry

- Chirurgie

M. ANDRIAMAMONJY Clément

- Médecine

Mme RAFARAMINO Florine

- | | |
|------------------------------------|--|
| - Mère et Enfant | Mme. RAVELOMANANA
RAZAFIARIVAO Noëline |
| - Santé Publique | M. RANJALAHY RASOLOFOMANANA
Justin |
| - Sciences Fondamentales et Mixtes | M. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa |
| - Tête et cou | Mme. ANDRIANTSOA
RASOAVELONORO Violette |

IV. PRESIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

M. RAJAONARIVELO Paul

V. COLLEGE DES ENSEIGNANTS

A- PRESIDENT

Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

B- ENSEIGNANTS PERMANENTS

1) PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET

DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Immunologie Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Endocrinologie et métabolisme Pr. RAMAHANDRIDONA Georges

- Néphrologie Pr. RAJAONARIVELO Paul
Pr. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa

- Pneumologie-Phtisiologie Pr. ANDRJANARISOA Ange

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Pédiatrie néonatale Pr. RANDRIANASOLO Olivier

- Pédiatrie Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO
Noëline

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- | | |
|--|--|
| - Administration et Gestion
Sanitaire | Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA
RAHANTALALAO Henriette |
| - Education pour la Santé | Pr. ANDRIAMANALINA Nirina |
| - Médecine du Travail | Pr. RAHARIJAONA Vincent Marie |
| - Santé Communautaire | Pr. RANDRIANARIMANANA Dieudonné |
| - Santé Familiale | Pr. RANJALAHY RASOLOFOMANANA
Justin |
| - Statistiques et Epidémiologie | Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie |

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- | | |
|--------------------------|--|
| - Anatomie Pathologique | Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel
Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa |
| - Anesthésie-Réanimation | Pr. RANDRIAMIARANA Joël |

DEPARTEMENT TETE ET COU

- | | |
|------------------------------------|---|
| - Ophthalmologie | Pr. ANDRIANTSOA RASOAVELONORO
Violette
Pr. BERNARDIN Prisca |
| - ORL et Chirurgie Cervico-faciale | Pr. RABENANTOANDRO Casimir |
| - Stomatologie | Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné |

2) PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- | | |
|-------------|--------------------------|
| - Biochimie | Pr. RANAIVOCHARISOA Lala |
|-------------|--------------------------|

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- | | |
|--|---|
| - Dermatologie | Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa |
| - Radiothérapie-Oncologie Médicale | Pr. RAFARAMINO RAZAKANDRAINAINA Florine |
| - Radiodiagnostic et imagerie Médicale | Pr. AHMAD Ahmad |

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Pédiatrie

Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Nutrition et Alimentation

Pr. ANDRIANASOLO Roger

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Neuro-Chirurgie

Pr. ANDRIAMAMONJY Clément

3) MAITRES DE CONFÉRENCES DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Obstétrique

M. RAZAKAMAMRAKA Joseph

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Santé Publique

M. RANDRIAMANJAKA Jean Rémi

VI. ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

PROFESSEURS EMERITES

Pr. ANDRIAMANANTSARA Lambosoa

Pr. RAKOTOZAFY Georges

Pr. ANDRIAMBAO Damasy

Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe

Pr. ANDRIANAIVO Paul Armand

Pr. RAMONJA Jean Marie

Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur

Pr. RANDRIAMAMPANDRY

Pr. ANDRIANJATOVO Joseph

Pr. RANDRIAMBOLOLONA Aimée

Pr. AUBRY Pierre

Pr. RANDRIANARIVO

Pr. FIDISON Augustin

Pr. RANDRIARIMANGA Ratsiatery

Pr. KAPISY Jules Flaubert

Honoré Blaise

Pr. RABARIOELINA Lala

Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé

Pr. RABETALIANA Désiré

Pr. RATOVO Fortunat

Pr. RADESA François de Sales

Pr. RATSIVALAKA Razafy

Pr. RAHAROLAHY Dhels

Pr. RAKOTOMANGA Robert

Pr. RAJAONA Hyacinthe

Pr. RAZANAMPARANY Marcel

Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland

Pr. SCHAFFNER RAZAFINDRAHABA

Pr. RAKOTOMANGA Samuel

Marthe

Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA S. U

Pr. ZAFY Albert

VII. IN MEMORIAM

Pr. RAJAONERA Richard
Pr. RAMAHANDRIARIVELO Johnson
Pr. RAJAONERA Frédéric
Pr. ANDRIAMASOMANANA Velson
Pr. RAKOTOSON Lucette
Pr. ANDRIANJATOVO RARISOA Jeannette
Dr. RAMAROKOTO Razafindramboa
Pr. RAKOTOBÉ Alfred
Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide
Dr. RAKOTONANAHARY
Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin
Pr. RAMANANIRINA Clarisse
Pr. RANIVOALISON Denys
Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamiadana
Pr. RAVELOJAONA Hubert

Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel
Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme
Pr. RAKOTONIAINA Patrice
Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Albert
Pr. RANDRIANARISOLO Raymond
Dr. RABEDASY Henri
Pr. MAHAZOASY Ernest
Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard
Pr. RAZAFINTSALAMA Charles
Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme
Pr. RASOLONJATOVO Andriananja Pierre
Pr. MANAMBELONA Justin
Pr. RAZAKASOA Armand Emile
Pr. RAMIALIHARISOA Angéline
Pr. RAKOTOBÉ Pascal
Pr. RANAIVOZANANY Andrianady

VIII. ADMINISTRATION

CHEFS DE SERVICES

ADMINISTRATION ET FINANCES

M. RANDRIARIMANGA Henri

APPUI A LA RECHERCHE ET
FORMATION CONTINUE

M. RAZAFINDRAKOTO Willy Robin

RELATIONS AVEC
LES INSTITUTIONS

M. RAMARISON Elysée

RESSOURCES HUMAINES

Mme RAKOTOARIVELO Harimalala F.

SCOLARITE ET APPUI
A LA PEDAGOGIE

Mme SOLOFOSAONA R Sahondranirina

TROISIEME CYCLE LONG
ET FORMATION CONTINUE

M. RANDRIANJAFIARIMANANA Charles Bruno

« Je veux dire merci au Seigneur.....sans oublier aucun de ses bienfaits. »

Je dédie cette thèse :

A la mémoire de mon grand père maternel et de ma grand mère paternelle

Qui ont tant souhaité avoir un descendant dans ce corps .Ce jour, je le suis mais vous n'êtes plus là. Tous les deux sont les grands absents de ce jour.

A ma grand mère

Pour tes prières, ton affection et ton soutien .Trouve ici ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A mon père

Pour tes sacrifices et tes encouragements tout au long de mes études. Ce travail est le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance infinie

A ma mère

Les mots me manquent et ne suffiront pas pour t'exprimer toute mon affection et toute ma reconnaissance.

A mes 4 frères

Votre soutien et votre compréhension m'ont beaucoup aidé. Ma réussite est la vôtre.

A Toky, un ami très cher

Pour ton affection et ton soutien .Partage avec moi la joie de ce travail accompli

.A tous mes amis,

Toutes mes sympathies

Et à vous tous,

Que Dieu vous bénisse !

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Docteur RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche en Pédiatrie à la Faculté
de Médecine d'Antananarivo
Médecin Chef de Service de Pédiatrie de l'Hôpital Joseph Raseta Befelatanana
CHU d'Antananarivo

*Malgré vos hautes responsabilités et multiples tâches, vous avez bien
voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Veillez trouver ici, cher Maître l'expression de nos vifs et respectueux
remerciements.*

A NOS MAITRES ET HONORABLES JUGES DE THESE

Madame le Docteur RAKOTO Alson Aimée Olivat

Professeur d'Enseignement supérieur et de Recherche d'Hématologie
Biologique à la Faculté de Médecine d'Antananarivo
Responsable de l'UPFR d'Hématologie du CHU-HJRA

Madame le docteur ROBINSON Annick Lalaina

Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche de Pédiatrie à la
Faculté de Médecine d'Antananarivo

« Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger parmi les membres du jury de cette thèse, veuillez recevoir l'expression de notre respectueuse admiration et nos vifs remerciements »

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur RAKOTOMAHEFA Mbola

Chef de Clinique en Pédiatrie

« Qui n'a pas ménagé son temps pour nous encadrer avec patience et bonne volonté pour la réalisation de ce travail, et malgré ses nombreuses et lourdes responsabilités, a bien voulu nous faire l'honneur de rapporter et de défendre cette thèse. Veuillez accepter l'assurance de notre profonde considération et nos sincères reconnaissances »

**A NOTRE MAITRE ET DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
D'ANTANANARIVO**

Monsieur le Professeur RAJAONARIVELO Paul

« Veuillez recevoir tout notre respect »

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS

Vous nous avez enrichi de par vos talents et vos différentes spécialités

Nos respects et notre respectueuse reconnaissance

**A TOUT LE PERSONNEL DE LA FACULTE DE MEDECINE
D'ANTANANARIVO**

Nos vifs remerciements.

**A TOUS CEUX QUI, DE PRES OU DE LOIN ONT CONTRIBUE A LA
REALISATION DE CETTE THESE.**

Merci infiniment.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1

PREMIERE PARTIE : CONSIDERATIONS THEORIQUES

Chapitre I : HEMATOPOÏESE	3
I.1. Les compartiments de l'hématopoïèse	3
I.1.1. Les cellules souches primitives	3
I.1.2 - Les progéniteurs	4
I.1.3 - Les précurseurs	5
I.2- La maturation	5
I.3 - La multiplication	6
I. 4 - Les cellules matures	7
I.5 - La régulation	7
I.5.1 - Le microenvironnement ou stroma médullaire	8
I.5.2 - Les vitamines et oligoéléments	8
I.5.3 - Les facteurs de croissance	8
I.5.4- les cytokines	8
I.5.4.1- Les facteurs de promotion	9
I.5.4.2- Les facteurs multipotents	9
I.5.4.3- Les facteurs restreints	9
I.5.4.4 - La régulation négative	10
I.6- ERYTHROPOIESE	11
I.7 - GRANULOPOIESE	11
I.8-MEGACARYOPOIESE	12

Chapitre II- LES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES . 13	
--	--

Chapitre III-LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE.....	14
III-1.PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
III-1-1-Aspect moléculaire.....	15
III-1-2-Conséquences cellulaires de BCR-ABL.....	16
III-2.DESCRPTION CLINIQUE.....	19
III-3.BIOLOGIE.....	19
III-4.EVOLUTION.....	20
-Phase chronique.....	20
-Phase d'accélération.....	20
-Phase d'acutisation.....	21
III-5.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	21
III-6.TRAITEMENT.....	21
III-6.1.But :.....	21
III-6.2.Moyens.....	22
III-6.3.Indication.....	22
a- Traitement de la phase chronique.....	22
b- Traitement des phases accélérée et acutisée.....	24

DEUXIEME PARTIE : NOTRE OBSERVATION

LE CAS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE.....	25
---	-----------

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

I. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS... ..	33
I.1. EPIDEMIOLOGIE	33
I.1.1.Fréquence générale.....	33
I.1.2.Fréquence selon l'âge.....	34
I.1.3.Fréquence selon le sexe	34
I.2. ÉTIOLOGIES.....	34

I.3. DIAGNOSTIC POSITIF	35
I.3.1-Diagnostic clinique.....	35
I.3.2-Diagnostic biologique.....	38
I.3.2.1.Hémogramme.....	38
I.3.2.2.Myélogramme.....	39
I.3.2.3. Biopsie ostéomédullaire.....	41
I.3.2.4.Etude cytogénétique.....	41
I.3.2.5.Autres examens.....	42
I.4.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	42
I.4.1Selon les signes cliniques.....	42
I.4.2Selon les signes paracliniques.....	43
I.4.2.1.Lors de la phase aiguë.....	43
I.4.2.2.Lors de la phase chronique	44
I.5.TRAITEMENT.....	45
I.5.1. Selon les moyens.....	45
I.5.2Selon l'indication.....	46
I.5.3.Selon les réponses thérapeutiques	47
I.5.3.1Réponse Hématologique.....	47
I.5.3.2-Réponse Cytogénétique	47
I.5.3.3-Réponse Moléculaire	47
I.6.EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	48
II.SUGGESTION.....	49
CONCLUSION.....	51
ANNEXE	
BIBLIOGRAPHIE	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence de LMC chez les enfants de moins de 12ans.....34

Tableau 2 : Description clinique.....38

LISTE DES FIGURES

	Pages
<u>Figure 1</u> : Les différentes lignées médullaires	6
<u>Figure 2</u> : Chromosome Philadelphie.....	18
<u>Figure 3</u> : Importante hyperleucocytose.....	31
<u>Figure 4</u> : Importante hyperleucocytose Myélémie équilibrée.....	31
<u>Figure 5</u> :Hyperplasie granulocytaire	32
<u>Figure 6</u> : Différence entre du sang normal et le sang de l'enfant.....	32
<u>Figure 7</u> : Caryotype.....	41
<u>Figure 8</u> : Prise en charge de la LMC en 2005.	45

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES:

ADN:	Acide Désoxyribonucléique
ALL :	Acute Lymphoid Leukemia
AML :	Acute Myeloid Leukemia
ARAC:	Aracytine
ARN:	Acide Ribonucléique
BCR-ABL :	Breakpoint Cluster Region –Abelson
BFU:	Burst Forming Unit
BFU-E:	Burst Forming Unit Erythroid
CFU:	Colony Forming Unit
CFU-GEMM :	Granulo-Erythroïde-Macrophagique-Mégacaryocytaire
CML :	Chronic Myeloid Leukemia
CSF:	Colony Stimulating Factor
EDF:	Eosinophil Differentiating Factor
EPO :	Erythropoïétine
F:	Female
FAB :	French American British
GP:	Glycoprotéine
HLA:	Human leucocyte Antigen
HU :	Hydroxyurée
IFN :	Interferon
IL :	Interleukine
Kb :	Kilobase

Kd :	Kilodalton
LAM :	Leucémie Aiguë Myéloïde
LMC:	Leucémie chronique myéloïde
M :	Male
MDS :	Syndromes Myélodysplasiques
OMS :	Organisation Mondiale de la santé
P :	Poids
PC1 :	Première Phase Chronique
Ph :	Philadelphie
QPCR :	Quantitative PCR
RCC :	Réponse cytogénétique complète
RT-PCR :	Reverse transcriptase -Polymérase Chain Réaction.
SCF:	Stem Cell Factor
SMP :	Syndromes Myéloprolifératifs
T :	Taille
TE :	Thrombocytémie essentielle
< :	Inférieur
> :	Supérieur
% :	Pourcent
UI :	Unité Internationale
UL :	Unspecified Leukemia

INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif chronique rare dont l'incidence annuelle est de 600 nouveaux cas en France(1). La première description de la maladie remonte à la première moitié du XIX e siècle sous le terme d'« hypertrophie de la rate et du foie, conduisant au décès par suppuration du sang ».

Le terme de « leucémie granulométrie chronique » fut par la suite utilisé pour décrire ces hyperplasies myéloïdes comprenant une hyperleucocytose et une splénomégalie évoluant vers une leucémie aiguë d'évolution fatale.

Les progrès cytogénétiques ont permis de caractériser précisément cette hémopathie, puisque Peter C. Nowell et Hungerford (2) ont décrit, dès 1960, un chromosome de petite taille appelé : chromosome Philadelphie.

La maladie évolue classiquement en trois stades successifs :

- une phase chronique où l'activité hématopoïétique est intense mais sans blocage de maturation. Les anomalies hématologiques sont généralement bien contrôlées par le traitement. La durée de cette phase chronique était variable (1 à 10 ans) avant les traitements actuellement utilisés ;
- une phase d'accélération, inconstante, durant quelques mois ;
- une phase de transformation en leucémie aiguë, en général myéloblastique, plus rarement lymphoblastique, caractérisée par un blocage de maturation, résistante à la polychimiothérapie et de très mauvais pronostic.

D'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés dans les dernières années grâce à l'introduction de l'interféron alpha et plus récemment de l'imatinib mésylate (Glivec®)

La greffe de moelle osseuse allogénique reste actuellement le seul traitement curateur pour lequel il existe un recul important.

Notre objectif est de décrire un cas de leucémie myéloïde chronique chez l'enfant et apporter quelque discussion sur les aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques de cette maladie.

La première partie nous apportera un rappel théorique sur l'hématopoïèse et la LMC en général. La deuxième partie sera consacrée à notre observation, suivie de nos commentaires, discussions, et de nos suggestions.

PREMIERE PARTIE

CONSIDERATIONS THEORIQUES

Chapitre I : Hématopoïèse (3) (4) (5)

L'hématopoïèse constitue l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Le mode de fabrication est homogène, il faut toutefois distinguer les éléments myéloïdes des éléments lymphoïdes.

Les besoins de l'organisme en cellules sanguines sont considérables alors qu'il s'agit de cellules très différenciées (éléments terminaux et fonctionnels de lignées). Elles n'ont pas ou peu de possibilité de synthèse protéique et de division cellulaire du fait de leur durée de vie relativement courte (quatre mois pour les hématies, une semaine pour les plaquettes, quelques heures pour les polynucléaires).

A la fin de la vie fœtale, l'hématopoïèse se déroule dans la moelle osseuse rouge, à l'exception des lymphocytes T qui prennent naissance dans les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate, thymus, amygdales, plaques de Peyer). Elle assure une production quantitativement importante à raison de 10^{13} cellules sanguines par jour (2 millions d'hématies par seconde) pour pouvoir compenser la durée de vie des cellules sanguines et ce chiffre peut être augmenté si besoin par 10. Cette activité considérable de production est assurée par une petite population de cellules de la moelle osseuse : les cellules souches hématopoïétiques dans la population des cellules CD34⁺.

I.1. Les compartiments de l'hématopoïèse (3) (4) (5)

I.1.1. Les cellules souches primitives (3) (4) (5)

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche primitive ou cellule souche totipotente.

- Propriétés

Deux propriétés essentielles sont en équilibre :

- la capacité d'auto renouvellement, multiplication sans différenciation maintenant intact un pool de cellules souches primitives (potentiel de l'hématopoïèse),
- la capacité de différenciation, possibilité de division avec engagement irréversible vers une ou plusieurs lignées sous l'influence des facteurs de croissance.

A ce stade, le passage vers la cellule souche engagée entraîne une perte de la totipotence.

- Caractéristiques

En général, elles sont exclusivement présentes dans la moelle osseuse, à faible pourcentage (0,01 à 0,05% des cellules médullaires) mais, elles peuvent être aussi présentes de façon temporaire dans le sang. Ces cellules se trouvent en dehors du cycle cellulaire en G0 et par conséquent, elles ne sont pas identifiables morphologiquement. Cependant, elles présentent certains marqueurs immunologiques :

- CD 34+, Thy1+, CD 33 -,
- Récepteur à la transferrine négatif,
- HLA DR faible, Rhodamine 123 faible.

I.1.2 - Les progéniteurs (3) (4)

Sous l'influence des facteurs stimulants, une cellule souche totipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur ou cellule souche différenciée ou " engagée ". Elle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde.

La cellule souche lymphoïde exerce une potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B).

La cellule souche myéloïde, appelée CFU-GEMM exerce une potentialité de différenciation vers les lignées myéloïdes granuleuse, érythrocytaire, monocytaire et mégacaryocytaire.

A ce stade, les progéniteurs perdent progressivement leur capacité d'auto renouvellement mais ils sont encore peu nombreux et non identifiables morphologiquement. Ils acquièrent tout de même les marqueurs immunologiques CD 33 et HLA-DR en plus du CD34. Chaque progéniteur, dont le nom est fait de CFU (*Colony Forming Unit*) suivi de(s) lettre(s) caractérisant les lignées, garde le potentiel de

différenciation. Il va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés.

Par exemple, le CFU-GEMM Granulo-Erythroïde-Macrophagique-Mégacaryocytaire donnera les polynucléaires neutrophiles, les érythrocytes, les monocytes et les plaquettes.

I.1.3 - Les précurseurs (3)

C'est un compartiment de division et de maturation qui apparaît après plusieurs divisions des progéniteurs avec une potentialisation de différenciation de plus en plus limitée.

A ce stade, les précurseurs sont spécifiques d'une seule lignée et sont morphologiquement identifiables par des examens complémentaires comme le médullogramme et la biopsie ostéomédullaire. Ils ont perdu toute capacité d'auto renouvellement.

Les précurseurs les plus immatures sont :

- les myéloblastes (à l'origine des polynucléaires),
- les proérythroblastos (à l'origine des hématies),
- les monoblastes (à l'origine des monocytes),
- les lymphoblastes (à l'origine des lymphocytes),
- les mégacaryoblastes (à l'origine des plaquettes).

I.2- La maturation (3)

Les modifications morphologiques communes et générales liées à la maturation sont représentées par la diminution de la taille cellulaire, la diminution du rapport nucléo cytoplasmique, la disparition des nucléoles et la condensation de la chromatine.

Mais, la maturation de chaque lignée induit également des modifications spécifiques comme au niveau du noyau (polylobulation dans la lignée granuleuse), du cytoplasme (granulations spécifiques de la lignée granuleuse), de la membrane (apparition de protéines membranaires spécifiques reconnaissables par des anticorps monoclonaux).

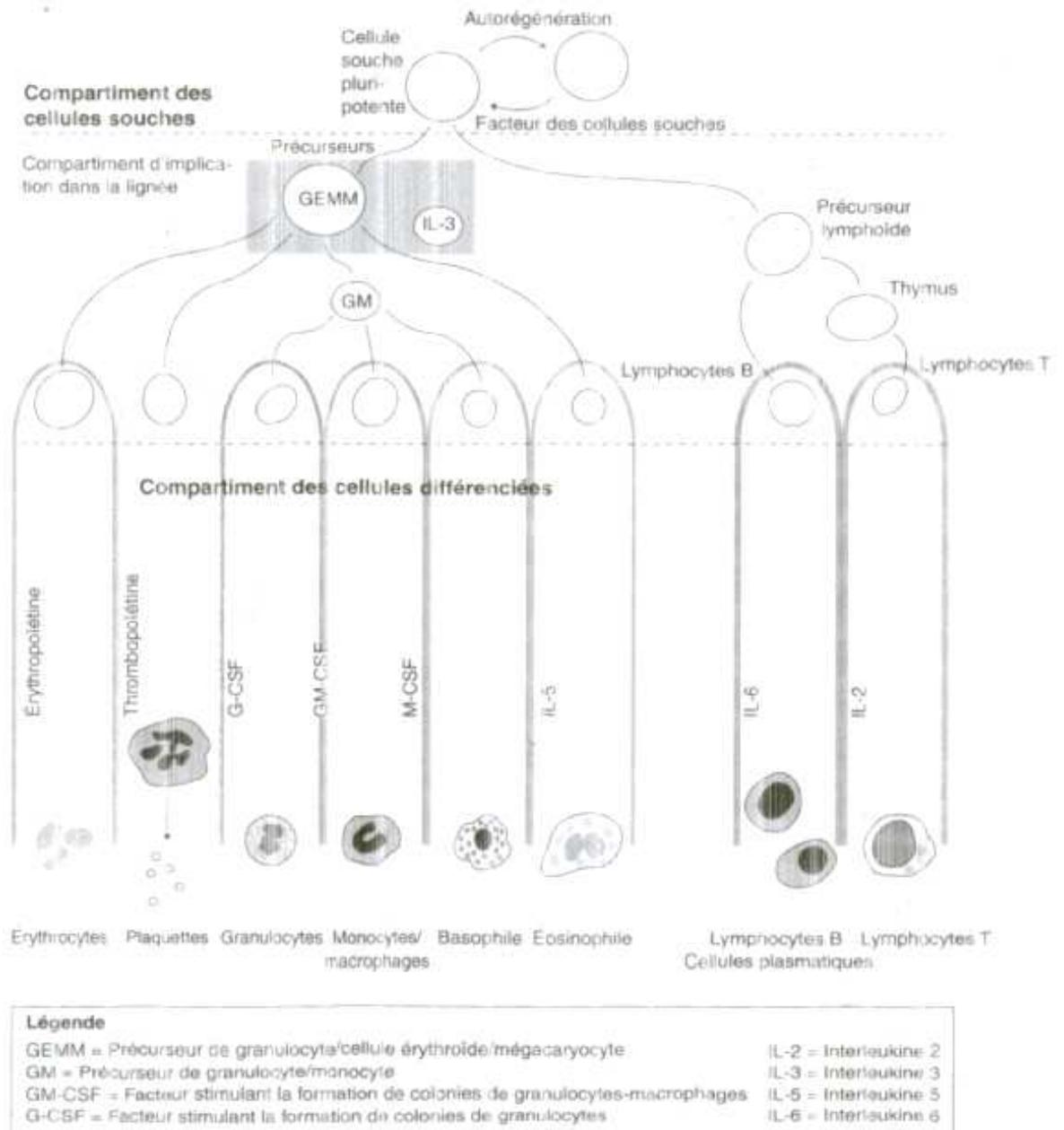


FIGURE 1. Les différentes lignées médullaires(3)

I.3 - La multiplication (5)

Parallèlement à la maturation, chaque stade cytologique correspond à une division cellulaire. Selon les lignées, il se produit entre 3 et 5 mitoses de sorte qu'un précurseur peut donner naissance à 32 cellules filles. Cependant, il existe une particularité des précurseurs mégacaryocytaires où il n'y a pas de division cellulaire mais une endomitose (polyploïdie) où la cellule double chaque fois son ADN.

Suivant la différenciation des cellules souches immatures en précurseurs engagés dans une phase de différenciation, on peut noter l'apparition d'antigènes spécifiques de lignées :

- antigène CD36, antigènes du système ABO et du système rhésus lignée érythroïde pour la lignée érythroïde,
- antigène myéloïde CD15 pour la lignée myéloïde,
- antigène plaquettaire GP IIb/IIIa pour la lignée mégacaryocytaire.

I.4 - Les cellules matures (3)

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse et, dans les conditions physiologiques, seules les cellules terminales, matures et fonctionnelles vont passer dans le sang : polynucléaires, hématies, plaquettes, lymphocytes et monocytes (Figure 1).

Le sang ne représente souvent qu'un lieu de passage et de transport entre leur lieu de production (la moelle) et le lieu de leurs fonctions (les tissus). Seules, les lymphocytes et les monocytes auront de nouvelles différenciations après leur séjour sanguin.

I.5 – La régulation (3) (4) (6)

La régulation permet de maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines malgré les variations de consommation importantes liées à des circonstances pathologiques. Le principe de la régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse.

Les cellules souches de la moelle constituent la base indispensable à une hématopoïèse efficace. Ainsi, trois éléments jouent un rôle important pour obtenir une hématopoïèse correcte et régulée :

- le microenvironnement médullaire,
- certaines vitamines et oligoéléments,
- les facteurs de croissance.

I.5.1 - Le microenvironnement ou stroma médullaire (3) (5)

L'hématopoïèse efficace nécessite une bonne organisation générale de la moelle c'est-à-dire des conditions anatomiques et intercellulaires adéquates représentées par les fibroblastes, cellules endothéliales, les macrophages, les cellules épithéliales et les adipocytes. Ces cellules sécrètent la matrice extracellulaire (pour l'adhésion des cellules souches) et des facteurs de croissance.

I.5.2 - Les vitamines et oligoéléments (3) (5)

Certaines vitamines et oligoéléments agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires : la vitamine B12 et l'acide folique (antimégaloblastiques) nécessaires à la synthèse de l'ADN (division cellulaire). Leurs déficits entraîneront des anomalies de formation dans toutes les lignées. D'autres sont nécessaires à la fabrication de protéines spécifiques de lignées comme le fer, indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine.

I.5.3 - Les facteurs de croissance (3) (4)

L'étude des cellules souches par culture de moelle *in vitro* a montré la nécessité de "facteurs de croissance hématopoïétiques" pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules de l'hématopoïèse. Le premier facteur connu a été l'érythropoïétine (EPO). De nombreux autres facteurs ont été découverts par la suite, clonés et synthétisés.

I.5.4- les cytokines (3) (5)

Une cytokine est une protéine capable de se fixer à un récepteur membranaire spécifique avec une forte affinité. Elle a une diffusion très restreinte et agit localement, notamment par contact cellulaire entre la cellule productrice et la cellule exprimant les récepteurs spécifiques. Il s'agit de glycoprotéines responsables de l'auto renouvellement des cellules souches, de la prolifération et de la différenciation des progéniteurs engagés dans les lignées érythropoïétique, mégacaryocytaire, granulocytaire, monocytaire macrophagique et lymphoïde.

Elles sont synthétisées par un grand nombre de cellules dans divers organes : cellules endothéliales, fibroblastes, monocytes, macrophages, lymphocytes (sauf l'érythropoïétine).

Elles possèdent deux propriétés essentielles :

- la pléiotropie, propriété de pouvoir exercer leur activité biologique et de multiples effets élémentaires sur de nombreuses cellules cibles et dans divers domaines,
- la redondance, plusieurs cytokines peuvent agir de façon similaire sur la même lignée cellulaire à l'origine d'un effet synergique.

1.5.4.1- Les facteurs de promotion (5)

Ce sont principalement l' IL 1, l' IL 4, l' IL 6 et le SCF (*Stem Cell Factor*), ils augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire et sensibilisent les cellules souches totipotentes par l'action des autres facteurs de croissance.

1.5.4.2- Les facteurs multipotents (5)

Il s'agit principalement de l' IL 3 et le GM-CSF (CSF = *Colony Stimulating Factor*). Ils agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion et permettent la survie et la différenciation des cellules souches.

1.5.4.3- Les facteurs restreints (5) (6)

Ils agissent sur les cellules souches engagées et favorisent la multiplication cellulaire ainsi que la maturation des précurseurs.

Ce sont principalement :

- le G-CSF pour la lignée granuleuse neutrophile,
- le M-CSF pour la lignée monocyttaire,
- l'IL 5 ou « *Eosinophil Differentiating Factor* » (EDF) pour la lignée granuleuse éosinophile,
- l'IL 4 ou BSF 1 pour la lignée granuleuse basophile,
- l'IL 6 pour la lignée mégacaryocytaire,
- l'érythropoïétine pour la lignée érythroïde,
- la thrombopoïétine pour la lignée mégacaryocytaire.

1.5.4.4- La régulation négative (5)

Des cellules normales et divers facteurs ont été impliqués dans la régulation négative de l'hématopoïèse.

Les lymphocytes T disposent de deux mécanismes d'inhibition. L'un non restreint par les groupes majeurs d'histocompatibilité (HLA), est médié par l'interféron γ et les TNF α et β lesquels diminuent le nombre de récepteurs R-G-CSF et augmentent les récepteurs R-GM-CSF et R-IL-3. L'autre a été décrit sur la pousse des BFU-E, puis également des CFU-GM avec une restriction génétique liée au locus HLA-DR.

Les cellules Natural Killer ont également des effets suppresseurs sur la différenciation des progéniteurs CFU - E, CFU-GEMM par action des TNF α .

Les monocytes/macrophages ont une action soit isolée, soit en coopération avec les lymphocytes T ou avec les cellules du stroma médullaire par la sécrétion de facteurs solubles comme les prostaglandines E, les interférons, les isoferritines acides ou le TNF α , qui diminue la production de G-CSF et de GM-CSF.

Enfin, il faut signaler que les cellules matures d'une lignée peuvent sécréter leurs propres facteurs inhibiteurs comme les contenus des plaquettes circulantes pouvant jouer un rôle dans le rétrocontrôle de la production plaquettaire. Il s'agit par exemple du facteur dont l'effet inhibiteur s'exerce sur le facteur plaquettaire 4 (PF4) et du TGF α , sur l'ensemble des lignées myéloïdes et non exclusivement sur la lignée mégacaryocyto-plaquettaire.

L'hématopoïèse assure le renouvellement permanent et continu des cellules sanguines. Elle inclut l'érythropoïèse à l'origine des hématies, la granulopoïèse à l'origine des granulocytes, la monocytopoïèse à l'origine du système monocytaire macrophagique et la mégacaryopoïèse produisant les plaquettes. Nous verrons seulement ici le déroulement de la maturation de la lignée érythrocytaire, granulocytaire, mégacaryocytaire.

I.6- ERYTHROPOIESE (6) (7)

Cet ensemble de phénomènes physiologiques aboutit à la formation d'érythrocyte.

L'érythropoïèse normale fait appel à une succession de différenciations progressives: Pour cela, la cellule multipotente génère d'abord des progéniteurs telles les colonies mixtes CFU (*Colony Forming Unit*) puis des précurseurs des érythroblastes : BFU-E (*Burst-Forming Unit Erythroid*), et enfin des CFU-E

Les premières cellules telles les proérythroblastes sont de grandes cellules à noyau jeune et très basophile où apparaît la synthèse de l'hémoglobine.

Dans les stades ultérieurs, 3 phénomènes se produisent :

- Diminution de la taille,
- Inactivation du noyau,
- Modification de la coloration du cytoplasme.

Les cellules deviennent progressivement sensibles à l'EPO, avec apparition d'un récepteur spécifique.

L'érythropoïèse, à partir du stade proérythroblaste, dure 6 jours. La taille des cellules diminue et le cytoplasme, initialement riche en ARN (basophile) se remplit progressivement d'hémoglobine (acidophile = polychromatophile).

A chaque étape correspond une mitose; un proérythroblaste donne ainsi 2 érythroblastes basophiles de type I, puis 4 de type II, puis 8 érythroblastes polychromatophiles de type I et enfin 16 de type II.

L'expulsion du noyau conduit au réticulocyte, stade où la cellule quitte la moelle pour la circulation. La cellule reste 48 h au stade réticulocyte avant de devenir un érythrocyte. Le taux de réticulocytes circulants est le reflet de l'activité médullaire.

II.7 - GRANULOPOIESE (6) (7)

C'est l'ensemble de phénomène physiologique qui concoure à la formation des granulocytes. Elle dure 7 jours, et nécessite 4 à 5 mitoses .Il existe différentes étapes en débutant par la cellule souche totipotente puis vers un progéniteur myéloïde CFU GEMM et enfin les précurseurs. Dans la moelle, les précurseurs granulocytaires sont trois fois plus nombreux que les précurseurs érythroïdes :

- CFU GM (granulo-macrophagique)
- CFU G (granulocyte)
- CFU Eo (éosinophile)

- CFU B (basophile ou mastocytaire)

Peu à peu, les cellules gagnent une granulation cytoplasmique caractéristique. Le myéloblaste a peu ou pas de granulations. Le promyélocyte contient des grains azurophiles ou primaires (rouges), riches en lysozyme et myéloperoxydase, et des granulations neutrophiles (marrons) riches en lysozyme. Le myélocyte et le métamyélocyte sont les dernières étapes avant le neutrophile.

D'abord, les cytokines, le SCF, l'IL-1, l'IL-4, et l'IL-6 agissent sur les cellules souches primitives. Ensuite, le GM-CSF agit sur l'ensemble des cellules souches hématopoïétiques et en particulier les cellules érythroïdes, les cellules de la lignée granuleuse macrophagique, les cellules mégacaryocytaires et les cellules mastocytaires.

Enfin, le G-CSF ("Granulocyte Colony Stimulating Factor") est un facteur de compétence et de spécialisation pour la différenciation des précurseurs bi potentiels granuleux et macrophagiques vers la lignée granuleuse.

Il faut mentionner l'existence particulière de l'IL-3 qui active plus spécifiquement la différenciation des cellules souches monocytaires en mastocytes.

II.8 – MEGACARYOPOIESE(6)(7)

Ensemble des phénomènes physiologiques qui aboutit à la formation des plaquettes, elle se divise en trois phases sur 5 jours. Les plaquettes résultent en effet de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes. Elles se distinguent des autres cellules myéloïdes par leur gigantisme, lié au fait qu'il n'y a pas de division cellulaire mais une endomitose (polyploïdie) où la cellule double chaque fois son ADN.

Les différents stades de la mégacaryopoïèse sont :

- Mégacaryoblaste : noyau régulier, pas de granulation,
- Mégacaryocyte basophile : noyau lobé, cytoplasme basophile avec quelques granulations,
- Mégacaryocyte granuleux : noyau polylobé, cytoplasme abondant et riche en granules

La libération se fait dans la moelle osseuse et dans les poumons.

Un mégacaryocyte libère entre 1000 et 8000 plaquettes.

Chapitre II- LES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par un dysfonctionnement médullaire (atteinte des cellules progénitrices multipotentes) avec hyperplasie d'une ou plusieurs lignées de la série érythromyéloïde. Le passage plus ou moins rapide, pour une bonne proportion d'entre eux, en leucémie aiguë myéloïde (LAM) fait partie de leur histoire naturelle, ce qui les a fait considérer comme des états préleucémiques, au même titre que les syndromes myélodysplasiques (MDS) qui trouvent aussi leur origine dans une atteinte des cellules progénitrices médullaires.

On réunit sous le nom de syndromes myéloprolifératifs chroniques des maladies qui ont pour lien leur nature maligne (d'où le nom prolifératif), leur origine à partir de la lignée myéloïde par opposition à la lignée lymphoïde (d'où le préfixe myélo), et leur évolution chronique.

Jusqu'en 2001, quatre formes classiques étaient distinguées : la LMC, actuellement considérée à part, à laquelle on ajoutait des formes atypiques ; la polyglobulie primitive, la myélofibrose chronique idiopathique (anciennement myélofibrose primitive ou encore splénomégalie myéloïde) et la thrombocytémie essentielle. Depuis 2001, la nouvelle classification de l'OMS a rajouté aux 4 précédents la leucémie chronique à neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles, le syndrome hyperéosinophilique, les syndromes myéloprolifératifs chroniques inclassables, catégorie d'attente.

Après la classification FAB (French American British), la nouvelle classification OMS des hémopathies malignes distingue 11 groupes de pathologies pré malignes et malignes des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes (8):

- 1 – les syndromes myéloprolifératifs chroniques,
- 2 – les syndromes myéloprolifératifs – myélodysplasiques,
- 3 – les syndromes myélodysplasiques,
- 4 – les leucoses aiguës myéloïdes,
- 5 – les tumeurs à cellules précurseurs B et T,
- 6 – les tumeurs à cellules B matures,

- 7 – les tumeurs à cellules T et NK matures,
- 8 – le lymphome de Hodgkin,
- 9 – les syndromes lymphoprolifératifs associés aux déficits immunitaires,
- 10 – les tumeurs à cellules histiocytaires et dendritiques,
- 11 – les mastocytoses.

Ces 11 groupes de pathologies diffèrent par de multiples caractères (âge d'apparition, évolution plus ou moins rapide, incidence annuelle dans la population, complications, taux de guérison, etc...) et n'ont évidemment pas la même importance.

La raison de ce rapprochement est la relation pathogénique étroite de ces quatre affections. Toutes résultent d'une transformation maligne de la cellule souche hématopoïétique et ont en commun :

- une hyperplasie "en bloc" de la moelle osseuse avec, à des degrés divers, une prolifération accrue, sans blocage de maturation, des trois lignées myéloïdes,
- des transformations possibles de l'un vers l'autre de ces états,
- une évolution terminale fréquente en leucémie aiguë, particulièrement en ce qui concerne la LMC.

Le caractère monoclonal de la prolifération cellulaire, affectant les trois lignées médullaires, a été clairement établi par des études caryotypiques dans la LMC (chromosome de Philadelphie dans les 3 lignées), par l'étude des femmes noires hétérozygotes pour la G-6-PD dans la maladie de Vaquez, la myélofibrose avec splénomégalie myéloïde.

Chapitre III-LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

La Leucémie myéloïde chronique est une pathologie acquise liée à une transformation néoplasique des cellules souches hématopoïétiques réalisant une prolifération clonale dont l'expression hématologique porte majoritairement sur la lignée granuleuse à tous les stades de différenciation et à un moindre degré sur la lignée mégacaryocytaire (plaquettaire).

III-1. Physiopathologie (1)(7)(9)

III-1-1- Aspects moléculaires

L'anomalie cytogénétique acquise de la LMC correspond à une translocation réciproque entre le chromosome 9 et la partie centrométrique du chromosome 22. Plus précisément, il se produit une fusion de matériel génétique entre le proto-oncogène c-abl en 9q et le gène bcr en 22q. Le c-abl est la partie transduite du virus murin Abelson. Le gène bcr est la région des groupements des points de cassure ou Breakpoint Cluster Region. Cette mise en contiguïté de ces deux gènes rend compte de la constitution d'un nouveau gène bcr-abl.

La translocation t (9 ; 22) se produit sans perte de matériel génétique, les gènes fusionnant dans la même orientation transcriptionnelle.

Le gène bcr sur le 22 s'exprime dans tous les tissus et produit une protéine de 160 kd probablement essentielle au métabolisme et à la survie de toutes les cellules.

Le 2^e gène impliqué est le proto-oncogène c-abl, homologue cellulaire d'un oncogène viral, V-abl, du virus de la leucémie murine d'Abelson. Ce gène code pour deux protéines de 145 kd. Les protéines tyrosines kinases ressemblent aux protéines Src mais ont des localisations cytoplasmiques ou nucléaires. Par sa capacité à fixer l'ADN, c-abl est une protéine tyrosine-kinase qui joue un grand rôle dans la régulation de la croissance cellulaire.

Le gène chimérique bcr-abl résulte donc de la fusion de matériel génétique provenant du 9 et d'une partie plus ou moins importante du 22. Il y a en effet une variation dans l'endroit de la zone de cassure au niveau du 22 selon que le point de rupture s'est situé plutôt vers la zone centrométrique du 22 ou plutôt vers la zone télomérique. La translocation produit en fait deux produits de recombinaison, le produit 5' bcr-abl 3' sur le chromosome Ph1 et le produit 5' abl-bcr 3' sur le chromosome 9q+. Des études cytogénétiques ont suggéré que le chromosome 22 serait d'origine maternelle et le 9 d'origine paternelle. Il n'y a cependant probablement pas d'empreinte parentale mais plutôt une sensibilité plus importante des 2 chromosomes homologues au réarrangement.

III-1-2- Conséquences cellulaires de BCR-ABL

Le gène chimère *bcr-abl* est transcrit en un ARN messager plus ou moins long (8,5 kb) selon la position du point de cassure sur le 22.

Il y a en fait plusieurs messagers qui sont traduits en une protéine de 210 kd (P 210) à forte activité tyrosine-kinase qui est due à l'activité intrinsèque de la protéine ABL, elle-même amplifiée par la juxtaposition de la protéine BCR en amont (leucémie chronique et inhibiteurs de la tyrosine kinase). Cette protéine pourrait, au niveau de la moelle osseuse, phosphoryler des substrats du cytosquelette et jouer ainsi un rôle dans l'expansion des cellules leucémiques et jouant un rôle majeur dans le développement de la LMC

1) Croissance et prolifération (9)

L'indépendance de lignées cellulaires transfectées par *BCR-ABL* vis-à-vis de certains facteurs de croissance tels que l'IL3 ou le GM-CSF est un phénomène central. Néanmoins, la persistance au sein de cellules primaires Ph⁺ d'une régulation de l'hématopoïèse suggère que la capacité mitogénique de *BCR-ABL* résulte en grande partie de l'activation dérégulée de voies de transduction du signal normalement « empruntées » par les cytokines.

2) Effet anti-apoptotique

L'accumulation de cellules matures Ph⁺ au cours de la phase chronique de la LMC et l'inhibition de l'apoptose induite par des lésions expérimentales de l'ADN ou des agents chimiothérapeutiques dans les cellules *BCR-ABL*⁺ témoignent de cet effet anti-apoptotique. Les mécanismes d'inhibition de l'apoptose par l'oncogène sont multiples et imparfaitement compris.

BCR-ABL bloquerait le relargage du cytochrome C de la mitochondrie vers le cytosol, empêchant ainsi l'activation des caspases.

3) Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine Bcr-Abl dérégulée (1)

Les molécules d'adhésion jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'hématopoïèse par le micro-environnement médullaire. L'expression de ces molécules d'adhésion n'est pas modifiée mais leur fonction et le signal qu'elles induisent sont dérégulés, BCR-ABL désorganise donc de multiples voies de signalisation.

4) Instabilité génomique

La *BCR-ABL* est la seule anomalie moléculaire détectable au cours de la phase chronique de la maladie. La progression vers les phases accélérée puis blastique s'accompagne d'anomalies génétiques additionnelles marqueurs d'une instabilité génomique croissante (duplication du chromosome Ph, trisomie 8 ou isochromosome 17 par exemple lors de l'accélération).

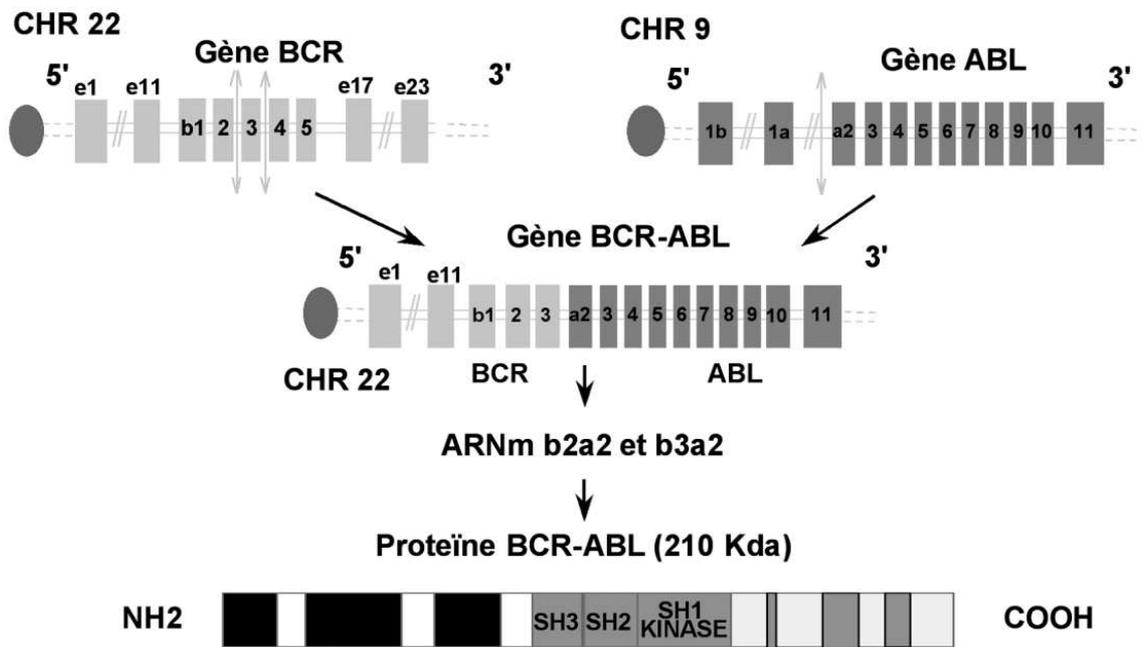
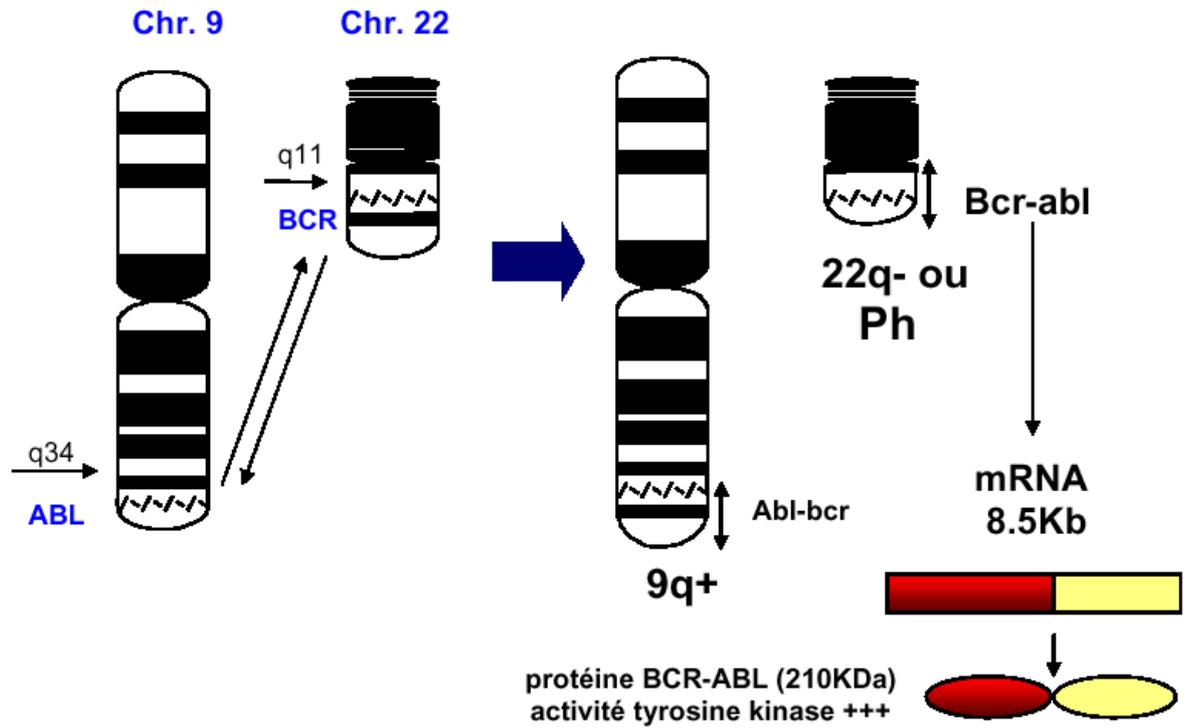


FIGURE 2. Le Chromosome Philadelphie

III-2.DESCRPTION CLINIQUE (1) (10) (11)

La maladie s'installe insidieusement et les signes amenant au diagnostic sont :

- Le plus souvent, il s'agit d'une découverte fortuite à l'occasion d'un hémogramme systématique ou réalisé pour une autre raison montrant une hyperleucocytose et/ou une thrombocytose avec une myélémie.
- Quelquefois l'hémogramme est effectué dans le cadre d'une altération de l'état général (asthénie, fièvre, hypersudation amaigrissement, douleurs osseuses).
- Enfin, il peut s'agir de la découverte d'une splénomégalie à l'occasion de signes d'appel, soit à l'occasion d'une imagerie demandée pour d'autres raisons.

III-3.BIOLOGIE (12) (13) (14)

- Hémogramme :

Hyperleucocytose en moyenne $>$ à $100 \times 10^9/L$. L'hyperleucocytose est quelquefois minime (de l'ordre de $20 \times 10^9 /L$) mais peut aussi être massive ($> 500 \times 10^9 /L$)

L'hyperleucocytose est due à une polynucléose et à une myélémie principalement constituée par des myélocytes et des métamyélocytes. Les cellules plus jeunes (promyélocytes et myéloblastes) sont présents mais, à eux deux, constituent moins de 5 % des éléments.

Les plaquettes sont soit normales ou augmentées.

L'anémie est constante, en règle modérée, normocytaire et normochrome, arégénérative et témoigne d'une réduction de l'érythropoïèse.

- Moelle osseuse (ponction-biopsie):

Le médullogramme fait apparaître une hyperplasie de l'ensemble de la lignée granulocytaire qui représentent plus de 80 % des éléments cellulaires de la moelle.

Le contingent des cellules jeunes (blastés, promyélocytes) reste $<$ à 5 %. La population érythroblastique est diminuée. Les mégacaryocytes sont souvent nombreux et assez volontiers dysmorphiques (taille et polyploïdie).

Sur le plan histologique, il existe en règle une intense hyperplasie avec disparition complète du tissu adipeux. Le réseau de réticuline est habituellement normal.

- Cytogénétique et biologie moléculaire

Le caryotype est préférentiellement effectué sur les cellules médullaires. Le chromosome Philadelphie (Ph1) est retrouvé dans les mitoses des tous les précurseurs hématopoïétiques myéloïdes. Il s'agit en règle d'une translocation t (9 ; 22). La translocation (9 ;22) (q 34 ; q 11) est le résultat d'une cassure chromosomique au niveau du gène ABL du chromosome 9 et BCR du chromosome 22. Le gène de fusion ainsi formé préside la synthèse d'une protéine hybride à activité tyrosine kinase. La translocation peut aussi être détectée en Southern Blot ou le mRNA transcrit peut être mis en évidence en RT-PCR (reverse transcriptase PCR).

- Autres examens

L'uricémie est classiquement augmentée, surtout si l'hyperleucocytose est très forte. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont en règle franchement diminuées voire nulles souvent inutiles pour le diagnostic.

III-4.EVOLUTION (13) (14) (15)

Il s'agit d'une affection régulièrement mortelle après une durée variable. L'évolution naturelle se fait vers une transformation en leucémie aiguë, soit directement, soit après une phase intermédiaire dite phase d'accélération.

-Phase chronique dite myélocytaire

Cette phase est traitée de façon conventionnelle par chimiothérapie, elle dure classiquement 3 à 4 ans.

-Phase d'accélération

Les signes les plus caractéristiques sont représentés par l'altération de l'état général avec augmentation du volume splénique. Au point de vue biologique l'anémie s'aggrave avec apparition d'une thrombopénie ou au contraire thrombocytose résistante au traitement et augmentation dans le sang et la moelle du pourcentage des formes jeunes (blastes compris entre 10 et 20 %)

-Phase d'acutisation

L'état général se dégrade d'une manière sévère et une fièvre évolutive apparaît.

L'hémogramme objective une anémie et une thrombopénie importante. La blastose sanguine et médullaire augmente dépassant 20 % (= critère de transformation en leucémie aiguë).

Le pronostic est particulièrement sévère et la survie courte quelles que soient les modalités de traitement.

Seule l'allogreffe de moelle chez des sujets jeunes et disposant d'un donneur histo compatible a permis de modifier l'évolution constamment fatale.

III-5.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (10) (13) (14) (15)

La LMC se distingue :

1. de la Splénomégalie myéloïde par ostéo-myélo-sclérose qui n'existe pas chez l'enfant.
2. des Polynucléoses neutrophiles et myélémies dans les états infectieux ou inflammatoires sévères, syndrome paranéoplasique
3. des autres syndromes myéloprolifératifs

La recherche du Ph1 est systématique dans les syndromes myéloprolifératifs et la découverte d'un Ph1 (ou d'un remaniement bcr-abl) affirme le diagnostic de LMC, quelles que soit sa présentation biologique. Absence quasi constante de la mutation de la protéine Janus kinase 2.

4. de la Leucémie myélomonocytaire chronique: splénomégalie, hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, mais myélémie modérée, monocytose notable, pas de Ph1
- .5. des exceptionnelles LMC atypiques : Ph1 négatives, avec souvent un aspect proche de celui d'une LMMC

IV-6.TRAITEMENT (16) (17) (18)**IV-6.1.But :**

Le but du traitement est de restaurer une numération globulaire normale, de réduire la taille de la rate et, le plus important, de détruire les cellules porteuses de l'oncogène BCR-ABL.

IV-6.2.Moyens

- Le busulfan (Misulban = alkylant) permet de faire régresser l'hyperleucocytose et la myélémie mais n'améliore pas la survie importante toxicité hématologique.
- L'hydroxyurée (Hydréa) moins toxique que le busulfan fait rapidement disparaître l'hyperleucocytose et la myélémie (rémission hématologique)
- L'aracytine (cytarabine / cytosine arabinoside) a un effet anti-leucémique permettant d'obtenir la rémission hématologique et des réponses cytogénétiques partielles.
- L'interféron alpha associé avec l'aracytine, permet d'obtenir des rémissions parfois très prolongées mais avec plusieurs effets secondaires.
- L'IMATINIB (STI571 ou GLIVEC) qui est le traitement médicamenteuse idéal actuellement dirigé spécifiquement contre la cellule cancéreuse et inhibe spécifiquement la tyrosine kinase bcr-abl.
- L'allogreffe de moelle osseuse est la seule option thérapeutique permettant la guérison de la maladie mais dépendant d'un donneur HLA identique. Elle est efficace à tous les stades de la maladie.
- L'allopurinol est utilisé pour lutter contre l'hyperuricémie.

IV-6.3.Indication

a-Traitement de la phase chronique

La monochimiothérapie orale reste très utilisée en traitement initial de la phase chronique de la maladie pour corriger les anomalies de l'hémogramme mais n'induit pas à elle seule de réponse cytogénétique et ne prolonge que modestement la durée de la phase chronique et la survie.

-L'hydroxyurée (Hydréa ®) est la monochimiothérapie la plus utilisée car son action rapide et brève, à la dose initiale de 30 mg/kg/j, toujours associée à des boissons alcalines et à la prise d'allopurinol (Zyloric ®). La rémission hématologique est obtenue en 8 à 15 jours mais un traitement d'entretien continu doit être poursuivi, à une dose variable selon les patients, et avec une surveillance régulière de l'hémogramme afin de maintenir une leucocytose normale tout en évitant une toxicité hématologique.

Une franche macrocytose sans anémie est observée chez les patients traités par l'hydroxyurée.

-Le busulfan (Myléran ®) n'est plus utilisé car moins maniable que l'hydroxyurée.

-Les polychimiothérapies constituent une alternative analogue à celles utilisées pour le traitement des leucémies aiguës mais donnent des résultats décevants elles peuvent permettre d'obtenir une diminution voire une disparition des cellules Ph+ mais ces réponses sont transitoires et obtenues au prix d'une morbidité et d'une mortalité importantes et la survie n'est pas améliorée. Elles peuvent être employées avant une autogreffe pour "purger" la moelle osseuse des cellules leucémiques.

-L'interféron alpha recombinant, obtenu par génie génétique, a permis d'importants progrès dans le traitement administré par voie sous-cutanée à la dose moyenne de 5×10^6 UI/jour, il permet non seulement d'obtenir des rémissions hématologiques dans 70% des cas mais également, dans certains cas, une réponse cytogénétique se traduisant par la réapparition d'un pourcentage plus ou moins important de mitoses normales Ph-négatives.

Il est toutefois très souvent responsable d'effets secondaires marqués.

-L'imatinib mesylate *OU STI 571 (GLIVEC ®)* est une molécule de synthèse inhibant spécifiquement l'activité tyrosine kinase de la protéine bcr-abl et bloquant ainsi la transduction du signal de prolifération des cellules malignes. Administré par voie orale, à la dose habituelle de 400 mg en une seule prise quotidienne, ce médicament donne d'excellents résultats dans les LMC en phase chronique chez les patients résistants ou tolérant mal l'interféron. Elle donne 95% de rémissions hématologiques complètes et 60% de réponses cytogénétiques majeures dont 40% complètes. La tolérance est dans l'ensemble satisfaisante, les principaux effets secondaires possibles étant des oedèmes, des troubles digestifs, des myalgies, des céphalées, une asthénie, un rash cutané, et dans certains cas une toxicité hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénie).

Les résultats obtenus ont modifié la stratégie thérapeutique de la LMC, en particulier la place de l'allogreffe en traitement de première intention. L'imatinib est actuellement le traitement de référence de la LMC en phase chronique.

- La place de la greffe de moelle osseuse allogénique dans la stratégie thérapeutique est discutée et évolue en fonction des progrès réalisés avec les autres traitements :

- une allogreffe géno-identique chez les enfants ayant dans leur fratrie un donneur HLA-identique. Elle peut être proposée précocement, après quelques mois de traitement par l'hydroxyurée, ou seulement après échec des autres traitements.
- en l'absence de donneur familial, une allogreffe phéno-identique, à partir d'un donneur volontaire de moelle osseuse non apparenté HLA-compatible, peut être proposée en première intention ou surtout en cas d'échec des autres traitements.

L'allogreffe donne les meilleurs résultats lorsqu'elle est réalisée à la phase chronique de la maladie. Les chances de succès sont nettement moindres si elle est faite tardivement, en phase accélérée ou en transformation aiguë.

L'autogreffe de cellules souches est peu utilisée.

Autres traitements

L'irradiation splénique a des indications limitées aux splénomégalies douloureuses résistantes à la chimiothérapie.

Les leucaphérèses peuvent être utiles en cas d'hyperleucocytose majeure avec risque de leucostase, de priapisme ou si la maladie est découverte au cours d'une grossesse.

Rappelons que l'hyperuricémie, favorisée par la lyse cellulaire sous chimiothérapie, doit être prévenue ou traitée par l'allopurinol et l'urate oxydase (Uricozyme®).

b-Traitement des phases accélérée et acutisée :

Pendant la phase d'accélération, des traitements plus agressifs par des polychimiothérapies antileucémiques peuvent permettre un retour à la phase chronique pour une période de courte durée mais ne retardent pas la survenue de l'acutisation. Au stade de transformation aiguë, les polychimiothérapies ne permettent d'obtenir que des réponses hématologiques inconstantes et brèves. Si elle est possible, une allogreffe de moelle doit être tentée bien que les résultats soient beaucoup moins bons qu'en période de rémission de la phase chronique.

DEUXIEME PARTIE

LE CAS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

I-CAS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Notre observation porte sur le cas de RAN... de sexe masculin ,né le 30 juillet 1994 (13 ans) et domicilié à Mangamila Ambaniakondro Anjozorobe à 100 KM de la capitale entré au service pédiatrie Debré de L'hôpital Joseph Raseta de Befeletanana le 25 Mai 2007 pour LMC.

Histoire de la maladie

La maladie remonte en décembre 2006 par l'apparition de douleur abdominale modérée à type de pesanteur, localisée au niveau de l'hypochondre gauche .La découverte d'une splénomégalie (déjà constatée par son médecin traitant 18 mois auparavant) le tout dans un contexte fébrile non chiffré sans sueur ni frisson a été étiquetée et traitée comme un paludisme viscéral évolutif.

La persistance des symptômes, avec l'apparition d'asthénie, d'amaigrissement et de dyspnée à la marche ont motivé une hospitalisation en service de chirurgie infantile

Le diagnostic d'une leucémie myéloïde chronique par le myélogramme motive sa présence dans le service de Pédiatrie .

Antécédents :

Personnel

- 3°enfant dans une fratrie de 4
- Enfant né à terme sans incident particulier
- Bonne adaptation néonatale
- Développement psychomoteur normal
- Vaccination a jour selon programme PEV
 - BCG 20-10-94
 - DTCoqP1 20-10-94
 - DTCoqP2 17-11-94
 - DTCoqP3 20-12-94

- ATR 10-05-95
- DTCoqP4 28-12-95
- DTP5 17-04-97
- Déparasitage régulier
- Notion de céphalée à répétition
- Notion de crise convulsive apyrétique dans l'enfance (âge non précise) non exploré et non traité
- Habitude toxique : *Romba* (décoction à base de plantes)
- Habitude alimentaire : de type malgache (riz, manioc, viande)

Familiaux

- Parents en bonne santé apparente
- Pas de notion de cancer en particulier de leucose dans la famille

Examen clinique

- Biométrie : P 32,5kg
T 145cm
- T° : 37°9
- FC : 110 /mn
- FR : 50 /mn
- SG : fébrile, asthénie, amaigrissement

A l'entrée, l'enfant présentait une toux productive avec une épistaxis de moyenne abondance et se plaignait d'une douleur au niveau du flanc gauche.

A l'examen clinique, les conjonctives étaient pâles et la langue saburrale sans notion de gingivorragie mais hypertrophie gingivale. La palpation retrouve un syndrome tumoral constitué de micro-adénopathies de 0,5cm de diamètre mobiles non inflammatoires au niveau cervical, axillaire et inguinal et surtout une hépatomégalie à 3 travers de doigt, ferme, lisse avec un bord mousse et une énorme splénomégalie classée stade V de Hackett.

D'autre part, on retrouve une douleur osseuse du membre inférieur droit et du thorax. A l'auscultation, les poumons présentent des râles bronchiques surtout à gauche. Les autres appareils ne révèlent aucune anomalie.

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Hémogramme

Les résultats obtenus ont montré :

Globules Rouges :	$2,50 \cdot 10^{12} / l$
Hémoglobine :	65g/l
Hématocrite :	0,20
VGM :	$80 \mu^3$
TGMH :	26,4 pg
CCMH :	325 g/l
Globules Blancs :	$500 \cdot 10^9 / l$

Formule leucocytaire

P neutrophiles :	$40 \cdot 10^9 / l$
P éosinophiles :	$3 \cdot 10^9 / l$
P basophiles :	$3 \cdot 10^9 / l$
Lymphocytes :	$1 \cdot 10^9 / l$
Monocytes :	$1 \cdot 10^9 / l$

Myélémie équilibrée

Plaquettes :	$232 \cdot 10^9 / l$
Réticulocytes :	$13 \cdot 10^9 / l$

Commentaires :

Anémie normocytaire normochrome sévère arégénérative, hyperleucocytose avec myélémie équilibrée. : myéloblastes 8%, promyélocytes 13%, myélocytes 21 %, métamyélocytes 13 %, érythroblastes 1 %.

Medullogramme

Dureté osseuse : normale

Richesse microscopique : très augmentée

Mégacaryocytes : présents

Lignée Granuleuse :	87%
Myéloblastes :	03
Promyélocytes :	07
Myélocytes neutrophiles :	20
Myélocytes éosinophiles :	04
Métamyélocytes neutrophiles :	16
Métamyélocytes éosinophiles :	02
Polynucléaires neutrophiles :	35
Polynucléaires éosinophiles :	01
Polynucléaires basophiles :	01
Lignée Erythroblastique :	10%
Proérythroblastes :	02
Erythroblastes basophiles :	02
Erythroblastes polychromatophiles :	04
Erythroblastes acidophiles :	02
Lymphocytes :	02
Plasmocytes :	00
Monocytes :	01
Blastes :	00

L'examen cytologique a conclu qu'il s'agit d'une moelle riche, avec hyperplasie granulocytaire sans blastose significative ni hiatus leucémique, le tout en faveur d'une LMC.

Vitesse de sédimentation

Forte élévation de la VSH 100 mm à la première heure

Hémostase

Temps de Quick : 13,5s/13s

Taux de prothrombine : 91 %

Temps de céphaline activée : 35,5s/33s

Ces résultats montrent une hémostase secondaire normale.

Etude cytogénétique (26 juin 2007) :

Elle a été réalisée sur produit d'aspiration médullaire et révéler le caryotype comportant la formule chromosomique suivante :

46 XY,t(9 ;22)(q34 ;q11)[30] /idem,t(3.19)(p21 ;p13)[5]

Elle a mis en évidence le chromosome Philadelphie confirmant le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique déjà suspecté au cours du medullogramme. On retrouve une translocation 9 ; 22 dans toutes les mitoses. Dans 5 mitoses s'associe une translocation 3 ; 19 considérée comme une évolution clonale donc une accélération de la maladie.

Autres examens (Mai 2007)

- Uricémie : 500 μ mol/l très élevée
- La C-reactive protein CRP : 47,8 mg /l élevée
- Test d'Emmel, la sérologie bilharzienne, recherche parasitaire par examen des selles : négatifs
- Recherche de *Plasmodium falciparum* à la Goutte épaisse : négative.

TRAITEMENT

- Le sujet a eu une transfusion sanguine pour corriger l'anémie sévère, et un bolus de solumédrol pendant 3jours,
- Hydroxyurée (HYDREA*) 1gélule 3 fois par jour (2 mois) puis a bénéficié d'un protocole de traitement basé sur l'imatinib mesylate (GLIVEC*) 300mg /j
- Allopurinol (ZYLORIC*) 1 comprimé par jour.

EVOLUTION

L'évolution a été favorable aussi bien sur le plan clinique avec :

- une disparition des signes généraux
- une disparition de la splénomégalie
- une bonne tolérance du traitement.

que sur le plan paraclinique, avec une normalisation du contrôle biologique après 3 mois de traitement :

Globules Rouges : $4,8 \cdot 10^{12} /l$

Hémoglobine : 12,1 g/l

Hématocrite : 0,38

VGM : $94 \mu^3$

TGMH : 30,9 pg

CCMH : 328 g/l

Globules Blancs : $6,9 \cdot 10^9 /l$

Formule leucocytaire

P neutrophiles : $3,6 \cdot 10^9 /l$

P éosinophiles : $2 \cdot 10^9 /l$

P basophiles : $3 \cdot 10^9 /l$

Lymphocytes : $4,7 \cdot 10^9 /l$

Monocytes : $1,2 \cdot 10^9 /l$

Plaquettes : $502 \cdot 10^9 /l$

Commentaire : Basocytose modérée

Par la suite, le patient a été perdu de vue.

CONCLUSION

Il s'agit d'un garçon de 13 ans avec antécédent de céphalée et d'épistaxis à répétition, de crise convulsive apyrétique et de prise de toxique. Il a été admis dans le service de Pédiatrie pour un syndrome tumoral avec splénomégalie évoluant depuis 18 mois et altération de l'état général. La présentation clinique et les examens

paracliniques permettent de retenir le diagnostic de Leucémie myéloïde chronique dans sa phase accélérée.

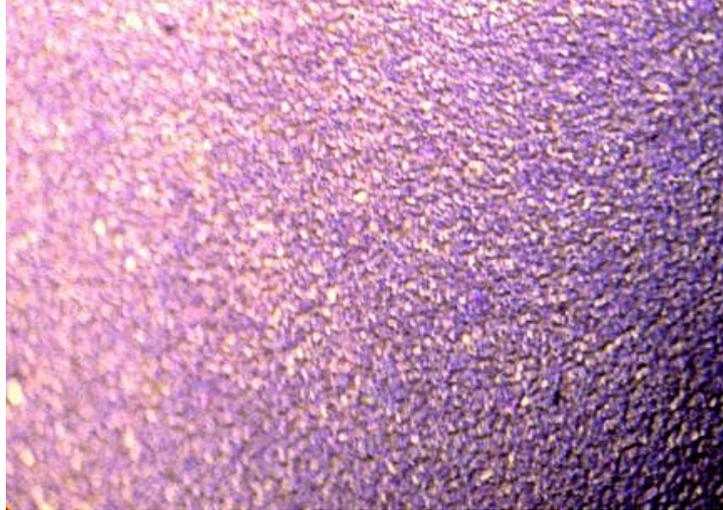


FIGURE 3 : Importante hyperleucocytose
Sang MGG X10 (UPFR Hématologie CHU -JRA)

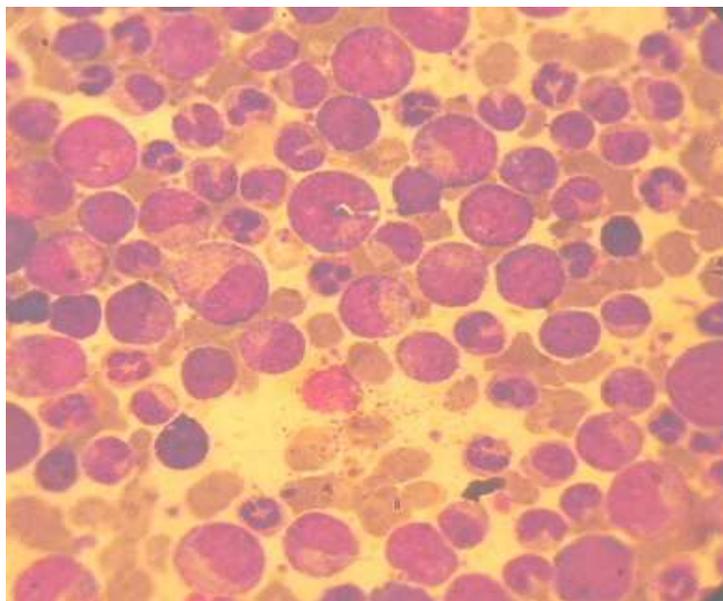


FIGURE 4 : Importante hyperleucocytose
Myélémie équilibrée (Sang MGG X 40)
UPFR Hématologie CHU -JRA

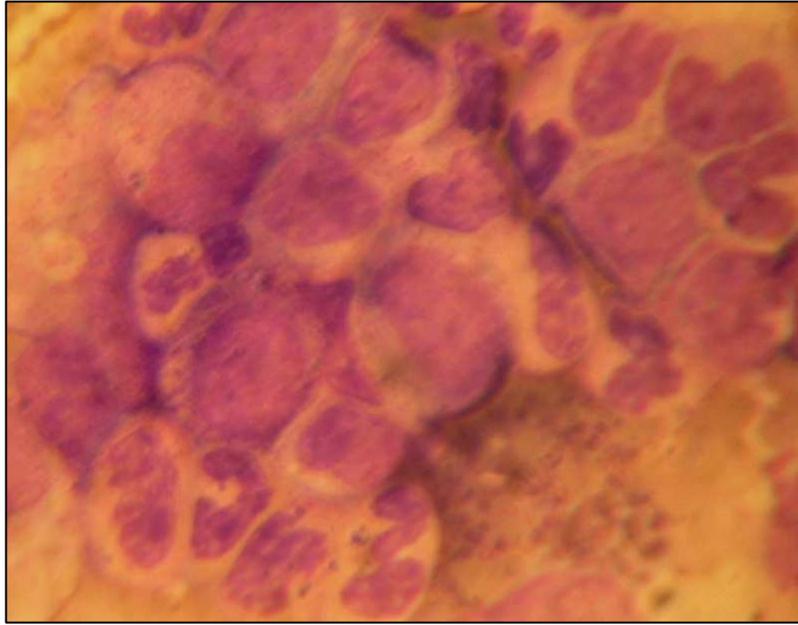


FIGURE 5 :Hyperplasie granulocytaire
Moelle MGG X 100
UPFR Hématologie CHU -JRA



FIGURE 6 : Différence entre du sang normal à droite et le sang de l'enfant à gauche
Sang prélevé sur EDTA après décantation
UPFR Hématologie CHU -JRA

TROISIEME PARTIE

I.COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

I.1.EPIDEMIOLOGIE

I.11.Fréquence générale :

La LMC est une maladie rare. En France on recense chez l'adulte approximativement 500 nouveaux cas par an (1 nouveau cas pour 100 000 habitants par an).

Chez l'enfant, peu de données sont disponibles aussi bien en Afrique que dans les pays développés mais elle reste une maladie très rare chez l'enfant. Selon Birden I , elle atteint en effet un enfant sur un million avant 10 ans alors qu'elle touche 30 individus par million après 60 ans(18). D'après nos connaissances, aucune étude épidémiologique n'a été réalisée pour évaluer l'incidence de la LMC chez l'enfant à Madagascar.

Une étude réalisée en 1994 faisait état de 2 cas de LMC de l'adulte (19); une autre, réalisée par RASOANANDRASANA en 2000 en rapportant un cas observé chez un jeune de 20 ans évoquait une incidence de 2,8 cas/an environ sur une étude de 10 ans au CHU-JRA Antananarivo (20).

Il faut toutefois signaler que la LMC est une hémopathie maligne relativement fréquente à Madagascar par rapport à ce qui se passe en Europe.

I .1.2.Fréquence selon l'âge :

.On peut constater que par rapport à celle de l'adulte, cette maladie est rare chez l'enfant et son âge de survenue se situe surtout entre 10 et 14 ans (21)(22).Une étude européenne a montré que l'âge médian au diagnostic est de 13 ans, et la grande majorité des cas pédiatriques sont diagnostiqués au-delà de l'âge de 5 ans ; mais certaines formes ont été observées chez le nourrisson avant l'âge de 3 mois (23)

Concernant notre cas, l'âge de diagnostic de 13 ans concorde aux données de la littérature.

I.1.3.Fréquence selon le sexe :

Concernant le sex-ratio, on peut affirmer qu'il y a prédominance masculine. Dans une étude effectuée au SALVADOR l'incidence de la LMC chez enfant est illustrée sur le tableau suivant (21):

Tableau 1 : Incidence de LMC Chez l'enfant moins de 12 ans

	sex	n	rate over the entire period	1996 to 2000			
				<1year	1-4 years	5-9 years	10-11 years
ALL	M	162	36.1*	4.9	49.6	36.3	20.1
	F	140	32.3*	15.1	47.3	23.0	29.7
	T	302	34.2*	9.9	48.4	29.7	24.8
AML	M	97	8.1*	0	9.4	9.2	7.2
	F	26	6.0*	7.6	9.1	3.4	4.4
	T	63	7.1*	3.7	9.2	6.3	5.8
CML	M	3	0.6*	0	0	1.1	1.4
	F	3	0.6*	0	0	1.1	1.5
	T	6	0.6*	0	0	1.1	1.5
UL	M	3	0.7*	2.4	1.2	0	0
	F	1	0.2*	2.5	0	0	0
	T	4	0.5*	2.5	0.6	0	0

I.2.ÉTIOLOGIES (1) (5) (16)

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant.

Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement *BCR-ABL* après irradiation de lignées cellulaires initialement *BCR-ABL* négatives.

L'enfant n'a présenté dans ce travail aucune notion d'irradiation antérieure connue aussi bien dans sa famille que dans sa région d'origine (ANJOZOROBE).

I.3. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique repose surtout sur un faisceau d'arguments cliniques et essentiellement biologiques

I.3.1-Diagnostic clinique

I.3.1.1. Circonstances de découverte

Actuellement et en France, 40 % des patients ont un diagnostic de LMC porté à la suite de la découverte fortuite d'une anomalie de l'hémogramme (10), celui-ci ayant été demandé de façon systématique par le généraliste ou fait à l'occasion d'un bilan de santé dans le cadre de la médecine du travail éventuellement chez un sujet exposé (radiations ionisantes, benzène) en milieu professionnel (sidérurgie.)(11).

L'hémogramme peut-être réalisé pour une autre raison dans le cadre d'une altération de l'état général (asthénie, fièvre, hypersudation amaigrissement, douleurs osseuses).

Enfin, il peut s'agir de la découverte fortuite d'une splénomégalie à l'occasion de signes d'appel (palpation abdominale lors des douleurs ou pesanteur de l'hypochondre gauche), soit à l'occasion d'une imagerie médicale demandée pour d'autres raisons (échographie ou scanner). Rarement, elle est révélée par des complications telles qu'une crise de goutte, un infarctus splénique, un priapisme (12).

Pour notre patient, la maladie a débuté insidieusement par une asthénie, un amaigrissement et surtout une fièvre modérée avec une splénomégalie. Devant ce tableau clinique un hémogramme a été demandé.

La prescription d'analyses biologiques n'est pas systématique dans notre pratique médicale quotidienne, vu le coût onéreux retardant ainsi le diagnostic.

I.3.1.2.Examen clinique

La splénomégalie est le signe clinique majeur .Souvent volumineuse (12), la rate a un bord antérieur restant crénelé ; elle est lisse, ferme et mobile avec la respiration, indolore, sauf en cas d'infarctus. Il n'y a pas de signes d'hypertension portale. La rate occupe souvent tout le quadrant abdominal supérieur gauche. Elle est rarement énorme, s'étendant exceptionnellement jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure droite et au petit bassin.

Pour notre observation, le signe clinique majeur orientant vers une leucémie myéloïde chronique est la splénomégalie volumineuse de bord antérieur crénelé, ferme, mobile avec la respiration, non douloureuse, classée au stade V de HACKETT : ce stade concorde bien avec celui de la littérature.

Dans la littérature, la rate n'est pas palpable au diagnostic dans 40 p. cent des cas (13).

Par ailleurs, les clichés simples, l'échotomographie, la tomodensitométrie, la scintigraphie peuvent montrer qu'une rate non palpée est en fait anormale, et permettent ainsi dans de rares cas atypiques d'évoquer le diagnostic de LMC.

L'association splénomégalie, hépatomégalie modérée et polyadénopathies (axillaires, inguinales et cervicales) retrouvée le jour de l'examen définit le syndrome tumoral et fait craindre la survenue d'une acutisation.

Selon R. Herbrecht (14) l'hépatomégalie est plus rare et modérée dans la LMC.

Dans la littérature, il est rare d'observer des adénopathies au début de l'affection (15). Elles sont alors plus souvent myélocytaires sur le plan cytologique et leur existence est considérée comme d'assez mauvais pronostic. Elles sont en revanche fréquentes au moment de la transformation aigue et sont le siège d'une prolifération blastique qui peut simuler un lymphome malin. Elles peuvent représenter des foyers blastiques isolés où ces blastes sont Ph+.

Selon JM Andrieu chez l'enfant, il peut y avoir des infiltrats cutanés, des adénopathies et des infections récidivantes (23).

Les douleurs osseuses se voient essentiellement au moment d'une transformation aigüe avérée. Des thromboses des artères osseuses sont responsables de nécroses, en particulier au niveau de la tête fémorale entraînant une douleur localisée.

Chez notre patient, il a été noté une douleur osseuse au niveau du membre inférieur droit au niveau fémur, cette localisation concorde avec celle décrite dans la littérature.

L'évolution spontanée favorable de cette douleur élimine les autres causes probables de douleurs osseuses localisées (infection, tumeur, métastases osseuses d'autres cancers).

Une pression exercée le long du sternum provoque, dans 50 à 75 p- cent des cas, une douleur souvent très localisée, exquise, en particulier à la hauteur du 5 espace intercostal (signe de CRAVER)(15).

Le signe de CRAVER était présent, rattaché à tort à une douleur occasionnée par la ponction médullaire, même après quelques jours de la réalisation de celui-ci.

La présence d'un syndrome hémorragique (épistaxis à répétition) renforce les soupçons d'une anomalie du premier temps de l'hémostase liée à la thrombopathie surtout dans les cas avec thrombocytose. La présence dans le plasma d'un taux élevé de glycosaminoglycanes sulfatés, provenant des basophiles, pourrait jouer aussi un rôle hémorragipare.

Pour notre patient, il a présenté des épistaxis a répétition, le taux des plaquettes était normal, les bilans d'hémostase (secondaire) étaient normaux, par contre, une notion d'épistaxis à répétition a été révélée à l'interrogatoire, ce qui oriente plutôt vers une cause probablement locorégionale, aucune exploration locale n'a été demandée car les saignements se sont le plus souvent arrêtés spontanément dans un très bref délai.

Tableau 2 : description clinique (14).

Symptômes	Incidence
<i>Signes généraux</i>	
Asthénie	83%
Amaigrissement	61%
Fièvre	11%
<i>Signes en rapport avec la splénomégalie</i>	
Splénomégalie (augmentation du volume de la rate)	95%
Hépatomégalie	48%
Apesanteur abdominale	38%
Douleurs abdominales (ballonnement)	33%

I.3.2. Diagnostic biologique

I.3.2.1. Hémogramme

L'hyperleucocytose est un signe constant dans la LMC, elle est franche supérieure à 50 G/L pouvant dépasser 150 G/L dans 80 % des cas (10), caractérisée par une augmentation du nombre des PNN dans 30 à 50 % des cas.

Notre patient avait une hyperleucocytose allant de 500 – 800 G/L, à fort risque de leucostase avec manifestations neurologiques multiples et de syndrome de lyse spontané qu'on n'a pas observé.

Par ailleurs, comme décrit par la littérature, le patient présente une éosinophilie à 2 G/L et une basophilie à 3 G/L (13).

La forte myélémie sans hiatus de maturation équilibrée correspondant à la présence dans le sang circulant de précurseurs myéloïdes est un élément essentiel du diagnostic biologique présente dans 90 % des cas (15).

L'association splénomégalie, hyperleucocytose et forte myélemie, observée chez notre patient permet de poser le diagnostic. Dans les pays en développement comme Madagascar, cette association constitue l'élément de certitude du diagnostic vu l'absence ou les rares cas ayant bénéficié d'un examen moléculaire (caryotype) plus poussé.

Les plaquettes sont augmentées dans 50% des cas (parfois dépassant 1000 G/L) causant un problème possible de diagnostic différentiel avec une Thrombocytémie Essentielle, mais il n'y a pas de Ph1 dans la TE(12). Notre patient avait un taux de plaquettes normal.

L'anémie normochrome normocytaire arégénérative qu'a présenté aussi notre patient, (6 g/dl d'hémoglobine) est inconstante, mais varie en relation inverse de la leucocytose chez 15% des patients. Elle est souvent d'origine centrale par insuffisance de production ou périphérique par hypersplénisme ou les deux.

I.3.2.2. Myélogramme

La pratique du myélogramme chez notre patient confirme les données fournies par l'hémogramme par la présence d'une hyperplasie myéloïde, avec une richesse de la lignée granulocytaire à 87% avec une diminution de la lignée érythroblastique à 10% mais sans élévation des mégacaryocytes. Il faut aussi préciser l'absence d'hiatus leucémique et le faible pourcentage de blastes affirmant le stade de la maladie: phase chronique ou myélocytaire.

Habituellement, le pourcentage de blastes, myéloblastes et promyélocytes est un peu plus élevé que dans une moelle normale, mais le plus fort contingent cellulaire est celui des myélocytes, d'où le nom de phase myélocytaire donné à ce stade de la maladie (13).

I.3.2.3. Biopsie ostéomédullaire

Elle montre aussi une grande hyperplasie du tissu myéloïde(9). Elle n'est pas indispensable au bilan mais confirme que c'est essentiellement la lignée granuleuse qui prolifère et que la maturation se fait jusqu'au stade de polynucléaire neutrophile (11). Vu l'absence de bénéfice particulière qu'elle peut apporter elle n'a pas été demandée pour notre patient.

I.3.2.4. Etude cytogénétique

La cytogénétique conventionnelle est indispensable au diagnostic, et reste la technique de référence pour mettre en évidence la t(9,22) et détecte des anomalies chromosomiques additionnelle présents dès le diagnostic de la maladie(11).

Elle peut être complétée par des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) à l'aide de sondes spécifiques des gènes *BCR* et *ABL*(12). La biologie moléculaire permet l'identification des différents transcrits de fusion : la technique actuellement la plus couramment utilisée repose sur l'amplification de l'ADN complémentaire (RT-PCR)(16).

La pratique de la cytogénétique conventionnelle n'est pas encore disponible à Madagascar. Pour notre patient, le prélèvement médullaire a été envoyé à l'extérieur grâce à un partenariat avec le laboratoire d'Hématologie du Professeur V. Praloran à Bordeaux en respectant la phase pré analytique d'usage.

Le compte rendu de cette étude cytogénétique révèle un caryotype comportant la formule chromosomique suivante :

46 XY,t(9 ;22)(q34 ;q11)[30] /idem,t(3.19)(p21 ;p13)[5]

Avec mise en évidence du chromosome Philadelphie confirmant le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique ; On retrouve une translocation 9 ; 22 dans toutes les mitoses et dans 5 mitoses s'associe une translocation t (3 ; 19).

Comme la décrit la littérature, la cytogénétique conventionnelle a permis de découvrir d'autres anomalies additionnelles comme la t (3 ; 19) (p21 ; p13) considérée comme une évolution clonale donc une accélération de la maladie.

La découverte de cette translocation additionnelle doit évoquer le passage à la phase d'accélération de la maladie et sa disparition doit être affirmée après traitement.

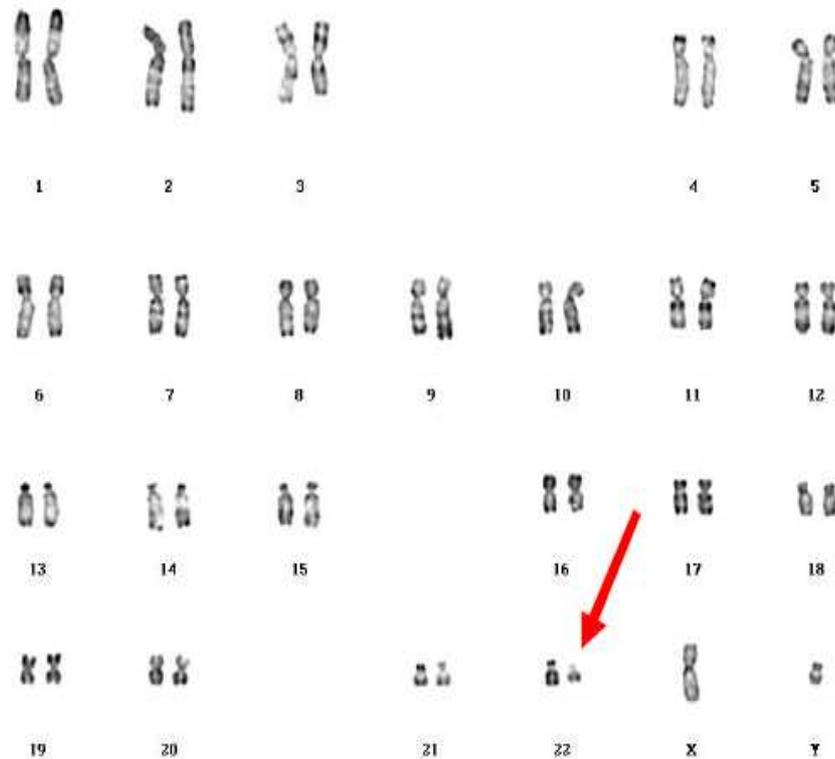


FIGURE 7: Caryotype médullaire montrant un chromosome 22 raccourcis correspondants au chromosome Philadelphie (14)

Il est à noter qu'environ 5 % des patients présentant un tableau identique de la LMC Ph+ n'ont pas de chromosome Ph. (11).

I.3.2.5. Autres examens

- Le dosage de l'uricémie doit être systématique car l'hyperuricémie est en rapport avec la prolifération granuleuse, est fréquente et peut être majorée par la lyse cellulaire induite par le traitement. Elle doit être traitée ou prévenue.
- Pour notre patient, l'uricémie était à 500 $\mu\text{mol/L}$ (5-10 N), traité par du ZYLORIC. L'enfant n'a pas présenté de complication à type de syndrome de lyse tumorale. Les contrôles successifs de ce taux montre une bonne élimination des toxiques, préservant ainsi la fonction rénale.

I.4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I.4.1. Selon les signes cliniques

- Devant une AEG avec perte de poids, une tuberculose pourrait être suspectée devant ce tableau, surtout compte tenu de l'incidence importante de cette maladie chez nous. Mais, l'absence de notion de contagé tuberculeux à l'interrogatoire, de notion de toux chronique supérieure à 4 semaines et les résultats des examens complémentaires ne nous permettent pas de retenir ce diagnostic.
- Le paludisme viscéral évolutif retenu au début par le médecin traitant devant la splénomégalie et le séjour continu en zone d'endémie palustre pourrait être évoqué. Mais l'absence de réponse thérapeutique et la négativité de la goutte épaisse éliminent cette hypothèse
- Les causes bilharziennes sont peu probables, il n'a pas d'antécédent notable de syndrome dysentérique et l'examen clinique montre l'absence de signes d'hypertension portale.

- Les parasitoses endémiques de type leishmaniose sont écartées d'emblée vu l'absence de cette maladie parasitaire à Madagascar
- L'épistaxis fait discuter une anomalie de l'hémostase, la reprise de l'interrogatoire a permis d'éliminer l'absence d'antécédents familiaux de problèmes hémorragiques. Il a été circoncis dans la petite enfance sans problème de coagulation. Le bilan d'hémostase secondaire est revenu normal.
- Devant les douleurs osseuses localisées à un membre, associées à un tableau d'AEG avec fièvre, le doute d'une infection osseuse se pose. Dès le début, ce diagnostic a été écarté vu l'intensité de la douleur et sa disparition rapide sans traitement symptomatique et spécifique. Le bilan infectieux d'orientation n'était pas en faveur (CRP), les examens spécifiques (scintigraphie osseuse) n'étaient pas demandés.

I.4.2.Selon les signes paracliniques

I.4.2.1.Lors de la phase aiguë

- Le problème se pose avec une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), mais les blastes dans ce cas aussi bien dans le sang circulant que dans la moelle seront présents à une quantité importante.

Par contre, une LAL à chromosome Ph (LAL Ph+) constitue le diagnostic différentiel possible d'une LMC en phase de transformation aiguë de phénotype lymphoïde. Si la présence d'une splénomégalie et d'une myélémie associée à une basophilie oriente plutôt vers un diagnostic de LMC acutisée, seul le caryotype réalisé lors de la rémission après chimiothérapie d'induction permettra de trancher, en montrant dans le cas d'une LMC acutisée la persistance du chromosome Ph dans toutes les métaphases analysées.

I.4.2.2.Lors de la phase chronique

Avant la mise en évidence de la translocation t (9; 22) par analyse cytogénétique (caryotype) ou la mise en évidence du transcrite de fusion Bcr-abl en biologie moléculaire, les diagnostics différentiels sont ceux d'une hyperleucocytose associée à une myélémie.

-Myélémies réactionnelles

Elles sont secondaires à une infection, souvent grave ou à une corticothérapie. Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants et le faible nombre de promyélocytes. De plus, on n'observe jamais de chromosome Philadelphie. Notre patient n'a ni syndrome infectieux sévère, n'a reçu aucune corticothérapie antérieure, il avait un CRP à 48 mg/L, pas très élevé pour évoquer un problème infectieux.

-Autres syndromes myéloprolifératifs (15) :

Les syndromes myéloprolifératifs sont très rares chez l'enfant :

- La Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive Elle se développe plus couramment chez des sujets âgés et se caractérise par une hyperleucocytose avec myélémie et surtout une érythroblastose sanguine aboutissant à l'érythromyélemie très caractéristique. Le chromosome Philadelphie n'est jamais retrouvé à l'analyse cytogénétique.
- La Thrombocytémie essentielle est exceptionnelle dans l'enfance, sa prévalence serait 0.09 cas par million d'enfant de 0 à 14 ans. Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée.

- Dans la maladie de Vaquez (polyglobulie primitive), les manifestations fonctionnelles sont liées au syndrome d'hyperviscosité sanguine. Les taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont élevés. La mesure isotopique du volume globulaire permet d'affirmer la polyglobulie vraie et il n'existe pas de chromosome Philadelphie.

I.5.TRAITEMENT

I.5.1. Selon les moyens (24)

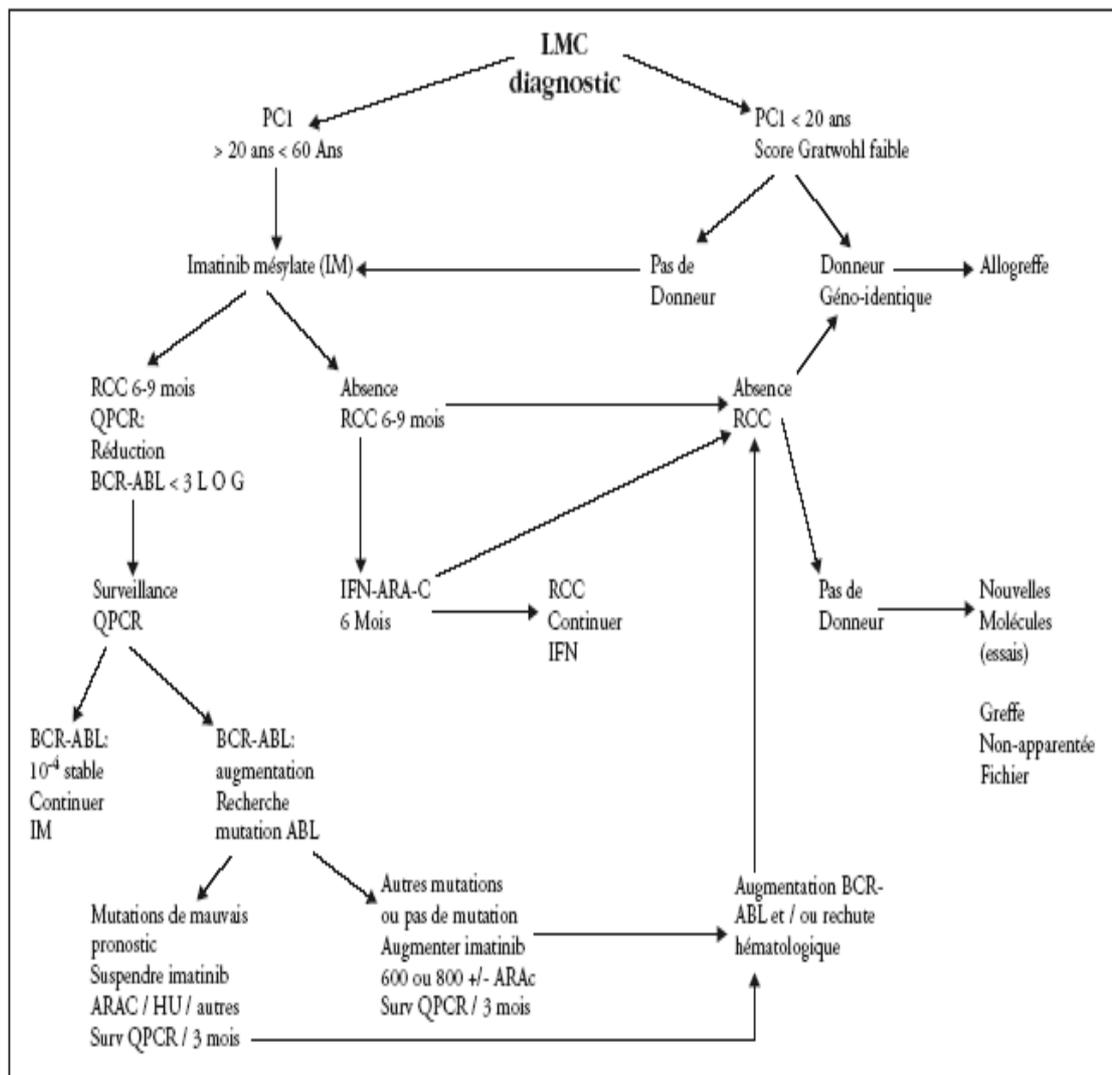


FIGURE 8 : Schéma d'arbre décisionnel pour la prise en charge d'une LMC en 2005(25)

I.5.2.Selon l'indication :

- Dans une étude récente européenne,(23) 26 enfants (de 13 ans en moyenne), atteints de L.M.C., ont été traités par imatinib. 13 enfants étaient réfractaires ou intolérants à l'interféron (un autre traitement de la L.M.C.) et 13 avaient rechuté après une greffe de moelle. Après traitement par imatinib, le taux de rémission complète a été de 80 % quand les enfants étaient dans la première phase de la maladie. La survie globale à un an de ces enfants a été de 95 %(25). Ce produit a par ailleurs été bien toléré
- L'imatinib semble donc efficace et bien toléré à court terme dans la L.M.C(26). de l'enfant après échec de l'interféron ou de la greffe de moelle. D'autres études devront déterminer si cette molécule est plus efficace que les autres thérapeutiques disponibles et peut être prescrit chez l'enfant, à l'instar de l'adulte, comme traitement de première intention de la L.M.C(27)(28).

- Pour notre cas l'enfant a d'abord été traité par HYDREA à raison de 1gélule 3 fois par jour pendant 2 mois afin de faire baisser le nombre de leucocytes .Ensuite le traitement a été relayé par imatinib à la dose de 300mg/j qui est une dose d'entretien jusqu'à sa perte de vue. Le relais par l'IMATINIB a été opté, vu les bons résultats observés et la bonne tolérance de ce dernier dans les différentes études réalisées, d'autant plus que la confirmation cytogénétique pose son indication.

- Comme tout médicament, des effets indésirables ont été rapporté (29): Il a été remarqué des nausées (55 % des cas), des vomissements (41 %), des œdèmes (41 %), des myalgies (20 %), des diarrhées (17 %) et des éruptions cutanées (17 %).

Pour notre patient aucun de ces signes n'a été remarqué, le traitement à raison de 300 mg a été bien toléré.

I.5.3.Selon les réponses thérapeutiques

❖ Critères de Réponse au traitement (30) (31)

On définit plusieurs niveaux de réponse au traitement : réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire.

I.5.3.1.Réponse Hématologique (26)

Une réponse hématologique complète est définie sur les critères suivants :

- absence de splénomégalie
- leucocytes $< 10.10^9/l$
- formule normale, absence de myélémie
- plaquettes normales

Ce qui a été le cas de notre patient étant donné qu'à 3 mois de traitement on n'a plus noté la splénomégalie, le taux des leucocytes est redescendu à $6,9. 10^9/l$ sans qu'il y ait myélémie et que le taux des plaquettes est resté normal.

I.5.3.2.Réponse Cytogénétique

Elle est classée selon le pourcentage de métaphases Ph+ en minime : 66-95% mitoses Ph+.

- mineure : 36-65% mitoses Ph+
- majeure (RCM) : 1- 35% de mitoses Ph+
- complète (RCC) : 0% mitoses Ph+

I.5.3.3.Réponse Moléculaire

Elle est basée sur la détection ou non de la maladie résiduelle (ARN messenger hybride bcr-abl) par la biologie moléculaire (RT-PCR qualitative) et sa quantification RT-PCR quantitative). Elle a une importance majeure pour le suivi des patients en rémission cytogénétique complète après traitement.

Pour notre cas, ces réponses cytogénétique et moléculaire ne peuvent être connue du fait de la perte de vue après trois mois de traitement.

I.6. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Plusieurs scores permettent de prédire le pronostic des LMC de l'enfant :

- *Le score de Sokal (32)* est calculé au diagnostic avant tout traitement. Il s'agit d'un modèle mathématique prenant en compte l'âge, le nombre de plaquettes, la taille de la rate et le pourcentage de blastes.

Age en Année

Taille de la rate en cm sous le rebord costal

Sexe 1 pour le sexe masculin

2 pour le sexe féminin

Taux de blastes en pourcentage

Taux de plaquettes en millier par microlitre

Taux de l'Hématocrite en pourcentage

$$\text{Indice (33)} \left[\begin{array}{l} 0,00255(\text{rate}-8,14) \\ +0,0324(\text{blastes}-2,22) \\ +0,1025 \left[\frac{[\text{plaquettes}]^2-0,563}{700} \right] \\ -0,0173(\text{hématocrite})-34,2 \\ -0,2682(\text{sexe}-1,40) \end{array} \right]$$

Trois groupes de patients ont ainsi été définis (25) (34) :

- un groupe à faible risque ($< 0,8$), ayant une survie médiane de 60 mois,
- un groupe à risque intermédiaire (0,8 à 1,2), ayant une survie médiane de 44 mois,
- et un groupe à risque élevé ($> 1,2$), ayant une survie médiane de 32 mois.

Notre patient fait partie des malades à risque faible compte tenu de la taille de la rate qui est énorme stade V de HACKETT, du fait qu'il est de sexe masculin, qu'il a un taux d'hématocrite assez bas donnant un indice faible. Mais sur le plan génétique, on a retrouvé une association de 5 mitoses et d'une translocation 3 ; 19 considérée comme une évolution clonale donc une accélération de la maladie.

II.SUGGESTIONS

La leucémie myéloïde chronique est une affection rare chez l'enfant.

Par contre, c'est une affection qui est souvent de découverte fortuite à la suite d'un hémogramme fait de façon systématique lors d'un bilan de santé ou devant une altération de l'état général.

Cependant, la découverte d'une splénomégalie fait souvent errer le diagnostic dans un pays à forte endémicité palustre comme Madagascar du fait que la hantise des médecins est souvent le paludisme.

C'est justement l'objectif de notre travail de faire connaître la leucémie myéloïde chronique : les signes révélateurs, les démarches diagnostiques et la prise en charge qui s'impose.

Bien que la splénomégalie soit la plupart du temps d'origine infectieuse (bilharziennes, paludisme...) aussi bien chez l'adulte qu'en pédiatrie, les causes hématologique et ou tumorale ne sont pas négligeables.

Aussi, les médecins devront-ils penser à prescrire un hémogramme sanguin pour ne pas omettre le diagnostic de LMC devant la persistance des symptômes (AEG, splénomégalie) et devant l'absence de réponse au traitement initial.

Nous suggérons :

- d'améliorer le système de santé dans chaque district en leur faisant équiper des plateaux pour analyses biologiques standards,
- d'équiper nos laboratoires de techniques de pointe mais aussi de promouvoir les coopérations entre laboratoires locaux et étrangers,
- de former les médecins et promouvoir les enseignements postuniversitaires afin de remettre à jour les connaissances des personnels de santé,

- d'inciter la population cible (parents et enfants) à créer une association des malades atteints de la LMC pour se partager les expériences mais surtout pour mieux faire face à la maladie,

- de mener des travaux de recherche sur l'épidémiologie de la LMC chez l'enfant à Madagascar,

- d'évaluer le coût de la prise en charge de cette pathologie pour sensibiliser l'état ou les personnes de bonne volonté si une subvention peut être envisagée pour instaurer la gratuité des anticancéreux.

CONCLUSION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie hématopoïétique due à une prolifération clonale de cellules pluripotentes conduisant à une expansion cellulaire principalement myéloïde.

Son incidence est estimée à 1,5 cas /100 000 habitants par an. Bien que rare chez l'enfant, notre étude montre qu'elle existe bel et bien et il faut y penser devant une persistance de la splénomégalie et apparition de l'altération de l'état général malgré un traitement bien conduit.

Dans cette étude, nous rapportons un cas de LMC rencontré au service de Pédiatrie de l'Hôpital Joseph Raseta de Befelatanana. Il s'agit d'une leucémie myéloïde chronique diagnostiquée assez tardivement car évoluant depuis 2 ans. La circonstance de découverte a été à la suite d'un hémogramme demandé devant une altération de l'état général et de l'apparition d'une pesanteur abdominale et d'une splénomégalie.

Cet examen a révélé une hyperleucocytose et une myélémie équilibrée. Le myélogramme a montré une hyperplasie myéloïde, avec une richesse de la lignée granulocytaire à 87% avec une diminution de la lignée érythroblastique à 10% mais sans élévation des mégacaryocytes.

L'étude cytogénétique demandée plus tard a permis de poser le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique qui, dans le notre, est à Philadelphie positif t (9 ; 22) (q34 ; q11) comme dans 95% des patients. Comme la décrit la littérature, la cytogénétique conventionnelle a permis de découvrir d'autres anomalies additionnelles comme la t (3 ; 19) (p21 ; p13) considérée comme une évolution clonale qui pourrait évoquer une accélération de la maladie.

Le patient a alors été mis sous agent ALKYLANT pendant 2 mois puis sous inhibiteur de la tyrosine kinase, l'évolution au bout de ces 5 mois de traitement a été favorable avec une rémission clinique et biologique. Ce qui affirme que l'Imatinib est le traitement idéal pour une meilleure réponse thérapeutique. Mais notre patient a été perdu de vue par la suite.

Au terme de notre étude, nous avons proposé les suggestions suivantes :

-d'améliorer le système de santé dans chaque district et de mettre à proximité de la population les services de biologie pour les examens paracliniques de premières intentions,

-de continuer et de promouvoir les enseignements post-universitaires afin de remettre à jour les connaissances des personnels de santé,

-d'évaluer le coût de la prise en charge de cette pathologie pour sensibiliser l'état ou les personnes de bonne volonté si une subvention peut être envisagée.

ANNEXE

Score pronostic :

Scores	Sokal	Hasford	Gratwohl
Paramètres	Age Taille de la rate* % blastes (sang) Nombre de plaquettes Hématocrite Sexe	Age Taille de la rate % blastes (sang) % éosinophiles % éosinophiles Nombre de plaquettes	Stade (PPC, ACC, PB) Age Sexe du donneur Donneur géno-identique ou non apparenté Intervalle diagnostic-greffe (< ou > 1 an)
Catégories à risque	< 0,8 faible 0,8 -1,2 intermédiaire > 1,2 élevé	< 780 faible > 780 < 1480 Intermédiaire > 1480 élevé	Scores de 0 à 7 Corrélation avec : mortalité liée à la greffe, survie post-greffe et rechute post-greffe

PPC : première phase chronique ; ACC : phase accélérée ; PB : phase blastique.

* cm sous le rebord costal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*, 2005; 2: 187-205
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 1960; 132: 1497
3. Dreyfus B. *Hématologie. Médecine-sciences*, Flammarion, 1994 : 8-124.
4. Bouscary D, Chrétien S, Lacombe C. Actualités pédiatriques en hématopoïèse. *Médecine Thérapeutique, Pédiatrie*, 2000 ; 3 : 56-62
5. Ferrant A. Sang et hématopoïèse *Hématologie. Université Catholique de Louvain*, 2000 ; I : 5-23
6. Praloran V .*Hématopoïèse. Cours Hématologie*, 2007 ; 2 : 1-45
7. Choquet S. *Hématologie*, Ellipse, 2000 : 5-20
8. Lessard M, Mauvieux L. *Maladies du Sang et Transfusion. Université Louis Pasteur*, 2005 ; Module 17 : 6-14
9. Etienne G, Mahon FX. De la physiopathologie au développement de nouvelles thérapeutiques : l'exemple de la leucémie myéloïde chronique .*Bulletin du Cancer*, 2001 ; 88 ; 7 : 651-658.
10. Laurence L, Guilhot F. Leucémie myéloïde chronique .*Revue du Praticien*, 1999 ; 49 : 339-343

11. Pignon J M. Leucémie myéloïde chronique : données récentes. Revue française des laboratoires, 1997 ; 206 : 1-20
12. Guilhot F. Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant le réarrangement. BCR-ABL. Hématologie 1995, 2 : 133-144
13. Zandecki M. Leucémie myéloïde chronique. Hématologie biologique, 2007 : 1-10
14. Hebrecht R. Leucémie myéloïde chronique. Maladies du Sang et Transfusion. Université Louis Pasteur ,2005; Module 17 : 416-419
15. Tanzer J, Guillot F. Les Syndrome myéloprolifératif .Hématologie, 1992 :619-642
16. Roussel M, Mitre H, Leymarie P. Jonction BCR –ABL e19a2 : Leucémie myéloïde chronique ou non .Hématologie ,1998 ; 5 : 301.
17. Sawyers CL. Chronic myeloid leukaemia. N Engl J Med ,1999 ; 340 : 1330-1340.
- 18 .Birden I. Leucémie myéloïde chronique de l'enfant : l'imatinib est efficace comme chez l'adulte. <http://www.groupama.com>,2006
19. Rasoananadrasana Iholinirina Voniharizo.Prise en Charge optimale d'un cas de Leucémie myéloïde chronique.Thèse Méd Antananarivo ,2000 ; n° 5530
20. Rabarijaona Herizo .La Leucémie myéloïde chronique à propos de 2 cas en Réanimation Chirurgicale I. Thèse Méd Antananarivo ,1994 ; n°3885

21. Aranguré J M, Bonilla M. Incidence of leukaemia's in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000. *Cancer*, 2005 ; 5 ; 33:1-9
22. Michor F, Iwasa Y, Nowak A. The age incidence of chronic myeloid leukaemia can be explained by a one-mutation model. www.pnas.org, 2006
23. Andrieu M & Colonna P. Leucémie myéloïde chronique: évaluation, traitement et surveillance, Ed. ESTEM, 1997.
24. Nabera CB, Barin C. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique . Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Pathologie Biologie*, 2004 ; 52 : 238–240
25. Turhan AG. Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques. *Bull Cancer*, 2005 ; 92 ; 1 : 75-82
26. Rea D . Traitement de la Leucémie myéloïde chronique en 2006. *Hématologie*, 2006 ; 12 : 4-10
27. Labussière H, Hayette S, Tigaud I. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Bull Cancer*, 2007 ; 94 ; 10 : 863-869
28. Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique et inhibiteurs de tyrosine kinase. *Rev Méd Interne*, 2001 ; 22 : 894-899
29. Mahon FX. Traitement de la leucémie myéloïde chronique par le STI 571: résultats préliminaires. *Hématologie*, 2001 ; 7 ; 5 : 328-336
30. O'Brien SG et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003; 348: 994-1004

31. Sawyers C et al. Phase II study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI 571 in patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia in myeloid Blast Crisis. *Blood*, 2000; 96
32. Taipaz M et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukaemia : results of phase II study. *Blood*, 2002;99: 1928-1937.
33. Sawyers CL, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis : results of a phase II study. *Blood*, 2002; 99: 30-39.
34. Sokal JE, Gomez GA, Baccarani M. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukaemia. *Blood*, 1988; 72:294–298

VELIRANO

«Eo anatrehan'i ZANAHARY, eto anoloan'ireo Mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho , fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.

Ho tsaboiko mamaim-poana ireo ory, ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azoko.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho, dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko, ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana ny zavatra mamofady na hanamoràna famitàn-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana sy ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza. Tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo Mpampianatra ahy aho, ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry henatra sy horabirabin'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany.”

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : Professeur RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur RAJAONARIVELO Paul

Name and first name: NOMENJANAHARY Rova Norotahiana

Title of the thesis : Chronic myelogenous leukaemia in children in connection
with one case and literature review

Classification : Pediatric

Number of figures :08

Number of tables :02

Number of pages : 52

Bibliography References: 34

SUMMARY

Chronic myelogenous leukaemia (CML) is a rare myeloproliferative disorder in Madagascar and in the world (5 to15% of all cases of leukaemia). It is characterised by a small chromosome 22 called the Philadelphia chromosome. This chromosome results from the reciprocal chromosome translocation t (9; 22).

We report one observation of children hospitalized in the pediatric service of the Hospital Joseph Raseta of Befelatanana.

Our patient presents chronic myelogenous leukaemia which is confirmed by cytogenetic analysis and well suppressed by Hydroxyurea and Imatinib mesylate, the first Tyrosine kinase inhibitor.

A program of awarning is useful to improve the management of chronic myelogenous leukaemia.

Keywords: Chronic myelogenous leukaemia- Philadelphia chromosome- Children- cytogenetic -Tyrosine kinase inhibitor.

Director of thesis: Professor RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

Assisted by: Doctor RAKOTOMAHEFA Mbola

Address: Lot IVC 37 Ambatomitsangana Antananarivo 101

Nom et prénoms : NOMENJANAHARY Rova Norotahiana

Titre de la thèse : Leucémie myéloïde chronique chez l'enfant à propos d'un cas et
revue de la littérature

Rubrique : Pédiatrie

Nombre de figures : 08

Nombre de tableaux : 02

Nombre de pages : 52

Références bibliographiques : 34

RESUME

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare à Madagascar et dans le monde représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte. Elle est le résultat d'un échange de matériel chromosomique : la translocation t (9;22), qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph).

Nous rapportons le cas d'une LMC chez un enfant hospitalisé en service de Pédiatrie de l'hôpital Joseph Raseta de Befelatanana.

Notre patient présente une leucémie myéloïde chronique confirmée par analyse cytogénétique et qui est bien jugulée par l'Hydréa et l'Imatinib : premier inhibiteur de tyrosine kinase.

Des programmes d'information s'avèrent indispensable pour mieux prendre en charge la leucémie myéloïde chronique.

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique- chromosome Philadelphie- enfant- cytogénétique- Inhibiteur de tyrosine kinase.

Directeur de thèse : Professeur RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

Rapporteur de thèse : Docteur RAKOTOMAHEFA Mbola

Adresse : Lot IVC 37 Ambatomitsangana Antananarivo 101