

L'HEPATOMEGALIE EST-ELLE UN FACTEUR PRONOSTIC DE LA LMC DU NOIR AFRICAIN ?

NANHO D.C.¹, N'DIAYE FS⁶, TOLO A², KOUAMENAN GS³, SEKONGO YM³, AYEMOU R³, MEITE D³, KOUHEHION P³, KOUAKOU B¹, KOFFI KG⁴, SANOGO I⁵, SANGARE AMADOU⁵

1. Assistant Chef de Clinique ; 2. Maître-Assistante ; 3. Médecin Hématologue ; 4. Maître de Conférence agrégé ; 5. Professeur titulaire hématologie, CHU Yopougon (Abidjan, Côte d'Ivoire)

Correspondant: Docteur NANHO Danho Clotaire, service d'Hématologie clinique CHU Yopougon 21 BP 632 Abidjan (COTE D'IVOIRE) E-mail: clotairedanho@yahoo.fr

RESUME

Objectif : À l'instar des paramètres pronostiques du score de Sokal, l'hépatomégalie dans la leucémie myéloïde chronique est-elle un facteur pronostic ?

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 74 patients atteints de Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sur une période de 5 ans suivis dans le service d'hématologie. A l'aide des dossiers médicaux des patients inclus dans notre étude, nous avons recueilli les données épidémiologiques, cliniques et biologiques et thérapeutiques. Nous avons analysé l'influence de l'hépatomégalie sur la réponse thérapeutique, et la survie globale des patients. Le calcul de la survie s'est fait selon la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte du facteur pronostic l'hépatomégalie

Résultats : La splénomégalie est quasi-constante en phase chronique de la maladie souvent associée à une hépatomégalie dans 20,27%. L'hyperleucocytose de plus de 300.000 globules blancs est corrélée à la présence d'une hépatomégalie ($p=0.0005$) avec des risques d'hypertension portale. Les patients porteurs d'une hépatomégalie ont 20% de rémission complète hématologique ($P = 0,002$), un fort taux de décès (73,33%) ($P = 0,0001$) et une survie globale est en moyenne de 17 mois ($P = 0,0001$).

Conclusion : L'hépatomégalie peut être considérée comme un facteur péjoratif chez les patients porteurs d'une leucémie myéloïde chronique en phase chronique du noir africain.

Mots-clés : Hépatomégalie, Facteur pronostic péjoratif

SUMMARY

It acts of a retrospective study relating to 74 patients reached of chronic Leukaemia myéloïde (LMC) over one 5 years period followed in the clinical service of hematology of the University Hospital of Yopougon (Abidjan, Ivory Coast). The splénomégalie is quasi-constant in chronic phase of the disease often associated hepatomegaly in 20,27% of the cases which constitutes a pejorative factor of the LMC. Indeed, the hyperleucocytosis of more than 300.000 white globules is correlated with the presence of hepatomegaly ($p=0.0005$) with risks of portale hypertension. 80% of the patients carrying the LMC with a clinical hepatomegaly in chronic phase of the disease have against an incomplete hematologic remission 20% of complete remission ($P = 0,002$) among patients without hepatomegaly. The strong rate of death (73,33%) recorded occurred among patients carrying a hepatomegaly against 15,25% of death without hepatomegaly ($P = 0,0001$). The overall rates Total survival is on average 17 months against 20 months 28 days in the event of absence of the hepatomegaly ($P = 0,0001$).

Key words: Hepatomegaly, Factor pejorative forecast

INTRODUCTION

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale d'origine médullaire de cellules granuleuses à différent stade de maturation. Les cellules sont porteuses d'une anomalie clonale (chromosome Philadelphie ph1) se traduisant par une translocation réciproque t (9 ; 22) mettant en contact un site oncogène ABL et le gène BCR. Cette anomalie induit la production d'une protéine chimère bcr-abl ayant une activité tyrosine kinase responsable en partie de la prolifération et de l'inhibition de l'apoptose cellulaire [1]. Le score de SOKAL [2] qui analyse les paramètres tels que l'âge, la rate, le nombre de plaquettes, le taux de blastes a une valeur pronostic certaine et permet d'évaluer la survie globale des patients porteurs de la LMC en phase chronique. De nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique depuis l'utilisation du Busulfan, l'Hydroxyurée, l'interféron alpha recombinant, la greffe de moelle allogénique et récemment l'utilisation de l'Imatinib (Glivec) qui améliorent considérablement la réponse complète majeure.

En Côte d'Ivoire, la LMC représente la 2^{ème} cause de leucémie après les leucémies aiguës [3] et son tableau clinique est souvent associé à une hépatomégalie. A l'instar des paramètres pronostiques de Sokal, l'hépatomégalie constituerait-elle un facteur pronostic de la LMC du noir africain ?

I. PATIENTS ET METHODE

I.1. Type et population de l'étude : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 74 patients atteints de la LMC sur une période de 5 ans (Mai 2000 à Juin 2005) diagnostiqués et suivis dans le service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Yopougon à Abidjan (COTE D'IVOIRE).

I-2 Méthode d'étude : A l'aide des dossiers médicaux des patients inclus dans notre étude, nous avons recueilli les données épidémiologiques (l'âge, le sexe et le niveau socio-économique), cliniques (amaigrissement, splénomégalie, adénopathie et l'hépatomégalie) et biologique (hémogramme et myélogramme). Le diagnostic de la LMC a été orienté par l'hémogramme avec une hyperleucocytose à prédominances granuleuses et une myélémie importante et polymorphe. Le

myélogramme quand a lui à affirmé le syndrome myéloprolifératif en montrant une richesse extrême de la moelle avec une hyperplasie de la lignée granuleuse. La cytogénétique et la biologie moléculaire n'ont pu être réalisées par manque de structures spécialisées. Au plan thérapeutique, plusieurs protocoles thérapeutiques ont été utilisés :Hydroxy-uree (Hydréa*) en monothérapie, ou associé à la Cytosine arabinoside (Aracytine*), ou à Interféron alpha 2a (Roferon*) ou alors Hydroxy-uree + Cytosine arabinoside + Interféron alpha 2a. Nous nous sommes intéressés seulement à la Réponse Hématologique Complète (RHC) qui est la normalisation de la numération formule sanguine et la disparition totale du syndrome tumorale. La réponse complète majeure et cytogénétique n'ont pu être évaluées.

I-3. Critères d'analyse de la survie : Nous avons analysé l'influence de l'hépatomégalie sur la réponse thérapeutique, et la survie globale des patients. Sont considérés comme vivants, les patients dont nous avons eu des nouvelles à la date de pointe mentionnées en jour mois année (jj-mm-aaaa). Malades considérés comme décédés sont des patients dont nous avons la connaissance du décès, directement ou indirectement par une tierce personne. Malades considérés comme perdus de vue sont des patients dont nous ignorons le devenir.

I-4. Méthode de validation des résultats : Nous avons eu recours au logiciel STATA et Epi Info 6.0 pour réaliser les tests statistiques. Le test de Khi2 a été utilisé pour l'analyse des résultats. Le test de significativité est de 0,05. Le calcul de la survie s'est fait selon la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte du facteur pronostique l'hépatomégalie. La comparaison des courbes de survie a été faite par le test de « log-rank ».

II. RESULTATS

Tableau I. Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques	Effectifs (Pourcentage)
Tranches d'âge	
0 - 15	1 (1,35)
16 - 30	17 (22,97)
31 - 45	34 (45,95)
> 45	22 (39,73)
Sexe	
Masculin	43 (58,11)
Féminin	31 (41,89)
Taille de la rate (Selon Hackett)	
Type I	6 (6,45)
Type II	18 (25,81)
Type III	20 (27,22)
Type IV	19 (25,81)
Type V	11 (14,52)
Traitements	
HU	39 (52,7)
HU + AraC	17 (22,97)
HU + IFN	8 (10,81)
HU + AraC + IFN	10 (13,51)

Tableau I : Corrélation leucocytose initiale et hépatomégalie

Leucocytose	Hépatomégalie		Total
	Présence	Absence	
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
< 300.000	3 (20)	49 (83)	44 (60)
≥ 300.000	12 (80)	10 (17)	30 (40)
Total	15 (100)	59 (100)	74 (100)

Le test est significatif (P < 0,0005)

Tableau II: Influence de l'Hépatomégalie sur la réponse thérapeutique

Réponse thérapeutique	Hépatomégalie		Total
	Présence	Absence	
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
RHC (+)	3 (20)	20 (33,90)	23 (31,08)
RHC (-)	12 (80)	39 (66,10)	51 (51,92)
Total	15 (100)	59 (100)	74 (100)

Le test est significatif : p = 0,0002

Tableau III:Influence de l'Hépatomégalie sur le devenir des patients

Devenir	Hépatomégalie		Total
	Présence	Absence	
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Vivants	4 (26,67)	50 (84,75)	44 (72,97)
Décédé	11 (73,33)	9 (15,25)	30 (27,03)
Total	15 (100)	59 (100)	74 (100)

Le test est significatif : p = 0,0001

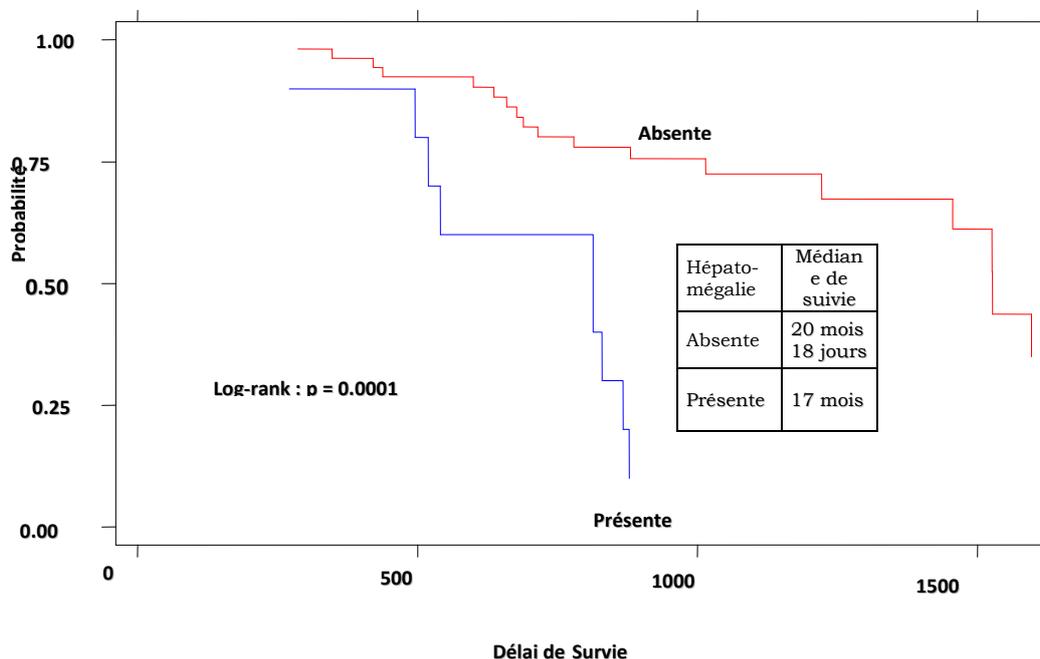


Figure 1 : Courbe de survie en fonction de l'existence ou non d'une hépatomégalie

III. DISCUSSION :

III-1 Prévalence de l'hépatomégalie : L'âge moyen de notre population d'étude est de 37 ans avec des extrêmes de 12 à 75 ans. La tranche d'âge la plus atteinte de la LMC se situe entre 31 et 45 ans (45,95%) faisant de la LMC une affection de l'adulte jeune. Sur les 74 patients porteurs de LMC en phase chronique, 15 patients ont, en plus de la splénomégalie, une hépatomégalie de l'ordre de 20,27%. En

effet LINHARD [4] dans une étude réalisée au Sénégal rapportent une prévalence de l'hépatomégalie de 18%. Quand à MAIGRE [5], et TEILLET [6], ils rapportent respectivement une prévalence de 50% et 30% des cas.

La splénomégalie est quasi-constante (100%) chez nos patients en phase chronique de la LMC faisant de ce signe clinique, le maître symptôme de la maladie. Cette splénomégalie est de taille variable, type II, III ou type IV selon la classification de HACKETT avec une légère prédominance du type III (27,42%) [5 ; 7]. TEA [8] précise que 65,5% des splénomégalies sont de types IV et V dans la mesure où les patients consultent très tardivement contrairement aux études occidentales où les formes asymptomatiques

avoisinent les 40%[9]. La diversité des résultats dans les différentes séries aussi bien africaines qu'europpéennes témoigne selon GUILHOT [4] du caractère variable de la taille de la rate. L'étude analytique de nos résultats montre que la présence de l'hépatomégalie dans la LMC en phase myélocytaire est fortement corrélée à la taille de la rate (P = 0,009) [2 ; 4 ; 6]. Aussi, la LMC étant une maladie proliférative clonale médullaire à prédominances granuleuses va se traduire biologiquement par une hyperleucocytose modérée ou importante de l'ordre de 100.000 Globules blancs/mm³ voire plus [4 ; 8 ; 10]. Ainsi la forte leucocytose de plus de 300.000/mm³ est corrélée à l'existence de l'hépatomégalie (p=0.0005) avec souvent des signes d'hypertension portale.

La RHC est obtenue dans 31.08% des patients en phase chronique. Cette baisse du taux de RHC obtenu dans notre étude pourrait s'expliquer par le retard diagnostique et mais surtout par les difficultés d'accès aux thérapeutiques modernes à savoir : les inhibiteurs de la synthèse de l'ADN (Hydroxyurée), l'interféron alpha recombinant, l'inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase de la protéine bcl-abl (Imatinib ou Glivec), et allogreffe de moelle osseuse. L'utilisation de

l'Interféron alpha recombinant permet une RHC de 70 à 80% contre 95 à 100% avec l'Imatinib [11 ; 12]. Le traitement idéal de la LMC en phase chronique est l'utilisation de l'Imatinib à la dose de 600 à 800mg par jour avec une rémission cytogénétique majeur avoisinant 76%. C'est un traitement prometteur mais malheureusement on ne connaît pas son efficacité à long terme. Toutefois des résistances peuvent apparaître soit par hyper expression du gène MDR (Multi-drug-resistance), soit par amplification de bcr-abl ou par mutation acquise ou préalable du gène bcr-abl au traitement du domaine kinase bcr-abl (empêchant la fixation de l'imatinib). Aussi les complications de l'allogreffe de moelle osseuse telles que la GVHD (Graft Versus Humain Disease) et les infections à CMV avec une mortalité de près de 20% font que cette thérapeutique même si elle demeure le traitement optimal de guérison définitive (50 à 60%) est réservé en deuxième intention de traitement [12 ; 13]. L'analyse statistique démontre que l'hépatomégalie influe significativement sur la réponse thérapeutique ($P = 0,002$). En effet, la rémission hématologique incomplète a été obtenue chez 80% des patients ayant une hépatomégalie en phase chronique contre 20% de rémission complète. Une hépatomégalie associée à une splénomégalie chez un patient en phase chronique de la LMC évolue souvent vers une hypertension portale avec des complications thrombotiques des veines sous et sus hépatique constituant ainsi est un facteur de mauvais pronostic [14]. 73,33% de décès enregistrés surviennent chez les patients ayant une hépatomégalie contre 15,25% de décès sans hépatomégalie ($P = 0,0001$). La courbe de survie en fonction de l'hépatomégalie montre qu'il existe une différence significative selon le test de Log Rank ($P = 0,0001$). En effet, en présence d'hépatomégalie, la survie est courte, en moyenne de 17 mois contre 20 mois 28 jours en cas d'absence de l'hépatomégalie. Nos résultats sont loin de se comparer à ceux des pays développés qui obtiennent de 50 à 60% de guérison après allogreffe intra-familiale [13] et une survie médiane de 59 mois sous interféron alfa [11].

REFERENCES

- 1. Bartran R.** Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a philadelphia chronic myelocytic leukemia. In Nature, 1983,306 P 277
- 2. Sokal J. E.** Prognosis in chronic myeloid leukemia : Biology of the disease versus treatment. Baillière's clinical haematology ; 1987 ; 1 ; 907-922
- 3. Wandal B, Bützler, Niedrlen.** Bcr- abl-positive and negative clonogenic cells patients undergoing long term interferon in CML treatment. Leukaemia 1994 vol 8 N°5 P 776-779
- 4. Guilhot F.** Le traitement de la leucémie Myéloïde Chronique. Rév-Prat. (Paris) 1993 ; 43-47
- 5. Maigre M, Harousseau J.L.** Leucémie myéloïde chronique acquisitions récentes. Conc. Med. 1990, vol 112 N°19 P : 1760-1768
- 6. Teillet F, Thiebaud-ML, Dubreuil.** Étude clinique de la leucémie myéloïde chronique. In Encycl. Méd. Chir. (Paris) 1986,10P
- 7. Reiffers J, Montastruc M, Bilhou-Nabera C.** Leucémie myéloïde chronique : Diagnostic, évolution, pronostic et traitement. Rév. Prat.(Paris), 1990 vol 40, N°20 P. 1879
- 8. Tea N, Abissé D, Bassimbié D, Anglow M, Koné M.** Leucémie myéloïde chronique en CI à propos de 69 observations. .Méd. Afr. Noire 1993, N°125 P 48-50
- 9. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M.** Chronic myelogenous leukemia: a concise update. Blood 1993; 82: 691-703.
- 10. Briere J.** La leucémie myéloïde chronique. Conf. Méd, 9-9; 1978 vol 100 N°32 P4971-4980
- 11. Baccrani M, Rosti G, De Vivo A, et al.** Italian cooperative Study Group on Myeloid Leukemia. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. Blood 2002;99:1527-1535.
- 12. Hagop M, Kantarjian , Jorge E. et al.** Long-Term Survival Benefit and Improved Complete Cytogenetic and Molecular Response Rates with Imatinib Mesylate in Philadelphia Chromosome-Positive, Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia after Failure of Interferon. Blood-2004-02-0711
- 13. Clift RA.** Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Cancer Treat Res 1995; 76: 1-42.
- 14. Françoise G.** Facteurs pronostiques de la Leucémie Myéloïde Chronique. Rév. Hématologie ; 1997 ; p 9-13.