



REPUBLIQUE DU MALI

Un peuple – Un but – Une foi



**MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE, SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année universitaire : 2008 - 2009

Thèse n°

Titre

**LES TROUBLES DE L'AUDITION AU COURS DE LA LEUCEMIE MYELOIDE
CHRONIQUE.**

**A PROPOS DE 8 CAS OBSERVES DANS LES SERVICES D'HEMATO-
ONCOLOGIE MEDICALE ET DE MEDECINE INTERNE DU CHU DU POINT G
DU 1^{er} JANVIER 1992 AU 31 DECEMBRE 2007.**

REVUE DE LA LITTERATURE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2009

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par

Monsieur Koumébalo ASSIH

Pour obtenir le grade de **Docteur en médecine** (Diplôme d'Etat).

Jury

Président : **Pr. Hamar Alassane TRAORE**

Juges : **Dr. Souleymane DIALLO**

Dr. Siaka SOUMAORO

Directeur de thèse : **Pr. Dapa Aly DIALLO**

**Liste du personnel
administratif et
enseignant**

Sommaire

Sommaire

	Page
Dédicaces.....	X
Remerciements.....	XV
Hommages.....	XX
Liste des tableaux.....	XXVI
Liste des figures.....	XXIX
Sigles et Abréviations.....	XXXI
CHAPITRE 1	
INTRODUCTION	1
1.1 Contexte et justification de l'étude	2
1.2 Objectifs de l'étude	5
1.3 Généralités sur l'oreille et ses troubles	6
1.4 Généralités sur la leucémie myéloïde chronique (LMC)	24
1.5 Généralités sur la revue scientifique	54
CHAPITRE 2	
MATERIEL ET METHODES	56
2.1 Type d'étude	57
2.2 Période d'étude	57
2.3 Cadre d'étude	57
2.4 Population d'étude	59
2.5 Variables d'étude	60
2.6 Matériel d'étude	61
2.7 Technique de recrutement	61
2.8 Analyse des données	61
2.9 Ressources humaines	61
2.10 Considérations éthiques	62
CHAPITRE 3	
RESULTATS	63
3.1 Caractéristiques des cas de LMC	65

3.2	Caractéristiques des cas de LMC sans trouble de l'audition	79
3.3	Caractéristiques des cas de LMC avec trouble de l'audition	80
3.4	Comparaison entre sujets avec trouble de l'audition et sujets sans trouble de l'audition	89
CHAPITRE 4	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	92
4.1	Questions relatives à la méthodologie de l'étude	93
4.2	Données descriptives générales	94
4.3	Les cas de surdité observés dans les services d'HOM et de médecine interne du CHU du Point G	97
4.4	Revue de la littérature des troubles de l'audition au cours de la LMC.	99
CHAPITRE 5	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	102
5.1	Conclusion	103
5.2	Recommandations	104
CHAPITRE 6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	105
CHAPITRE 7	ANNEXES	120

Dédicaces

Je dédie ce travail

- **A mon créateur, le Dieu tout puissant**

Père très haut «...que ta volonté soit faite sur la terre comme dans les cieux.... ».

Tu as voulu que je devienne médecin, et rien n'a pu l'empêcher!

Aujourd'hui encore et demain, je laisse entre tes mains ma vie et ma carrière.

«...Epargne mes pensées, ma bouche, et mes mains de tout ce qui peut faire mal à ta créature... ».

«... Fais que je sois modéré dans tout..., mais insatiable de connaissances qui peuvent soulager ton peuple ».

« ...Donne moi la force et le courage de résister à tout ce qui peut sur mon chemin me dévier de mon serment... ».

«...A celui que je ne peux pas guérir, envoie moi les mots justes pour le soulager ... », car toi seul est grand et éternel pour les siècles des siècles.

Amen !

- **A mon Papa adoptif Fortuney Kossi ATEFEIBU**

Les mots ne sauraient être à la hauteur de la franchise de mes pensées.

Tu nous as toujours appris que le salut d'une personne réside dans son travail bien fait, dans son honnêteté ; et tu veilles à ce qu'on ne l'oublie jamais....

....Et quand cette situation tragique s'est présentée..., tu as essuyé tes larmes et seul, contre vents et marrées, tu as guidé les pas de tout tes enfants ; ceci pour simplement faire d'eux des hommes et des femmes dont tu seras fier... Tu es un grand homme papa !

Aujourd'hui, je viens humblement déposer à tes pieds ce travail en faible témoignage de ma reconnaissance.

Toute ma vie, je continuerai par m'efforcer pour que tous tes sacrifices, tous tes conseils, et toute ta confiance ne soient pas trahis. Ce sera ma façon de te dire merci papa !

- **A ma maman adoptive feu Célestine Fegbawè ATEFEIBU née ESSAO** qui a quitté tôt ce monde

J'aurai aimé que tu sois là aujourd'hui pour apprécier et jouir de tes efforts mais hélas ! Je pleure encore ton absence.

Tu es la première à avoir eu confiance en moi ; et je revois encore tes yeux étincelants de bonheur à chacune de mes réussites scolaires.... Et quand tu me serras longuement dans tes bras après mon passage pour ma terminale, je ne sus pas que c'était la dernière fois...

Maman ; je ne te donnerai aucun soin, mais dans ton repos éternel, sois fier car tu auras forgé un homme qui sera utile aux autres.

Que la volonté de Dieu soit faite !

- **A mon père Yélé Ataluwè ASSIH**

Tes bénédictions et tes prières m'ont toujours accompagné tout au long de mon évolution. Je t'aime comme tu es papa !

Par ce métier choisi, j'espère constituer pour toi une arme décisive face à la maladie qui nous a donné à plusieurs reprises des sueurs froides.

Courage papa !

- **A ma mère Caroline Koudjoougou AMOUZA épouse ASSIH**

Je n'ai pas grandi auprès de toi, mais tous nos moments de rencontre m'ont toujours permis de me rendre compte de l'immense espoir que tu places en moi. C'est cela associé à tous tes prières qui m'ont permis de progresser.

Je souhaite que ce travail annonce l'apogée de toutes les souffrances que tu endures pour tous tes enfants !

- **A Pirénam, Sam et Victoire ATEFEIBU**

Les mots ne suffisent pas pour vous dire merci pour toute la considération que vous avez pour moi, mais seront assez beaux pour vous dire que je vous aime.

Ayons toujours à l'esprit que les parents veulent toujours voir leurs enfants unis. La vie nous réserve bien de surprises hélas ! Quelles soient heureuses ou non, sachons toujours être forts pour préserver l'essentiel c'est-à-dire notre unité.

Enfin je souhaite que ce travail soit pour vous une limite à dépasser dans vos domaines respectifs !

- **A ma chérie Dr Diane DAMTARE**

C'est avec tendresse que je t'écris ces mots.

Tu m'a toujours donné plus que je mérite.

Tu es la seule à pouvoir lire dans mes yeux mes ressentiments dans chaque circonstance.

...Jalousement je tais ici toutes tes immenses qualités pour te dire simplement que tu es mon idéal féminin !

Mon souhait le plus cher, c'est que très prochainement nous concrétisons notre relation devant Dieu et les hommes pour le reste de la route que nous voulons commune.

Qu'il en soit ainsi !

- **A nos patients: Modibo SISSOKO (*in memorium*), Souleymane**

SOGODOGO (*in memorium*), Oumar KOITA(*in memorium*). A travers vous, j'ai une pensée envers toutes ces personnes innocentes qui souffrent de cancer de part le monde. Reposez en paix.

- **A tous ceux qui souffrent de LMC, en particulier de troubles d'audition** lié à ce cancer : puisse ce travail éclairer les chemins à explorer pour l'apaisement de vos maux.

- **A mon Pays le Togo**

Par ce travail, j'espère apporter ma pierre à ta reconstruction et à ta prospérité !

- **A mon village Somdia-Bas Tchéou**

Remerciements

Je témoigne ma gratitude

- **A ma maman Ester AMEWOWOR** : merci pour tes bénédictions.
- **A mes frères et sœurs : Jeanne, Mazamaesso, Yaovi, Plandè, Amavi, Egnonam, Saman, Akouvi, Dadja, Essosolam**
Je sais la fierté que vous animez à mon égard. En retour je tiens à vous honorer par ce travail.
- **A tous mes oncles paternels et maternels**
- **A toutes mes tantes paternelles et maternelles en particulier à Dada AFOUA au GHANA et Martine à Kpémé.**
- **A mes cousins et cousines** : vive notre famille.
- **A Mr et Mme ALASSANI** : pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour ma famille, je vous dis merci. Seul Dieu peut vous le rendre.
- **A Mme Mobio Marthe** : C'est maintenant que nous avons pris toute la mesure de la profondeur de l'amour que tu avais pour notre mère. Tu es exceptionnelle Tata ! Que Dieu te protège ainsi que ta famille !
- **Au Dr BOSSOKPI Igor et sa femme Dr BOSSOKPI Prisca**
Vous vous battiez permanemment comme de dignes parents ici à Bamako pour que je ne manque de rien.
Aujourd'hui encore même loin, vous vous souciez toujours de moi.
Eternel reconnaissance !
- **A mes amis du primaire, du collège et du lycée : AYETCHEOU (Akossiwa, Messan, Anani), Fousséni, Pipi, Atchaa (AGBERE), Gouvidé, Ahmed YERIMA (in memorium), GNAMA Kpango, Cole, DJERI Gbati, Françoise KOUDAWOO**
Je ne vous oublierai jamais.
- **A tous ceux qui m'ont enseigné du cours primaire au lycée en particulier Mr KETCHORE, LOGOSSOU, KAKO, NAM, N'TAWO.**
- **A tous les frères de « proêlme » du collège saints Pierre et Paul d'Aného.**
- **A mes anciens complices : Rachidou, Homba, Palakiem PAGBAYA, Ayéva fayçal, Solim , Tissi, Latif, Kalanfei.**

Que ce fût fort ces moments d'insouciance... Bonne chance à tout le monde !
- **A SANDANI Youmali (in memorium) et ESSAO Lotié (in memorium)**
Dormez en paix mes frères.
- **A mes amis ALASSANI : Adamou, Fousséni, Alassan-biga, Issa.**
Vous m'avez toujours servi d'exemple. Profond respect.
- **A Mme Rosaline APEDJINOU épouse DAMTARE**

Depuis notre première rencontre, tu m'as considéré comme ton fils. Je ferai tout pour être à la hauteur de tes espérances.

- **Aux familles ALASSANI, ESSAO, MAWE, KADJAKA, KOFFI DOUMALON, MOBIO, DAZIMWAI, AMESSIAMENOU.**
- **A Germaine, Essohanam, ADI Baka, Assiou**
Vous êtes plein de qualités ; que Dieu vous protège !
- **A ma deuxième patrie le Mali**
La valeur humaine de ton peuple fait de toi la capitale idéale d'un éventuel Etats-unis d'Afrique. « ...Pour l'Afrique et pour toi Mali, notre combat sera unité... ». Où que je serai sois rassuré de me compter parmi tes enfants qui songent à ta prospérité.
- **A mes promotionnaires togolais de la FMPOS : Dr Damtare, Dr Togbey, Dr Koudéma, Dr Amégnito, Dr Kolou, Rodrigue Edoh.**
- **A tous les enseignants de la FMPOS**
- **A mes maîtres des services d'HOM et de médecine interne**
Pr D.A. Diallo Dr A. Diarra
Pr H.A. Traoré Dr B.A. Touré
Pr M. Dembélé Dr A.K. Koné
Pr A.T. Sidibé Dr M. Ly
- **A Nos aînés: Dr A.K Dembélé, M. Bathily, Mariam Kéïta**
Vous faites partie de nos formateurs, mais avez aussi su être tout simplement de bons camarades.
- **A mes condisciples : Hawa Traoré, Mohamed, Mme Koné Djénéba, Djaminatou Kane, Badiaga**
La complicité partagée durant ces moments me rassurent que nous ne seront pas seulement collègues, mais aussi des frères. Ce travail porte également vos empreintes.
- **A nos cadets : Drissa Traoré et Dembélé Bakary du laboratoire d'hématologie de la FMPOS**
Courage !
- **A tout le personnel du service d'hématologie oncologie et de médecine interne du CHU du Point G**
- **A tout le personnel du laboratoire d'hématologie de la FMPOS : Bah, Djénéba, Mohamed, Dembélé**
- **A mes camarades des communautés étrangères : D. Bonheur, Patrick (Tchad), R. Aguidi, Modeste, M. Catraye (Bénin), Moustapha (Djibouti), Armel-aimé (Gabon), Brice, Henry (Cameroun), R. Coulibaly (Côte d'Ivoire), Julia (Congo).**

« Les meilleurs amis de la vie étaient de bons amis d'école » Je crois à cette pensée.

- **A mes aînés médecins togolais : Dr H. Goundo, Dr K. Eggah, Dr Tchalla Donald, Dr P.Mawè, Dr Tchalla Abalo, Dr S. Randolph**
- **A tous mes cadets compatriotes de la FMPOS**
- **A mes amis ingénieurs : A. Béréna, Arsène Tchalla, Carin Wadja**
- **A nos mamans de Dar-salam : Nagan, Rose, Martine**
- **A tous les membres de l'Union des Elèves, Etudiants et Stagiaires togolais au Mali (UESTM)**
- **A tous les membres de l'Union des Catholiques Togolais au Mali**
- **Aux familles Dazimwai, Amessiamenou, au Dr K. Egah et sa femme Romaine.**

tous ceux qui me connaissent, qui me sont chers, et que je n'ai pas pu nommer ici car vous êtes si nombreux, de même à **tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la réalisation de ce travail**, avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine, **MERCI** à tous du fond du cœur.

Hommages

Je rends hommage

A notre Maître et Président du jury le **Professeur Hamar Alassane TRAORE**

- ✚ Professeur titulaire de Médecine interne à la FMPOS
- ✚ Chef de Service de Médecine interne de l'hôpital National du Point G
- ✚ Directeur de DES en Médecine interne au Mali
- ✚ Responsable des cours de sémiologie médicale et de thérapeutique à la FMPOS
- ✚ Président de la Commission Médicale d'Etablissement du CHU du Point G.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury
Qui de mieux placé que vous pour juger un travail qui traite
d'un sujet dont les connaissances sont encore obscures ?
Après de vous nous avons bénéficié d'un enseignement de haute qualité où
transparaissent le souci de la précision indispensable pour discerner un cas
d'un autre, la facilité de la concision éliminant l'inutile et surtout la maîtrise
d'un art où l'artiste possède de hautes connaissances théoriques toujours
d'actualité doublées des fruits d'une longue expérience clinique.
Trouvez ici cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond
respect.

A notre Maître et Juge le **Docteur Souleymane DIALLO**

✚ Pharmacien biologiste des Services de Santé des armées du Mali

✚ Maître assistant de bactériologie et de virologie à la FMPOS

✚ Chef de service du laboratoire d'analyses médicales de l'hôpital Gabriel Touré.

Ce qui frappe de prime abord chez vous, c'est la simplicité avec laquelle vous accueillez les autres. Les échanges qui suivent permettent à toute personne qui vous rencontre de comprendre l'intérêt que vous accordez à la recherche.

Bienvenues seront vos critiques qui ne peuvent que contribuer à améliorer ce modeste travail. Merci pour votre disponibilité.

A notre Maître et Juge le **Docteur Siaka SOUMAORO**

✚ Maître assistant d'ORL à la FMPOS

✚ Praticien hospitalier

Cher maître

Vous nous avez montré à travers ce travail quel homme de science rigoureux vous êtes. Vous nous avez apporté des contributions qui ont grandement enrichi ce document.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience.

A notre Maître et Directeur de thèse le **Professeur Dapa Aly DIALLO**

- ✚ Professeur titulaire d'hématologie à la FMPOS
- ✚ Responsable du laboratoire d'hématologie à la FMPOS
- ✚ Directeur général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose(CRLD)
- ✚ Membre de la société française d'hématologie

Dès nos premiers cours d'hématologie, votre particularité nous a séduit et a dès lors suscité en nous le désir d'être compté parmi vos élèves.

Grâce à la confiance que vous avez eue en nous, pour nous confier ce travail, notre rêve s'est réalisé. Ceci nous a permis auprès de vous de comprendre la délicatesse du geste et de la parole dans ce métier.

En plus de l'enseignement scientifique remarquable reçu, vous avez fixé en nous à jamais quatre vertus qui nous paraissent indispensables à une vie socioprofessionnelle active et bien remplie : la persévérance, la conviction dans tout ce que l'on fait, la franchise et par-dessus tout l'humilité.

Nous nous battons pour que rien ne nous sépare de ces valeurs !

Profonde gratitude cher maître, que Dieu vous accorde une longue vie pour les générations futures !

Liste des tableaux

Liste des figures

Sigles

et

Abréviations

SIGLES ET ABREVIATIONS

ABL	Abelson
ADN	Acide désoxyribonucléique
AD	Adénopathie
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AEG	Altération de l'état général
AVC	Accident vasculaire cérébral
BCR	Breakpoint Cluster Region
BFU-E	Burst forming unit-erythroid
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
Cm	Centimètre
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
al.	Collaborateurs
dB	Décibel
EPO	Erythropoïétine
EXP	Exposant
g	gramme
G	Giga
GVH	Grefon contre l'hôte

GB	Globule blanc
Hb	Hémoglobine
HbF	Hémoglobine fœtale
HOM	Hémato Oncologie Médicale
HU	Hydroxyurée
INFα	Interféron alpha
INIST	Institut de l'Information Scientifique et Technique
JAK 2	Janus Kinase 2
Kda	Kilo dalton
Kg	Kilogramme
LDH	Lactico-déshydrogénase
LMC	Leucémie myéloïde chronique
L	Litre
m²	Mètre carré
MV	Maladie de Vaquez
NFS	Numération Formule Sanguine
NIH	National Institutes of Health
NLM	National Library of Medicine
PAL	Phosphatase alcaline leucocytaire
PEA	Potentiel évoqué auditif

Ph	Chromosome Philadelphie
RHC	Rémission hématologique complète
SISI	Short Increment Sensitivity Index
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Thrombocytémie Essentielle
UI	Unité Internationale
USA	United States of America
α	alpha
%	Pourcentage

Introduction

1.1. Contexte et justification de l'étude

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par une prolifération incontrôlée de la lignée myéloïde sanguine, entraînant une apparition au niveau de la moelle osseuse une hyperplasie granuleuse importante prédominante, avec passage dans le sang d'éléments myéloïdes jeunes ; essentiellement myélocytes et métamyélocytes [1].

Grâce à la découverte de C. Nowell et Hyngierford [2] en 1960, on a compris depuis lors, que l'événement déterminant dans la survenue de la maladie est une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [t (9 ; 22)], responsable du chromosome Philadelphie (Ph1) retrouvé chez 95% des patients.

La LMC représente 2 à 5% des leucémies de l'enfant et 15% de celles de l'adulte [2] ; et se classe au troisième rang des hémopathies malignes après les leucémies aiguës dont l'incidence annuelle est de 4,6 pour 100 000 habitants et les leucémies lymphoïdes chroniques dont 2,4 nouveaux cas seraient découverts chaque année parmi 100 000 habitants [3].

Annuellement en France, c'est 600 nouveaux cas de LMC qui sont dénombrés [4] contre 4000 à 5000 aux USA [5]. En Afrique, les travaux rapportés classent la LMC parmi les hémopathies malignes les plus fréquentes [6-10].

Les symptômes de la maladie sont aspécifiques, liés pour la plupart aux altérations hématologiques : une asthénie (due à l'anémie), une altération de l'état général (AEG); des symptômes liés à une splénomégalie comme la sensation de pesanteur de l'hypochondre gauche, une impression de satiété rapide ; ou plus rarement des manifestations en rapport avec les troubles fonctionnels des polynucléaires et des plaquettes comme des infections, des thromboses et des hémorragies [11].

Au cours de son évolution, cette maladie peut entraîner des complications très graves pouvant parfois mettre en jeu à court terme le pronostic vital du patient. C'est le cas de l'infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral (AVC), d'une insuffisance respiratoire [11]. D'autres peuvent entraîner des handicaps sévères tels un priapisme, un trouble visuel [11], ou d'audition [12-14].

Il existe très peu de travaux sur ces complications au cours de la LMC. En 1995, Mijiyawa M et al. ont rapporté un cas de goutte révélatrice d'une LMC [15] au C.H.U. de Lomé-Tokoin (TOGO). En 2001, Johnson et al. aux USA ont noté une rétinopathie proliférative bilatérale chez un patient souffrant de LMC [16]. Ailleurs Yoshida et al. en 2007 ont observé un cas de LMC compliqué de priapisme [17]. Sung Won Chea et al. en 2002 à Séoul (Corée du Sud) [13], Yao-Chung et al. en 2004 à Kaohsiung Hsien (Taïwan) [14] rapportent la perte d'audition comme premier symptôme d'une LMC chez des patients.

Les complications fonctionnelles associées à la LMC notamment celles qui affectent l'oreille sont rares et de mécanisme mal compris. Resende et al. ont recensé seulement 29 cas dans la littérature [12].

Au Mali, seulement deux études ont été consacrées exclusivement à la LMC :

La première réalisée en 1981 a révélé que la LMC était en ce moment l'hémopathie maligne la plus fréquemment rencontrée à l'Hôpital National du Point G de Bamako [18]. De la deuxième étude menée en 1996 sur cette pathologie, on pouvait retenir entre autres que l'incidence de la LMC était de 7 nouveaux cas par an dans les services d'Hémo-oncologie médicale (HOM) et de médecine interne du point G et représentait 0,35 % des hospitalisations [1].

Il nous a paru intéressant d'étudier les dysfonctionnements de l'audition associés aux cas de LMC recrutés et suivis par ces services et de nous appuyer sur les données de la littérature pour dégager des axes de travail permettant de mieux comprendre ces

dysfonctionnements et par conséquent une amélioration des stratégies de leur prise en charge.

1.2. Objectifs de l'étude

1.2.1. Objectif général :

Etudier les troubles de l'audition au cours de la leucémie myéloïde chronique à travers une revue de la littérature et les cas recrutés dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne du CHU Point G de Bamako du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007.

1.2.2. Objectifs spécifiques :

- ✓ Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, et thérapeutiques de la LMC dans les services d'HOM et de médecine interne du CHU du point G du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007.
- ✓ Déterminer la fréquence des troubles de l'audition chez les malades atteints de LMC durant cette période.
- ✓ Déterminer le délai de consultation dans le service d'hématologie en cas de trouble de l'audition associé à la LMC.
- ✓ Décrire le devenir des malades atteints de LMC compliquée d'un trouble de l'audition.
- ✓ Analyser les publications significatives sur les troubles de l'audition au cours de la LMC.

1.3. Généralités sur l'oreille et ses troubles

1.3.1. Rappel anatomique de l'oreille

L'oreille est à la fois l'organe de l'audition et de l'équilibration. On y distingue 3 parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne.

A. L'oreille externe

Elle comprend deux segments qui sont le pavillon cartilagineux de l'oreille et le conduit auditif externe.

Le rôle du pavillon cartilagineux est de recueillir les ondes sonores et de les diriger vers le conduit auditif qu'il protège vis-à-vis des agressions extérieures (choc, agressions bactériennes, froid...).

Le conduit auditif externe est recouvert de "cérumen", corps bactéricide qui protège le tympan des agressions biologiques.

B. L'oreille moyenne

L'oreille moyenne ou caisse du tympan, est une cavité limitée en dehors par le tympan et en dedans par l'oreille interne.

La caisse du tympan contient de l'air dont la pression est ajustée grâce à une soupape qui communique le rhinopharynx.

L'oreille moyenne renferme trois osselets articulés entre eux et reliés aux deux extrémités de la cavité par des ligaments. Ces osselets sont de l'extérieur vers l'intérieur : le marteau dont la partie renflée s'articule avec l'enclume qui présente un prolongement qui s'articule avec l'étrier dont l'extrémité interne vient obstruer la fenêtre ovale.

L'oreille moyenne sert d'intermédiaire entre l'air et l'oreille interne. L'oreille interne n'est pas capable de recevoir et d'interpréter les vibrations de l'air telles qu'elles

arrivent au tympan. Une transformation du signal sonore en vibration mécanique est nécessaire avant de la transmettre à l'oreille interne. Cette adaptation du signal est le travail du tympan et de la chaîne des osselets. La chaîne des osselets transmet via l'enclume et l'étrier, cette vibration à l'entrée de l'oreille interne qui est la fenêtre ovale.

C- L'oreille interne

Elle comprend une cavité rigide de forme complexe, le labyrinthe osseux, dans laquelle flotte un organe souple et creux de forme comparable : le labyrinthe membraneux.

Le labyrinthe osseux, coque rigide abritant le labyrinthe membraneux est creusé dans le rocher du temporal. Il comprend le vestibule en dedans de la caisse, les trois canaux semi-circulaires en arrière et le limaçon en avant.

Le labyrinthe membraneux est rempli de liquide endolymphatique et séparé de l'os par le liquide périlymphatique et comprend :

La cochlée ou limaçon antérieur, qui est l'organe de l'ouïe et a la forme d'un petit Escargot dont la spirale décrit un peu plus de deux tours et demi. Deux membranes divisent trois parties: la rampe vestibulaire, aboutissant à la fenêtre ovale la rampe tympanique, aboutissant à la fenêtre ronde, et communiquant entre elles au sommet et renfermant de la périlymphe.

Le canal cochléaire, situé entre les deux rampes, renferme de l'endolymphe. Le récepteur cochléaire, ou organe de Corti, est porté par une lame épaisse, la membrane basilaire, qui sépare le canal cochléaire de la rampe tympanique. La membrane basilaire comprend une partie osseuse dans l'épaisseur de laquelle est logée le ganglion spiral de Corti, et une partie souple qui renferme des fibres élastiques transversales. La largeur de la bande souple (et, par suite, la longueur des fibres qu'elle contient) s'accroît régulièrement de la base au sommet du limaçon.

L'organe de Corti est une bande sensorielle hélicoïdale, faite de cellules en rapport avec des neurones dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion spiral de Corti et dont les axones se regroupent en formant le nerf cochléaire.

Les nerfs cochléaire et vestibulaire s'unissent en donnant le nerf auditif ou VIII.

- Le vestibule, qui est l'organe de l'équilibre. Il comprend les canaux semi-circulaires, logés dans les cavités correspondantes : le saccule et l'utricule. Les trois canaux semi-circulaires sont situés chacun dans un des trois plans de l'espace. Son rôle est capital dans l'équilibre.
- Les canaux semi-circulaires occupent la plus grande partie de l'oreille interne. Chaque canal contient un liquide et des cils sensitifs reliés à des cellules réceptrices qui transmettent les informations au cervelet. Les récepteurs vestibulaires comprennent deux taches situées, l'une dans l'utricule, l'autre dans le saccule, et trois crêtes situées dans des ampoules occupant la base des canaux semi-circulaires. Les récepteurs vestibulaires sont sensibles à la pesanteur, et la disposition des canaux semi-circulaires dans trois plans perpendiculaires est en rapport avec l'espace à trois dimensions. Les récepteurs vestibulaires sont également sensibles aux accélérations, c'est-à-dire aux variations (positives ou négatives) de la vitesse. D'où les troubles en tournant sur soi-même, ou dans un ascenseur lors du démarrage ou de l'arrêt. Ces impressions sont dues aux déplacements de l'endolymphe et à l'excitation des récepteurs qui en résulte. En revanche, une vitesse constante (accélération nulle) laisse totalement insensible.

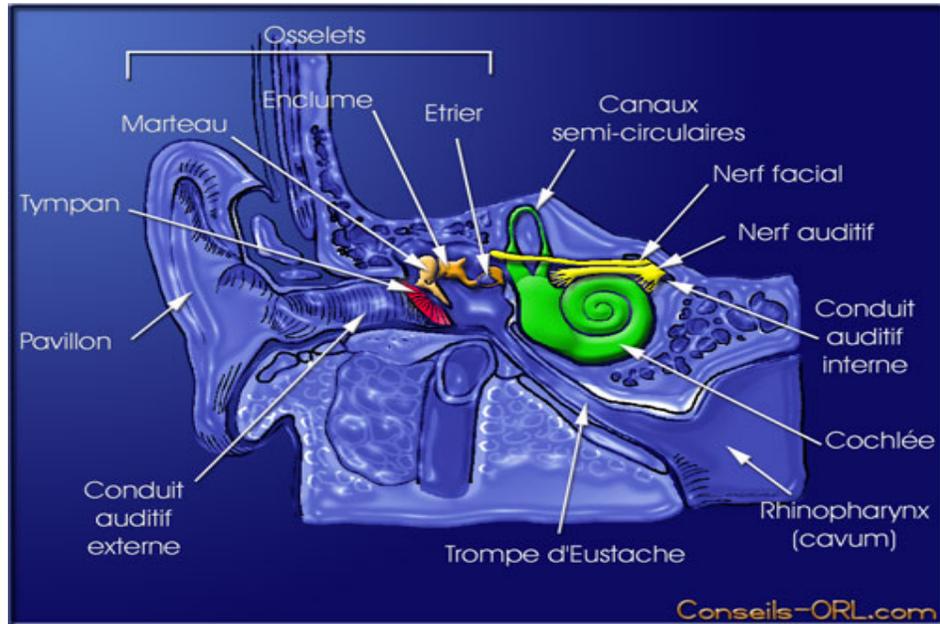


Figure 1. Schéma anatomique de l'oreille. WWW. Conseils-ORL.com (28 Mai 2008)

D-Vascularisation de l'oreille interne

La vascularisation de l'oreille interne dépend essentiellement du système vertébro-basilaire. Il donne naissance à l'artère cérébelleuse moyenne qui irrigue le labyrinthe par l'intermédiaire de l'artère auditive interne. L'artère auditive interne se divise en artère vestibulaire antérieure et en artère cochléaire. L'artère cochléaire se scinde en artère cochléaire propre et en artère vestibulo-cochléaire.

La macule de l'utricule, une partie du saccule, les ampoules et les parois membraneuses des canaux semi-circulaires supérieurs et externe et la paroi supérieure de l'utricule et du saccule dépendent de l'artère vestibulaire antérieure.

L'artère cochléaire irrigue les trois quarts supérieurs de la cochlée et l'artère vestibulo-cochléaire irrigue le quart restant de sa branche cochléaire. La branche vestibulaire de

l'artère vestibulo-cochléaire vascularise la macule du saccule, la paroi inférieure de l'utricule et du saccule, l'ampoule et les parois membraneuses du canal semi-circulaire postérieur. L'absence de suppléance explique que toute souffrance vasculaire soit à l'origine de lésions vestibulaires qui, en fonction du siège lésionnel, se traduiront par des troubles de l'audition et/ou des troubles de l'équilibre.

E- Innervation de l'oreille interne

Situé au fond du conduit auditif interne, le ganglion de Scarpa, formé par les corps cellulaires du nerf vestibulaire, se compose d'une partie supérieure et d'une partie inférieure.

Les neurones bipolaires de la partie supérieure innervent les crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires supérieur et externe, la macule de l'utricule, et une partie de la macule du saccule. Ceux de la partie inférieure innervent la crête ampullaire du canal semi-circulaire postérieur ainsi qu'une partie de la macule du saccule.

Les filets nerveux des organes sensoriels de l'appareil vestibulaire, ainsi réunis, forment le nerf vestibulaire qui traverse le conduit auditif interne et pénètre dans le tronc cérébral au niveau du sillon bulbo-protubérantiel pour rejoindre les noyaux vestibulaires.

1.3.2. Rappel de la physiologie de l'audition [19]

L'audition est assurée par conduction aérienne et osseuse des sons. Dans la transmission aérienne, les sons parviennent à l'oreille par propagation dans l'air, entrent dans le conduit auditif externe et mettent en vibration le tympan qui, à son tour, transmet le mouvement au marteau, à l'enclume et à l'étrier. Le mouvement de la palatine de l'étrier produit des modifications de la pression dans l'endolymphe de l'oreille interne provoquant une onde qui se déplace dans la membrane basale de la cochlée. Celle-ci se propage de la base vers l'apex de la cochlée. Les poils des cellules ciliées de l'organe de Corti qui repose sur la membrane basale sont incrustés dans la

membrane tectoria et sont déformés par le mouvement ondulatoire qui chaque fois détermine un point de déplacement maximal de la membrane basale, en rapport avec la fréquence du stimulus sonore. Les sons de haute fréquence provoquent un déplacement maximal de la membrane basale, près de la base de la cochlée.

L'audition par conduction osseuse résulte d'une vibration des os du crâne y compris de l'os temporal entraînant un mouvement ondulatoire de la membrane basale, en réponse à l'application d'une source sonore sur la tête.

La déformation des poils des cellules ciliées produit plusieurs phénomènes bioélectriques. Le potentiel microphonique cochléaire, réponse sous forme de courant alternatif qui reproduit de manière fidèle la fréquence et l'intensité du stimulus sonore, apparaît à peu près 0,5ms avant le potentiel d'action du nerf auditif. Cette latence est considérée comme une preuve de la libération d'un neurotransmetteur, encore non identifié, à l'interface des cellules ciliées et des dendrites du nerf cochléaire. Chaque neurone cochléaire peut être stimulé à une fréquence et à une intensité spécifique. Ce phénomène de fréquence caractéristique, ou de meilleure fréquence, se passe en tout point de la voie auditive centrale. Chaque fibre auditive peut répondre, aux basses fréquences, d'une façon plus ou moins synchrone au stimulus sonore. Aux hautes fréquences, l'inhibition de phase se produit de telle sorte que les neurones répondent à des phases particulières du cycle de l'onde sonore. L'intensité est déterminée par l'importance de l'activité nerveuse de chaque neurone, par le nombre des neurones stimulables et par les caractères spécifiques des neurones stimulés.

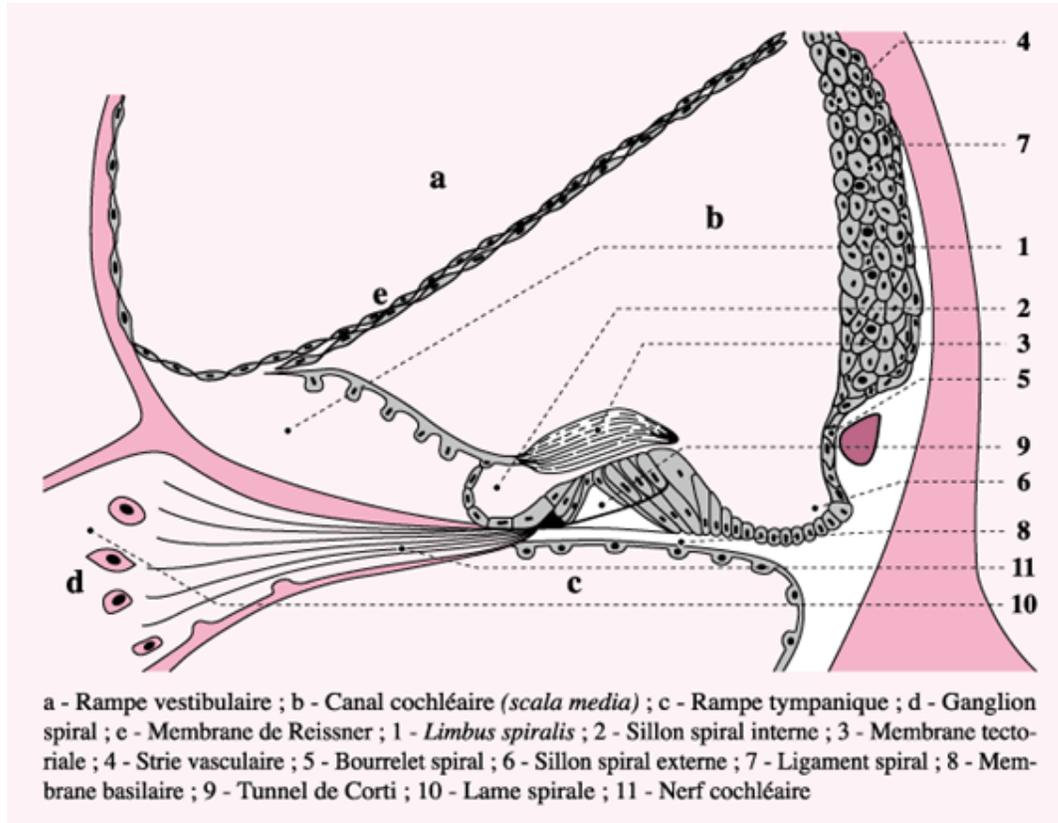


Figure 2. Coupe du canal cochléaire et de l'organe de Corti. (Savauge JP, Puyraud S, Roche O, Rahman A. Anatomie de l'oreille interne. Paris : Encycl Med Chir, Oto-Rhino-Laryngologie, 20-020-A-10, 1999.)

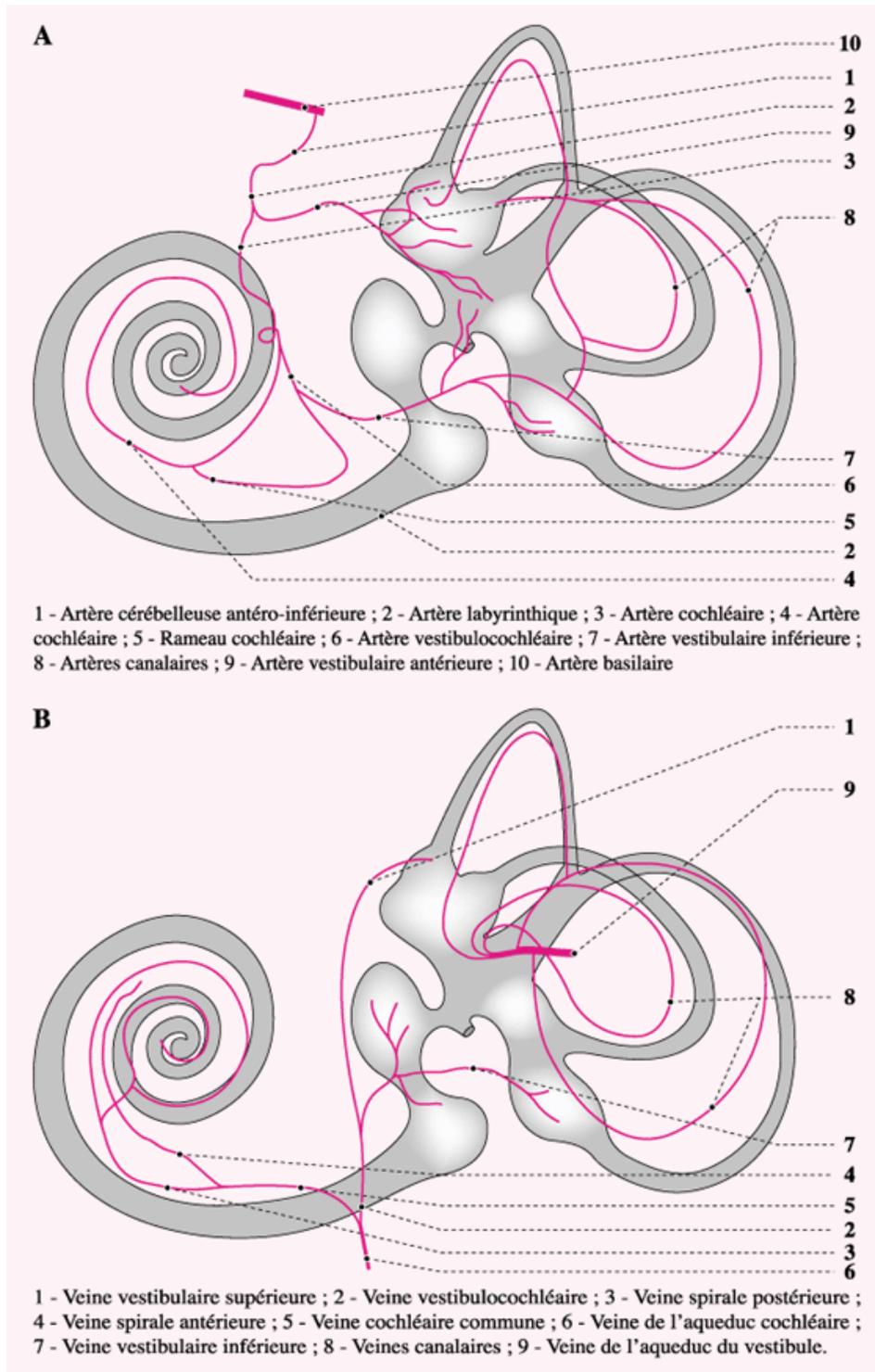


Figure 3. Système artériel et veineux de l'oreille interne. (Sauvage JP, Puyraud S, Roche O, Rahman A. Anatomie de l'oreille interne. Paris : Encycl Med Chir, Oto-Rhino-Laryngologie, 20-020-A-10, 1999.)

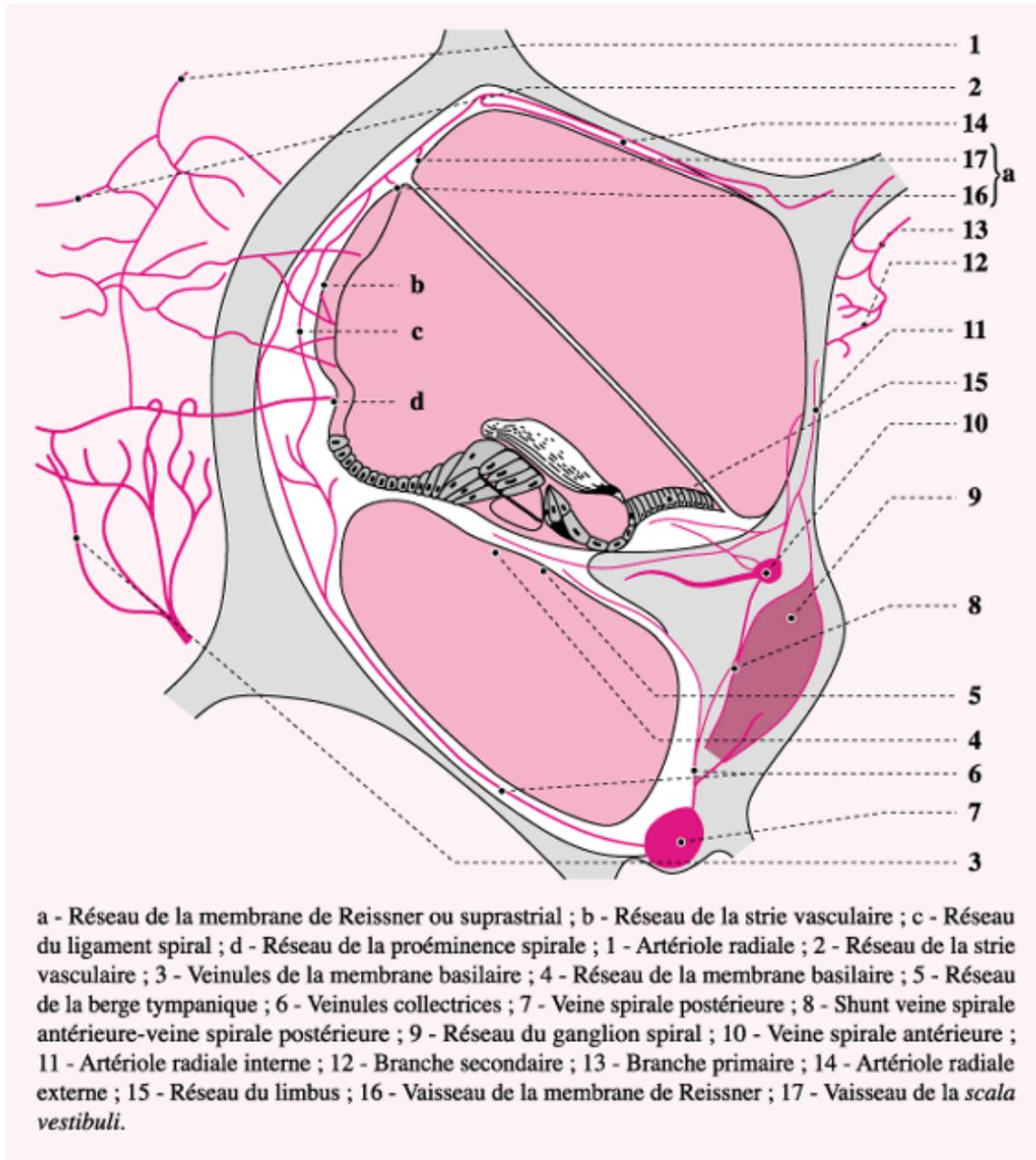


Figure 4. Schéma de la microcirculation cochléaire. (Savage JP, Puyraud S, Roche O, Rahman A. Anatomie de l'oreille interne. Paris : Encycl Med Chir, Oto-Rhino-Laryngologie, 20-020-A-10, 1999.)

1.3.3. Les troubles de l'audition

1.3.3.1. La surdité

A. Définition

Elle est définie comme une diminution de la perception sonore, qui peut aller de la simple baisse de l'acuité auditive à la suppression totale de la perception des sons, de la parole et des bruits [20].

La surdité peut résulter de lésions au niveau du conduit auditif externe, de l'oreille moyenne, de l'oreille interne ou des voies auditives centrales. Les atteintes de conduit auditif externe et de l'oreille moyenne entraînent une surdité de transmission, alors que les atteintes de l'oreille interne et du nerf auditif provoquent une surdité de perception.

Les surdités de transmission résultent de l'oblitération du conduit auditif externe par le cérumen ou des corps étrangers, par l'inflammation de l'épithélium et par les tumeurs du conduit. Les perforations du tympan, survenant au cours des otites chroniques moyennes, des atteintes de la chaîne ossiculaire, comme la nécrose de l'enclume post-traumatique ou post-infectieuse, de la fixation des osselets, comme dans l'otospongiose et les écoulements, cicatrices ou tumeurs de l'oreille moyenne, provoquent aussi des surdités de transmission.

Les surdités de perception sont dues essentiellement aux lésions des cellules ciliées de l'organe de Corti, induites par les traumatismes sonores, les infections virales, les médicaments ototoxiques, les fractures de l'os temporal, les méningites, l'otospongiose, la maladie de Ménière et l'âge.

Les surdités neurologiques sont essentiellement secondaires aux tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux comme le neurinome de l'acoustique mais peuvent aussi être

provoquées par des lésions tumorales, vasculaires, démyélinisantes ou dégénératives des voies auditives centrales.

B. Quelques éléments cliniques ou instrumentaux utiles au diagnostic et à la classification de la surdité

L'acoumétrie

Elle est vocale ou instrumentale.

Acoumétrie vocale : c'est l'examen de la voix. Le sujet est placé de profil, l'oreille à examiner bien dégagée et l'oreille controlatérale obstruée par le doigt.

Normalement la voix chuchotée est perçue à 6 mètres. Pour une voix haute non perçue à 6-8 mètres, c'est l'indice d'une hypoacousie moyenne et quand elle est non perçue à 1m, une surdité grave, profonde.

Acoumétrie instrumentale :

Il s'agit essentiellement de l'examen au diapason pour un diagnostic qualitatif de la surdité. Deux épreuves sont couramment effectuées : le RINNE et le WEBER

Le RINNE mesure la durée de perception par voie aérienne et la compare à la voie osseuse. Le diapason est ébranlé et appliqué sur la mastoïde jusqu'à ce que le malade ne perçoive plus le bruit du diapason ; puis le diapason est immédiatement présenté devant le méat acoustique externe à 5 cm.

Le malade entend encore pendant un certain temps : le Rinne est dit positif et il s'agit d'une surdité de perception.

Le malade ne perçoit plus la voix aérienne : le Rinne est dit négatif et il s'agit d'une surdité de transmission.

Le Weber : Dans l'épreuve de latéralisation du Weber, le diapason est ébranlé et placé sur le vertex, sur le front, ou sur la racine du nez ; et le malade indique le sens de

propagation des vibrations. Le Weber est latéralisé du côté sourd dans les surdités de transmission et du côté sain dans les surdités de perception.

Les explorations fonctionnelles auditives

- **L'audiométrie**

C'est la détermination des seuils auditifs.

Elle se fait grâce à un générateur électrique de son (audiomètre). L'aspect de la courbe qui en découle (audiogramme) détermine le type et le degré de surdité.

PERTE MOYENNE	0-20dB	20-40dB	40-70dB	70-90dB	Supérieur à 90dB	Supérieur à 120dB
AUDITION	Audition normale	Surdité légère	Surdité moyenne	Surdité sévère	Surdité profonde	Cophose

dB : Décibel

- **La tympanométrie ou impédancemétrie**

Elle mesure l'impédance de l'oreille moyenne au stimulus sonore. Une source sonore et un microphone sont introduits dans le conduit auditif avec cachet hermétique. La qualité de son absorbé ou transmis par l'oreille moyenne est mesurée au niveau du microphone.

Dans les surdités de transmission, la qualité du son transmis est supérieure à la normale.

- **La discrimination auditive**

Elle peut être réalisée à des fréquences élevées de 25 à 40dB pour déterminer la performance de l'audition en fonction de l'intensité. Une atteinte de la capacité de discrimination pour des intensités plus élevées suggère l'existence d'une lésion du 8^{ème} nerf ou des voies auditives centrales.

En plus de ces tests, l'épreuve du recrutement, le SISI (« Short Increment Sensitivity Index »), la décroissance tonale, l'audiométrie par méthode de Békésy et les Potentiels Evoqués Auditifs du tronc cérébral (PEA), aident à différencier surdités sensorielles et surdités neurologiques. Parmi ces examens, les PEA sont les meilleurs pour la topographie d'un déficit auditif.

Ailleurs, d'autres examens existent et permettent d'affiner le diagnostic ou de l'adapter au contexte : audiométrie supraliminaire, scanner, IRM...

C. Diagnostic positif de la surdité de transmission

Elle est facile à reconnaître par l'acoumétrie au diapason. Deux signes sont caractéristiques : l'épreuve de Rinne est négative, et l'épreuve de Weber est latéralisée du côté de l'oreille sourde.

L'audiométrie vocale va confirmer le résultat précédent en montrant une intelligibilité à un niveau semblable à celui de la courbe aérienne.

Les principales étiologies sont :

Les otites moyennes aiguës, tumeurs, inflammations, les traumatismes, les ankyloses articulaires essentiellement de l'étrier, les malformations congénitales.

D. Diagnostic positif de la surdité de perception

Elle est liée à une atteinte de l'oreille interne, des voies cochléo-vestibulaires, ou des centres.

Le diagnostic repose essentiellement sur les épreuves audiométriques : les épreuves tonales qui montrent l'abaissement de la conduction osseuse, les épreuves vocales et les épreuves supraliminaire, qui permettent la distinction des atteintes endo et rétro-cochléaires.

On distingue trois types de surdité de perception :

-les surdités endo-cochléaires caractérisées par une atteinte parallèle des courbes tonales aérienne et osseuse et de la courbe vocale, et par la présence de recrutement.

-les surdités radiculaires ou rétro-cochléaires caractérisées par une discordance entre les courbes tonale et vocale.

-enfin, les surdités centrales où le contexte oto-neurologique est évocateur.

a. Les surdités de perception endocochléaires.

Les étiologies retrouvées à l'origine de ces surdités sont :

Causes neuro-vasculaires :

Les surdités neuro-vasculaires sont des surdités de perception, qui proviennent d'une atteinte de la partie neurosensorielle de l'oreille (cochlée et nerf cochléaire). On distingue les surdités d'apparition brutale, généralement unilatérales et qui peuvent récupérer partiellement ou totalement, et les surdités d'évolution progressive qui sont le plus souvent bilatérales [21].

Les mécanismes vasculaires à l'origine des accidents cochléo-vestibulaires sont :

-L'hémorragie :

Des cas d'hémorragie intracochléaire provoquant une surdité brutale ont été rapportés chez des malades sous anticoagulants, atteints d'une hémopathie ou présentant une aplasie médullaire. L'atteinte auditive est généralement sévère et de mauvais pronostic, associée à d'importants vertiges [21].

-L'ischémie :

L'hypoxie tissulaire joue probablement un rôle dans la genèse des surdités brusques, la cochlée étant particulièrement sensible à l'anoxie [21]. Ainsi, une occlusion de 60 secondes de l'artère auditive interne entraîne une chute des potentiels cochléaires qui récupèrent totalement si l'occlusion est inférieure à 8 minutes, mais disparaissent irrémédiablement si l'occlusion est prolongée au-delà de 60 minutes [22]. L'occlusion temporaire provoque une dégénérescence des neurones du ganglion spiral et à un moindre degré une atteinte de l'organe de Corti. L'ischémie permanente entraîne, chez l'homme et chez l'animal, une nécrose du labyrinthe membraneux suivie d'une fibrose et d'une ossification en 2 mois [21]. Plus l'occlusion vasculaire est proximale, plus les lésions ischémiques sont étendues et la symptomatologie conséquente (surdité profonde, vertiges invalidants...). En revanche, les occlusions sélectives des branches de division de l'artère auditive interne ne provoquent pas de réduction du débit sanguin local, ni de retentissement auditif [23].

Trois mécanismes étio-pathogéniques peuvent être à l'origine de l'hypoxie :

√ L'embolie :

Des migrations d'embols responsables de phénomènes cochléo-vestibulaires d'apparition brutale ont été décrits dans 0,1% des interventions à cœur ouvert. Par ailleurs, l'incidence de prolapsus valvulaire mitral à l'origine d'embols vasculaires, qui touchent 10% de la population générale, serait retrouvée dans 25 à 40% des cas de surdité brusque [24].

√ La thrombose :

Certaines manifestations cochléo-vestibulaires d'expression brutale surviennent au cours des maladies engendrant des troubles de la coagulation (leucémie myéloïde, dysglobulinémie). On peut en rapprocher les surdités rencontrées dans les anémies hémolytiques et dans la drépanocytose.

La diminution du débit sanguin cochléaire par hyperviscosité sanguine et/ou spasme.

L'augmentation de la viscosité sanguine ralentit le flux sanguin local et induit un phénomène de « sludge », agrégation intravasculaire des hématies, avec comme conséquence la formation de microthrombus et une diminution de la capacité de transport de l'oxygène aboutissant à l'hypoxie. Les principaux facteurs influant sur la viscosité sanguine sont l'hématocrite, la déformabilité des globules rouges et la viscosité plasmatique. L'existence d'une hyperviscosité sanguine corrélée au degré de la surdité a également été authentifiée dans le cadre de surdités progressives [25] ou brusques [26-27]. Une hyperagrégabilité plaquettaire et une hypercoagulabilité ont été constatées chez des patients porteurs de troubles audio-vestibulaires [28 -29]. Enfin, la survenue d'un spasme vasculaire, provoqué par la libération locale de substances vasoactives, est une hypothèse séduisante pour expliquer la réversibilité de certaines surdités brusques. L'association entre migraine et surdité brusque plaide en faveur de cette hypothèse [30].

Causes infectieuses:

Ici la méningite bactérienne est la cause la plus fréquente chez les enfants.

Les otites internes peuvent être également incriminées notamment une atteinte virale (labyrinthite endolymphatique virale). Dans ce cas, la surdité est généralement brusque avec fébricule et rhinopharyngite. Parfois cette otite interne peut être une complication de la grippe, des oreillons, de la rougeole, de la mononucléose infectieuse ou d'une infection à adénovirus.

Causes toxiques: Habituellement, ce sont les antibiotiques qui sont en cause aminosides (streptomycine, amikacine, gentamycine, kanamycine, néomycine, etc.), vancomycine ; ces antibiotiques peuvent provoquer des atteintes cochléaires et vestibulaires.

Les diurétiques dont le furosémide et la bumétanide peuvent également être cause de surdité de perception surtout en cas d'insuffisance rénale.

Certains antipaludiques comme la quinine, la quinidine, la chloroquine sont cités comme pourvoyeurs potentiel de surdité permanente.

Tous ces médicaments étant éliminés par le rein, leur ototoxicité est accrue lorsque la concentration plasmatique est élevée et prolongée, notamment en cas d'insuffisance rénale ou de déshydratation et chez les sujets âgés. Après une courte période de latence, on observe une surdité bilatérale, symétrique, prédominant sur les fréquences aiguës, des acouphènes, des vertiges et des troubles de l'équilibre.

Causes traumatiques : Dans les professions exposées à un bruit intense (industrie, aéroports, militaires), des altérations morphologiques de l'oreille interne apparaissent dès 120dB, suivies d'un déficit auditif temporaire ou définitif.

Presbyacousie : Surdité de perception due au vieillissement qui peut être précoce et débiter par une diminution de l'audition des fréquences élevées(18-20 kHz), puis des fréquences moyennes et basses(4-8Hz).

b. Les surdités rétrolabyrinthiques ou radiculaires

Ces surdités sont surtout dues à une atteinte du nerf VII par les bactéries, les virus, toxique, ou par une tumeur. Dans ce cas, à la surdité s'associe des troubles de l'équilibre.

c. Les surdités centrales

Elles sont rares et sont généralement associées à d'autres atteintes neurologiques.

Les surdités de perception sont en général de mauvais pronostic, irréversibles, inopérables mais seulement appareillables.

1.3.3.2. Les acouphènes

Les acouphènes sont des perceptions d'une sensation sonore localisée dans une ou les deux oreilles [31].

On distingue deux types d'acouphènes :

A. Acouphènes subjectifs (fréquents)

Ils sont perçus seulement par le malade sous forme de sifflements continus ou intermittents, de vomissements ou de vrombissements. Ils peuvent être intermittents ou continus, parfois pulsatiles. Des bourdonnements d'oreilles accompagnent souvent la surdité partielle. Leur pathogénie reste inconnue.

B. Acouphènes objectifs (rares)

Perçus à la fois par le malade et l'examineur, ils sont dûs à des souffles vasculaires dans les vaisseaux de la tête et du cou ou des contractions rythmiques des muscles de l'oreille moyenne ou du palais mou.

C. Etiologies

Les acouphènes subjectifs s'observent surtout après 50 ans et leur origine reste souvent inconnue [32]. Les étiologies habituelles sont :

- présence d'un bouchon de cérumen dans le conduit auditif externe
- affections de l'oreille moyenne : otite, otospongiose
- affections de l'oreille interne : presbycusie, vertige de Ménière
- atteinte du nerf acoustique, des voies nerveuses supérieures ou des centres auditifs corticaux
- obstruction de la trompe d'Eustache
- hypertension, artériosclérose, traumatismes sonores, médicaments ototoxiques

- obstruction artérielle, anévrisme ou tumeur vasculaire au niveau de la carotide. Les acouphènes sont souvent pulsatiles.

Le traitement reste celui de l'affection causale. La stimulation électrique transcutanée donne des résultats de durée limitée. Les méthodes de relaxation, les vasodilatateurs et les benzodiazépines peuvent être utiles.

1.4. Généralités sur la leucémie myéloïde chronique (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération incontrôlée de la lignée myéloïde [33]. La conséquence est l'apparition au niveau de la moelle osseuse, d'une hyperplasie granuleuse importante prédominante avec passage dans le sang, d'éléments myéloïdes jeunes -essentiellement myélocytes et métamyélocytes [1].

L'hyperplasie granuleuse est consécutive à l'atteinte d'un progéniteur pluripotent. Dans 95 % des cas, elle est associée à une anomalie cytogénétique acquise spécifique : le chromosome Philadelphie (Ph₁). Cette anomalie cytogénétique est consécutive à une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [t (9 ; 22)] dont les points de cassures sont localisés respectivement en q11 et en q34. La conséquence de cette translocation est la formation d'un gène hybride dit BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia). Ce gène va coder pour une protéine à activité tyrosine kinase de 210 kDa [34]. La particularité de cette protéine est qu'elle a une activité phosphorylante plus importante que son homologue normal, la P145 in vitro et probablement, in vivo [34].

La découverte récente de l'Imatinib mésylate (GLIVEC^R), comme premier inhibiteur de la tyrosine kinase spécifique de la protéine BCR-ABL [2], a fait de la LMC un exemple d'hémopathie à thérapeutique ciblée. Des guérisons ou rémissions complètes prolongées ont été obtenues avec disparition complète de l'anomalie cytogénétique renforçant le concept qui évoque l'événement génétique moléculaire comme ayant un rôle majeur et unique dans la survenue du processus de malignité. Cependant,

l'existence de 5% des patients sans le chromosome Ph₁ laisse penser à une possible intervention d'autres événements dans la survenue de la LMC.

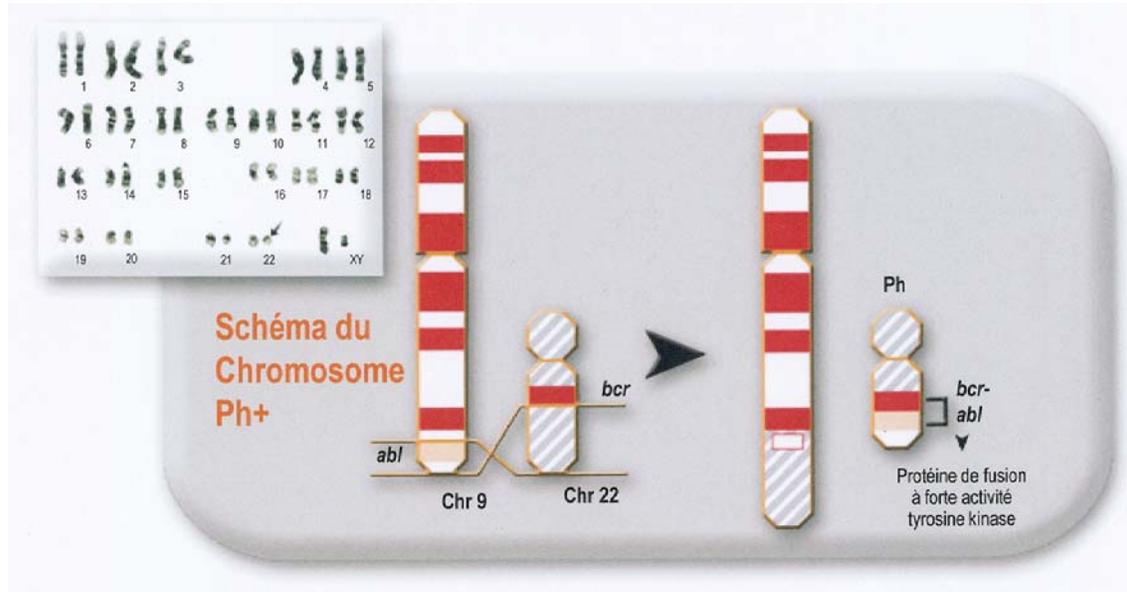


Figure 5. Représentation schématique de la translocation chromosomique t (9 ; 22) à l'origine de la LMC.

(1) Boris D, Devergie A, Gardembas M. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, *hématologie* 2004 ; 9 : 497-512 .

(2) Cox EB ; Baccarani M. Pronostic discrimination in « good risk » chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 1984 ; 63 : 789-99

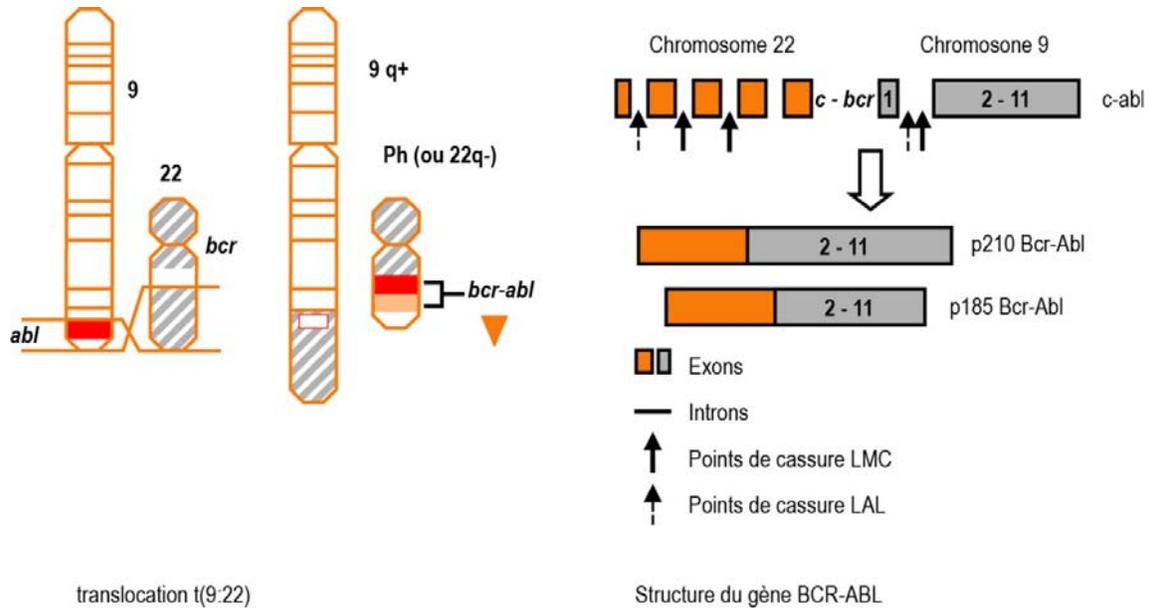


Figure 6: schéma montrant les événements de la translocation conduisant au transcrite Bcr-Abl. (1)Boris D, Devergie A, Gardembas M. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, hématologie 2004 ; 9 : 497-512 .

(2)Cox EB ; Baccarani M. Pronostic discrimination in « good risk » chronic granulocytic leukemia. Blood, 1984 ; 63 : 789-99

1.4.1. Clinique :

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives :

Phase chronique :

Cette première phase est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 3 à 4 ans [35]. Les signes cliniques sont insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic. La LMC est suspectée devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40% des cas) [2]. Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer [2] :

Une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant une asthénie, un amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs.

Un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie dans 50% des cas, parfois responsable d'une symptomatologie digestive.

Des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels.

Phase accélérée :

Elle correspond à une transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est en règle de 16 mois [4]. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » dans environ 20% des cas [2]. La blastose médullaire est comprise entre 5 et 30%.

Phase d'accutisation ou de transformation aiguë:

Elle survient en moyenne 3 à 5 ans après le diagnostic [35] et se définit par la présence de plus de 30% de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération [2] (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre [2] : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses. Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et des signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extra-médullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes de tissus mous.

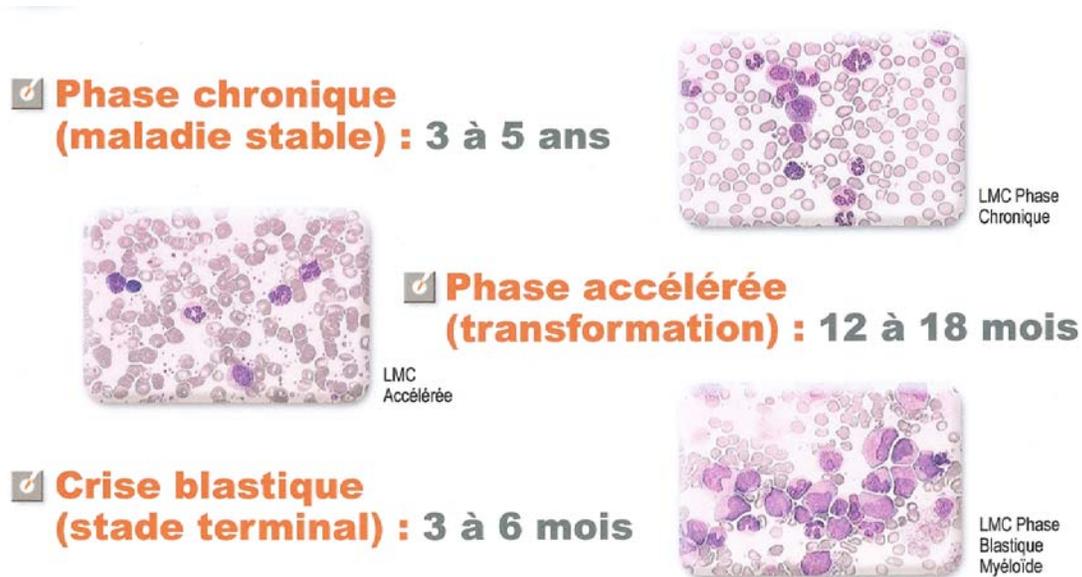


Figure 7: différentes phases dévolution de la maladie avec leur âge moyen de survie (WWW. Cml-lmc), le 28 Mai 2008.

1.4.2. Diagnostic

Diagnostic biologique

Le diagnostic positif de la LMC repose sur quatre examens essentiels :

L'hémogramme, le myélogramme, la cytogénétique et la cytochimie. Dans les cas typiques, l'hémogramme et la cytogénétique suffisent au diagnostic.

► L'HEMOGRAMME

→ Globules blancs

- La numération globulaire

Elle a une importance capitale et peut suffire au diagnostic dans certains cas. Elle montre une hyperleucocytose très forte avec en moyenne 100.000 à 300.000 GB/mm³. Les formes avec moins de 100.000 GB/mm³ sont des formes de début.

- Au frottis sanguin

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

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

→ **Globules rouges**

- La numération globulaire

Elle montre une anémie modérée, normochrome, normocytaire, arégénérative. Elle est parfois plus intense, son intensité est proportionnelle à la leucocytose. Elle est souvent absente dans la phase d'évolution chronique de la maladie.

- Au frottis sanguin

Une dystrophie érythrocytaire (anisocytose, polychromatophilie, ponctuations basophiles) sans anomalies morphologiques est possible ; ainsi qu'une érythroblastose, mais rare [35-36].

→ **Plaquettes**

- La numération

Elle montre une augmentation du taux des plaquettes. Ce taux est tout au plus normal avec des chiffres majeurs allant de 400.000 à 800.000 plaquettes /mm³. Il est parfois très élevé au delà de 1.000.000/mm³ et cela semble avoir une valeur péjorative [36]. La thrombopénie est aussi péjorative en faveur de la transformation aiguë.

- Au frottis sanguin

Les plaquettes sont de grande taille. Ce sont des macro- thrombocytes.

► **LE MYELOGRAMME**

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

► **ETUDE CYTOGENETIQUE**

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

Le caryotype est effectué par la technique des bandes, sans stimulation, sur les cellules médullaires. Il peut être effectué sur culture de cellules sanguines à condition qu'il y ait une myélémie. Il montre chez 95% des patients, l'existence d'un chromosome

Philadelphie. La recherche de cette délétion chromosomique est surtout importante dans les formes inhabituelles de la LMC ou de syndromes myéloprolifératifs aux fins de classification, celles comportant un Ph1 étant toujours des LMC. D'autre part l'évolution de ce chromosome Ph1 est un bon élément de surveillance de l'efficacité du traitement.

► LA CYTOCHIMIE

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

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

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

► AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

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

→ Dosage de l'uricémie et de l'uricurie

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

→**Dosage de l'histaminémie**

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

→**Dosage des lactodéshydrogénases (LDH)**

Son élévation accompagne surtout les formes très hyper leucocytaires.

1.4.3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A. Les réactions leucémoides

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

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

B. Autres syndromes myéloprolifératifs

a. La polyglobulie primitive ou la maladie de Vaquez

La maladie de Vaquez (MV) ou polyglobulie primitive est un syndrome myéloprolifératif résultant de l'expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente, à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire.

Son incidence est faible, de l'ordre de 3 cas pour 100000 habitants [3]. C'est une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic proche de 60 ans. Le sex-ratio est voisin de 1.

La description au printemps 2005 par plusieurs chercheurs de la présence dans les cellules myéloïdes de 80 à 90% des patients atteints, d'une mutation unique et activatrice dans le gène de la Janus Kinase JAK2 a constitué une contribution décisive à la compréhension de la pathogénie, et au diagnostic moléculaire de cette maladie [2]. Cette mutation JAK2V617F confère aux lignées cellulaires une hypersensibilité et une indépendance vis-à-vis de divers cytokines, dont l'érythropoïétine.

Souvent de découverte fortuite, devant la constatation à l'hémogramme de l'augmentation du taux de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules rouges ; la MV peut également être découverte à plusieurs occasions ; comme au décours de l'exploration d'une érythrose faciale ou des extrémités, d'un prurit aquagénique, des signes de thrombose comme le syndrome de Budd-Chiari, parfois un AVC lié à une hyperviscosité sanguine importante.

A l'hémogramme, il y a élévation du chiffre des globules rouges, des globules blancs, et des plaquettes. La masse globulaire est supérieure à 125% de la masse globulaire théorique.

Il existe une poussée spontanée des BFU-E (ces précurseurs poussent même sans EPO)

Le traitement fait recours à la monochimiothérapie par l'hydroxyurée.

Chez le sujet jeune on procède à des saignées répétées de manière à maintenir l'hématocrite dans les limites normales.

b. La thrombocythémie essentielle(TE)

La thrombocythémie essentielle (encore appelée thrombocythémie idiopathique, thrombocythémie primitive ou thrombocythémie hémorragique) est une maladie clonale d'origine inconnue qui touche un progéniteur multipotent hématopoïétique et qui donne lieu à une production excessive de plaquettes sans cause identifiable [37]. Sa fréquence n'est pas connue. La répartition selon l'âge et le sexe est l'une des premières particularités de ce syndrome myéloprolifératif [38]. L'âge moyen est de 60 ans, il existe globalement une prédominance féminine (sex-ratio : 1,67). Il existe en réalité dans cette maladie un deuxième pic de fréquence aux alentours de 30 ans, touchant la population féminine [38]. Cela explique que des problèmes de grossesse et de contraception se posent souvent de façon aiguë dans cette maladie. La plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic de la TE. Cependant, environ un quart des patients se présente avec des complications thrombotiques ou hémorragiques [37] ; par exemple : des accidents ischémiques cérébraux transitoires, thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, thrombose des veines digestives (par exemple, un syndrome de Budd-Chiari), ischémie digitale, épistaxis, ecchymoses, hémorragies digestives. Il peut s'agir également d'obstruction de la microcirculation par des plaquettes anormales.

Un taux de plaquettes au dessus de $600.10^9/l$ à l'hémogramme peut faire suspecter le diagnostic.

L'examen idéal est représenté par la biopsie médullaire qui confirme l'hyperplasie mégacaryocytaire.

L'évolution de la maladie est marquée par une transformation possible en leucémie dans 1,2% des cas.

Le traitement est basé sur la monochimiothérapie par l'hydroxyurée, l'interféron, et la prévention de thromboses par un antiagrégant plaquettaire.

c. Splénomégalie myéloïde

Ce syndrome myéloprolifératif atteint également les deux sexes, et l'âge médian est plus élevé que dans la LMC. Le syndrome clinique majeur est représenté par la splénomégalie, souvent très importante voire monstrueuse. La leucocytose est modeste avec une petite myélémie. L'anémie est fréquente avec surtout une dystrophie érythrocytaire et une érythroblastopénie. Les plaquettes sont en quantité normale ou diminuée. Le diagnostic est généralement fait avec la biopsie de moelle osseuse qui montre au début une hyperplasie réticulinique diffuse, et à un stade plus évolué une ostéomyélosclérose. Le score des PAL est habituellement augmenté et le caryotype, ne trouve pas de Ph1.

d. Leucémie myélomyélocytaire chronique

Elle associe typiquement une splénomégalie et une forte monocytose sanguine avec dystrophie. De nombreuses anomalies dysimmunitaires sont fréquemment retrouvées : gammopathies monoclonales, test de coombs positif. Des modifications du taux des enzymes érythrocytaires peuvent être détectées, de même qu'une élévation de l'HbF ; enfin une hyperuricémie, une élévation des LDH et du lysosome sont fréquentes. Chez l'enfant, on peut noter des adénopathies, des infiltrats cutanés, des xanthomes, des infections et une thrombopénie. [35]

e. Leucémies aiguës primitives

Elles peuvent être confondues avec une transformation de LMC, surtout lorsque l'étude cytogénétique montre qu'il s'agit d'une leucémie aiguë avec ph1. La biologie moléculaire montre un réarrangement différent de celui habituellement observé dans la LMC ; l'évolution est habituellement différente lorsque la chimiothérapie est efficace : retour en phase chronique avec persistance du Ph1 dans le cas d'une LMC,

rémission complète (souvent de brève durée) et disparition du Ph1 dans le cas des leucémies aiguës [39].

1.4.4. Complication et pronostic

A. Les complications métaboliques

- L'hyperuricémie

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

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

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

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

♣- Sur le plan thérapeutique, l'éducation du patient, et l'hygiène de vie sont très importantes (amaigrissement en cas d'obésité, régime, diminution des boissons alcoolisées), suivie de la prise en charge des co-morbidités et des facteurs de risque : hyperlipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie, tabagisme et obésité.

Pour la stratégie de prise en charge par les médicaments, la colchicine per os ou anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS) sont les médicaments de première ligne du traitement systémique. En l'absence de contre-indications, les AINS sont commodes. En cas de crise aiguë, une ponction articulaire et une injection de corticoïdes de longue durée sont efficaces et bien tolérées.

Chez les patients ayants des crises récidivantes, des arthropathies, des tophus ou des signes radiologiques de goutte, un traitement hypo-uricémiant est indiqué. Le but thérapeutique est d'abaisser l'uricémie pour promouvoir la dissolution des cristaux et

prévenir la formation de cristaux, ce qui est atteint en maintenant l'uricémie au dessous de 360micromol/ml ou 60mg/ml.

L'allopurinol(ZYLORIC®) est l'hypo-uricémiant approprié en commençant à faible dose et en augmentant de 100mg toutes les 3 ou 4 semaines s'il le faut. S'il existe une toxicité à l'allopurinol on peut utiliser les autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, un médicament uricosurique ou une désensibilisation à l'allopurinol s'il y avait seulement une discrète éruption. Le probénécid ou la sulphinpyrazone peuvent être utilisés comme alternatives à l'allopurinol chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais sont relativement contre-indiquée en cas de lithiase rénale. La benzbromarone peut être utilisée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée mais a un risque faible d'hépatotoxicité

Le traitement prophylactique des crises pendant les premiers mois du traitement hypo-uricémiant peut faire appel à la colchicine à la dose de 0,5mg à 1mg/j ou/et à un AINS (avec gastro-protection si besoin).

Si ma goutte est associée à un traitement diurétique, il faut si possible l'arrêter. En cas d'hypertension ou d'hyperlipidémie on peut considérer un traitement par le losartan ou le fénofibrate qui sont faiblement uricosuriques.

- Le syndrome de lyse tumorale

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

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

Le diagnostic repose sur :

□ La survenue brutale d'une anurie ou d'une oligoanurie dans les heures qui suivent le début de la chimiothérapie chez un malade présentant des facteurs de risque de syndrome de lyse, leucocytose $>100.000 /\text{mm}^3$; masse abdominale importante ; LDH élevée.

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

Son traitement comprend un volet préventif et curatif :

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

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

▪ L'hypercalcémie

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

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

▪ L'hypoglycémie

Elle est possible du fait de la consommation excessive, in vivo, par les granuleux anormalement nombreux.

B. Les complications hématologiques

- Les thromboses

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

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

- thrombose d'une veine périphérique qui peut se compliquer d'une thrombophlébite [40].
- thrombose au niveau de la veine porte et sus hépatique réalisant le syndrome de BUDD-CHIARI.
- thrombose des corps caverneux entraînant un priapisme.

En cas de thrombose constituée l'héparino-thérapie reste le traitement.

- Les hémorragies

Elles seraient liées à :

- une thrombopathie par trouble de la répartition des glycoprotéines plaquettaires et de la sécrétion du thromboxane A_2 .
- des troubles de l'hémostase primaire avec des déficits acquis en facteur willebrand. L'existence d'inhibiteur spécifique a été notée.
- des troubles de la coagulation du fait de la présence d'un inhibiteur de la coagulation dirigé contre un facteur coagulant.

C. Les complications rhéologiques

- La leucostase

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

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

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

- un tableau neurologique avec trouble de la conscience.

Le traitement d'urgence repose sur la leucophérèse.

- Les infarctus et les ruptures de rate

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

1.4.5. Facteurs pronostiques

Au moment du diagnostic

Grace aux thérapeutiques nouvelles, le pronostic de la LMC est devenu un sujet d'actualité. En effet l'évolution était, il y a quelques années, mortelle en 3 à 4 ans du fait de la survenue quasi inéluctable de la transformation aiguë terminale. L'indication de variables pronostiques au moment du diagnostic devient nécessaire pour mieux codifier les indications thérapeutiques. [41]

Pendant la phase chronique, la LMC se présente comme une maladie indolente, répondant facilement au traitement. Classiquement, après un délai médian de 3,5 ans,

survient inéluctablement une phase blastique, précédée le plus souvent d'une phase accélérée de durée variable, pouvant aller jusqu'à 12 à 18 mois. La phase blastique se termine fatalement par la mort dans un délai de 3 à 6 mois. Vingt-cinq pour cent des malades meurent de complications pendant la phase chronique [42]. La survie médiane des malades atteints de LMC s'est allongée récemment en raison d'un diagnostic plus précoce, et des nouveaux traitements anti-leucémiques ; La survie médiane est actuellement de 60 à 65 mois. Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 50 à 60 % contre 20% auparavant [43]. Plusieurs classifications ont été proposées :

La classification de SOKAL [42]

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

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

Age : en années

Rate : en cm sous le rebord costal

Plaquette : $N \cdot 10^9/l$

$\lambda_i(t)$: risque individuel

$\lambda_0(t)$: risque du groupe

Ce score a permis de répartir ces malades en 3 groupes. Un groupe de risque faible (risque inférieur à 0,8) avec une médiane de survie de 60 mois ; un groupe de risque élevé (risque supérieur à 1,2) ayant une médiane de survie de 32 mois ; un groupe de

risque intermédiaire (0,8 à 12) dont la médiane de survie était de 3,5 années [43-45-46-47].

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

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

(Sexe masculin=1 ; sexe féminin=2). [44]

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

Classification de KATARJIAN [46]

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

- Age \geq 60 ans ;
- la rate débordant de 10 cm ou plus le rebord costal
- les basophiles \geq 7% dans le sang ou \geq 3% dans la moelle
- les plaquettes \geq 700000/mm³
- les signes de la phase accélérée :
 - Basophiles \geq 20% dans le sang
 - Plaquettes $<$ 100000 mm³
 - Blastes \geq 15 % dans le sang
 - Blastes + promyélocytes $>$ 30 % dans le sang

- Evolution cytogénétique clonale

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

Tableau I: classification pronostique.

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

La classification de TURA

- Splénomégalie dépassant de 15 cm le rebord costal
- Hépatomégalie dépassant de 6 cm le rebord costal
- Thrombopénie $< 150.10^9$ par litre ou $> 500.10^9$ plaquettes /litre
- Globules blancs $> 100.10^9$ /litre
- Pourcentage de blastes dans le sang périphérique $> 1\%$
- Pourcentage des promyélocytes et des myélocytes dans le sang périphérique $> 20\%$.

Les malades sont classés en trois groupes :

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

-pronostic intermédiaire : Présence de deux ou trois critères

-Mauvais pronostic : Présence de 4 à 6 critères

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

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

Au moment du diagnostic la perte du chromosome Y, ne semble pas être un facteur de mauvais pronostic. Les autres anomalies additionnelles telles un double Ph, une trisomie du 8, un iso 17 q peuvent apparaître comme facteurs de mauvais pronostic [44]

Pendant le traitement

La réponse au traitement est aussi un facteur pronostique important. En effet l'obtention d'une RHC lors de la première évaluation est un facteur de bon pronostic. Le type de protocole utilisé est également un facteur de bon pronostic, notamment par l'interféron alpha et de moins bon pronostic s'il s'agit du busulfan. [47]

1.4.6. TRAITEMENT

A. Buts

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

L'avènement de la greffe de moelle allogénique a permis la guérison complète de la LMC jusque là constamment mortelle et reste à l'heure actuelle, la seule mesure thérapeutique susceptible de parvenir à ce résultat. Néanmoins plusieurs moyens sont disponibles.

B. Moyens thérapeutiques

a. La chimiothérapie

Les mono-chimiothérapies

Les médicaments actifs sont nombreux mais dominés par :

-le Busulfan (MISULBAN[®]) et

-l'hydroxyurée (HYDREA[®])

-Imatinib (GLIVEC[®])

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

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

Compte tenu de l'action retardée du busulfan, le traitement doit être réduit de moitié lorsque les globules blancs atteignent 30000/mm³ et interrompu si la leucocytose devient inférieure ou égale à 15000 globules blancs /mm³. Celui-ci sera repris dès que le chiffre des globules blancs sera supérieur ou égal à 50000/mm³. Le busulfan reste malgré tout un produit difficile à manipuler compte tenu de l'effet retardé. Ces effets secondaires sont :

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

-une hyperpigmentation dans les traitements prolongés

-une aménorrhée et une azoospermie

-la fibrose pulmonaire interstitielle

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

***L'hydroxyurée (HYDREA[®] capsule à 500mg)**

C'est un agent spécifique de la phase S en inhibant la synthèse d'ADN

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

Les effets secondaires sont limités à l'anorexie avec ou sans état nauséux. On note fréquemment une alopecie de grade I/II, une macrocytose et de façon plus exceptionnelle une dermatose maculo-squameuse ; des mélanonychies en bandes longitudinales ont été décrites avec l'HU [48-49].

Sa rapidité d'action et l'absence d'effets secondaires majeures en ont fait le médicament de première intention dans la phase chronique et ceci d'autant plus que l'hyperleucocytose est supérieure à 100000 globules blancs /mm³, de plus contrairement au busulfan, l'HU reste actif en phase acutisée [48-49].

Les autres mono-chimiothérapies

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

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

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

Ces mono-chimiothérapies ne prolongent pas la survie car, pour la plupart, elles n'ont pas d'action sur les cellules Ph1+.

Les poly-chimiothérapies

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

L'interféron alpha (INTRONA®; ROFERON®)

Il s'agit d'une glycoprotéine cellulaire avec une activité antivirale et immunomodulatrice. L'originalité et la supériorité de l'action de l'interféron-alpha (IFN- α) dans la LMC réside dans leur capacité à induire non seulement une rémission hématologique, mais surtout à obtenir une suppression partielle, voire complète du marqueur de la maladie : le Ph1. Les INF- α sont prescrits à la dose de 5.10^6 UI/m² /J par voie sous cutanée. La dose est adaptée à la tolérance et à l'efficacité. La réponse est liée à la phase évolutive de la maladie : ainsi la phase chronique précoce donne 60 à 80% de rémission hématologique complète (RHC), les phases chroniques tardives 50 à 60%, en accélération ou transformation aiguë 20 à 40% [50].

La surveillance du traitement est hématologique et cytogénétique [50]. Les effets secondaires de l'IFN-alpha sont principalement :

- Le syndrome pseudo-grippal qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol. Fièvre et asthénie en sont les éléments les plus constants.

- Les troubles neurologiques de la vigilance et des troubles psychiques sont parfois notés. Chez les sujets de plus de 60 ans, des troubles du rythme et de la tension artérielle sont fréquents.

- Une alopecie ainsi qu'une hyperpigmentation sont possibles surtout chez les mélanodermes.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase [51]

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

Imatinib mésylate (GLIVEC^R, STI 571^R ; gélule à 100mg)

L'Imatinib mésylate est le premier médicament anticancéreux de sa catégorie : il fait partie des anti-tyrosines kinases. Il est utilisé spécifiquement dans le traitement de certaines leucémies myéloïdes chroniques. Ce médicament empêche l'action d'une enzyme (la tyrosine kinase), qui contrôle le développement et la mort des cellules cancéreuses de la LMC qui sont Ph1 positifs (95% des LMC). Il est dérivé de la 2 phenolaminopyrine qui inhibe fortement l'activité tyrosine kinase de certaines protéines. L'Imatinib a démontré son efficacité dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) réfractaires à l'interféron ; il devient le traitement de première ligne de la LMC [53]. Il est administré en per os à la dose de 400 à 600 mg par jour. La surveillance est hématologique et cytogénétique. Dans les phases chroniques, on obtient des taux de rémission atteignant 90% avec disparition de l'anomalie cytogénétique (chromosome Philadelphie) dans près de 40% des cas ; mais moins efficace à la phase d'acutisation [52].

Les effets secondaires les plus fréquents sont : les œdèmes périphériques et périorbitaires, crampes, diarrhées, nausées, douleurs osseuses et myalgies, lésions cutanées, douleurs abdominales, asthénie, céphalées.

Les effets secondaires graves, mais rares après la deuxième année de traitement étaient principalement hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie, cytolysse hépatique.

Les nouvelles générations de tyrosine kinases [53]

.Dasatinib(SPRYCEL[®]) :

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

.Nilotinib (TASIGNA[®]) :

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

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

La greffe de moelle osseuse

.la greffe de moelle allogénique

C'est lors de la transformation blastique que la greffe de la moelle allogénique a été proposée. La survie était extrêmement médiocre sauf chez une minorité de patients qui ont survécu suffisamment longtemps pour être considérés comme guéris. La greffe a été ensuite proposée en phase chronique où elle donne actuellement un taux de 60 à 70 % de guérison [55]. Ce résultat est le meilleur des greffes en onco-hématologie. Il est d'autant plus spectaculaire que cette méthode permet pour la première fois des guérisons dans une maladie jusque là constamment mortelle. La possibilité d'une greffe permet en effet d'éradiquer le clone leucémique chez la majorité des patients par un traitement intensif associant une chimiothérapie à haute dose et une irradiation corporelle totale. Les complications sont cependant encore fréquentes particulièrement

les pneumonies interstitielles, mais aussi les infections opportunistes et la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

.la greffe de la moelle autologue

Avec une moelle prélevée en phase chronique, elle fait l'objet de quelques essais prospectifs mais se heurte à la persistance du chromosome Ph1 dans le greffon [55].

b. Autres moyens thérapeutiques

. La radiothérapie

L'irradiation externe de la rate à été le premier traitement utilisé avec succès dans la leucémie <<splénique >> en 1312 [48]. Par la suite, elle a été employée jusque dans les années 60-70. Elle donne avec régularité de bons et rapides résultats en tant que traitement initial. La dose totale utile est de l'ordre de 6 à 10 Gy avec un fractionnement de 0,2 à 0,5 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine. L'effet antalgique est presque immédiat sur les grosses rates. La diminution de la leucocytose est rapide, amorcée en quelques jours et la normalisation est acquise en trois à six semaines, la régression de la rate est plus longue, entre 6 et 10 semaines. Cet état de réponse dure 4 à 12 mois mais l'hyperleucocytose réapparaît vers le cinquième mois.

Une nouvelle irradiation donne des résultats de moins bonne qualité et plus inconstants. Son indication actuelle est limitée, réservée aux formes volumineuses de splénomégalie douloureuse et en cas d'échec des traitements chimiothérapeutiques. [1]

.la splénectomie

Elle reste limitée dans ses indications aux cas avec grosse rate douloureuse et entraînant une gêne fonctionnelle majeure. La place de la splénectomie avant l'allogreffe de moelle semble également limitée aux splénomégalies majeures. En dehors de cette indication, la splénectomie n'augmente pas la survie des patients

allogreffés : une meilleure reconstitution hématologique est compensée par une augmentation de l'incidence de la GVH ; le risque de rechute est identique [56].

.la leucocytaphérèse

Elle est aisément réalisée aujourd'hui grâce aux séparateurs de cellules à flux continu, elle permet de retirer une quantité importante de leucocytes du sang périphérique. Dans des cas exceptionnels, des leucophérèses itératives ont permis de contrôler l'hyperleucocytose dans les premiers mois de grossesse, pendant lesquels la chimiothérapie aurait fait courir un risque fœtal inacceptable [57]. Elle a actuellement deux indications principales :

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

- recueil de cellules souches périphériques pour autogreffe.

Traitement adjuvant

Il comporte avant tout l'administration systématique d'inhibiteur de la xanthine-oxydase freinant la formation d'acide urique. Le traitement cytolytique risque en effet d'aggraver l'hyperuricémie fréquente avant tout traitement. Une diurèse alcaline forcée est associée à la prise du médicament. Si l'on souhaite une action rapide et transitoire, l'urate oxydase (URICOZYME[®]) est alors indiqué, le relais étant pris après l'allopurinol.

1.4.7. Conduite thérapeutique [56]

Les scores pronostiques permettent de faire une prédiction statistique quant à l'évolution de la maladie dès le diagnostic en se basant sur des critères biologiques et cliniques essentiellement le nombre de plaquettes, le pourcentage de blastes dans le

sang, le pourcentage d'éosinophile et la taille de la rate. Les 2 scores les plus utilisés sont Sokal et Hasford. Pour les patients chez qui la greffe de moelle osseuse est envisageable, le score de Gratwohl est utile pour l'appréciation.

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

- complète (0% des cellules ph1+).
- partielle (< 35% de cellules ph1+)
- mineure (35-45% des cellules ph1+)
- absente (100% des cellules ph1+).

Le traitement par Imatinib est mis en route après un bilan initial qui comprend obligatoirement un myélogramme avec analyse caryotypique permettant la détection et la quantification des mitoses ph1+ complétées par l'analyse en PCR quantitative du transcrite Bcr-Abl.

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

Le but devant être à partir du 6^{ème} mois de traitement, l'obtention d'une réponse cytogénétique complète et d'une réponse moléculaire qui est mesurée par la négativation du rapport $p210^{Bcr-Abl/abl}$ avec une réduction de cette valeur de 3 log par rapport aux valeurs initiales pour atteindre des valeurs inférieures à 10^{-4} à 12 mois.

Une augmentation de ce rapport après obtention d'une rémission cytogénétique complète doit faire craindre le développement d'une résistance surtout une rechute.

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

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

Réponse au traitement par l'Imatinib

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

1.5. Généralités sur la revue scientifique [58]:

C'est une revue académique destinée à publier des travaux de recherche originaux et à animer le débat scientifique. Les articles publiés sont examinés auparavant par un comité de lecture composé de chercheurs de la même spécialité.

La publication d'un travail de recherche dans une revue scientifique permet de le confronter à la communauté scientifique, et d'archiver les résultats pour référence ultérieure. Dans le cadre de l'évaluation des performances de recherche, on tente de

comptabiliser le nombre de publications, l'impact des revues scientifiques dans lesquelles elles sont publiées, et le nombre de publications ultérieures citant chacune d'elles. Cette technique d'évaluation, parfois décriée pour ses biais, est appelée bibliométrie.

Ces revues peuvent être l'émanation des sociétés savantes ou d'académies des sciences, mais peuvent aussi avoir été fondées indépendamment. Des éditeurs de presse se spécialisent dans leur édition, impression et distribution.

La première revue scientifique a vu le jour à Paris en 1665 sous le nom de « Journal des savants ». Son émule britannique, les *Philosophical Transactions of the Royal Society*, apparus la même année, a servi de modèle aux futures revues scientifiques.

Le contenu d'une revue scientifique se présente généralement comme une collection d'articles ayant des auteurs différents et de nombre variable. Les sujets de ces articles n'ont en général pas de rapport entre eux (excepté qu'ils appartiennent tous au domaine scientifique de la revue).

Le comité éditorial est un groupe de chercheurs auxquels les auteurs envoient leurs manuscrits. Il se charge de constituer un comité de lecture approprié pour le manuscrit, et assure l'anonymat de celui-ci en procédant à toutes les transactions entre celui-ci et les auteurs. Il est avantageux pour une revue de compter des chercheurs renommés dans son comité éditorial. Leur liste est en général publiée sur la seconde couverture de la publication.

Ni les auteurs, ni les membres des comités de lecture, ne sont rémunérés pour la publication d'un article. Une critique récurrente des revues scientifiques porte sur le prix des abonnements, particulièrement pour les institutions (bibliothèque de recherche, etc.). Certaines revues demandent le paiement des frais pour la soumission de tout manuscrit (qu'il soit finalement publié ou non).

Les droits d'auteur des articles sont en général transférés à la maison d'édition du journal. L'auteur doit pour cela signer un contrat de transfert, et conserve certains droits de distribution de son travail (sur son site Internet par exemple), avec cependant des conditions plus restrictives pour la version mise en forme par l'éditeur. Il est cependant nécessaire pour un auteur de demander l'autorisation d'inclure dans un ouvrage ultérieur un schéma ou une photographie publiée dans une revue, ce qui peut être jugé choquant.

La maison d'édition n'a cependant pas de droits de propriété intellectuelle sur le contenu lui-même de l'article. Par exemple, un travail ainsi publié peut le cas échéant, donner lieu à un brevet par les auteurs ou leur institution. Les idées et concepts apparaissant dans l'article peuvent être republiés et développés ailleurs, cependant, les autres auteurs ont une obligation morale (que font valoir les comités de lecture) de citer les premiers.

Matériel

et

Méthodes

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive conduite sur les observations médicales des malades.

2.2. Période d'étude

Notre étude a porté sur une période de 16 ans précisément du 1^{er} Janvier 1992 au 31 Décembre 2007.

2.3. Cadre d'étude

L'étude a été réalisée dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne du CHU du point G

Le CHU du point G, situé à 7,8 kilomètres de la ville de Bamako constitue la plus grande formation hospitalière du pays. Il est constitué de 14 services dont 4 services de chirurgie, et 10 services de médecine parmi lesquels les services d'hématologie médicale et de médecine interne.

a- Le service d'hémo-oncologie médicale

Le service d'Hématologie Oncologie Médicale du CHU du Point-G a été créé en juin 1998. Le bâtiment accueillant le service est à 2 étages divisant le service en 2 unités, l'unité B à l'étage et l'unité A au rez- de- chaussée. Il est situé entre le service de cardiologie A et le service de maintenance de l'hôpital du Point-G à l'Est, le service de médecine interne à l'Ouest, le service de cardiologie A au Nord et le pavillon basque au Sud.

Avec une capacité totale de 10 lits, l'unité B à l'étage comporte 3 salles d'hospitalisation communes et une salle unique. Sur cet étage sont également situés les bureaux du chef de service, du major en charge de l'exécution de la chimiothérapie, de même qu'une salle des infirmiers.

L'unité A comporte elle, 11 salles d'hospitalisation pour une capacité de 23 lits. Cette unité accueille également le bureau du médecin du service, du major, la salle des internes et celle des infirmiers, une salle de réunion, et un magasin.

Sur le plan des activités, le service est dirigé par un professeur titulaire en hématologie et oncologue médical assisté par un médecin généraliste, deux internes d'hôpitaux et des étudiants en année de thèse. Le personnel infirmier se compose de 09 infirmiers dont 04 techniciens supérieurs de santé.

Cette structure hospitalière est la seule, de troisième niveau dans l'échelle des services de santé au Mali bénéficiant de la prestation d'un seul hémato-oncologue

b- Le service de médecine interne.

En plein centre du CHU du point G et à quelques mètres des services d'Urologie, de Gynécologie-Obstétrique, et de laboratoire, ce service pluridisciplinaire accueille des patients souffrant d'affection diverses.

Du point de vue structure, le bâtiment accueillant le service est un bâtiment à un étage divisant le service en deux unités : l'unité C à l'étage et l'unité D au rez-de-chaussée.

L'unité C à l'étage est composée de 4 salles d'hospitalisation communes et d'une salle individuelle pour une capacité totale de 21 lits. On y retrouve également 4 salles consacrées au personnel, notamment le bureau du major de l'unité, la salle des infirmiers, celle des internes et celle des garçons de salle. Une salle d'eau est également mise à la disposition des accompagnants des malades.

L'unité D au rez-de-chaussée est composée de 3 salles d'hospitalisation communes et d'une salle individuelle pour une capacité de 10 lits. A ce niveau sont situés les bureaux du chef de service et de ses assistants. Comme à l'étage, des salles sont également consacrées aux infirmiers, au major, aux internes et aux DES.

Sur le plan académique, le service dispose de quatre professeurs dont un professeur titulaire en médecine interne, de deux autres professeurs agrégés en médecine interne, et d'un professeur agrégé en endocrinologie et maladies métaboliques, et enfin de deux assistants chef de clinique. Ils forment les étudiants en année de thèse, les médecins en cycle de spécialisation, et les internes des hôpitaux. Enfin les infirmiers et les garçons de salle travaillent sous la coordination des deux majors de service, chacun responsable d'une unité.

Les activités principales du service sont l'octroi des soins curatifs à travers des consultations externes et de la prise en charge des patients hospitalisés, la formation des étudiants en cycle de spécialisation, mais également ceux suivant le cursus de médecine générale. Le service dispose également d'une unité d'endoscopie digestive haute et basse. De part son caractère pluridisciplinaire, il joue également un rôle majeur dans la lutte contre les grandes maladies chroniques que sont le VIH, le diabète, la tuberculose.

2.4. Population d'étude

Patients souffrants de LMC et dont le diagnostic a été établi durant la période allant du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007.

➤ Critères d'inclusion

- ◆ L MC confirmée par biologie moléculaire ou (par cytogénétique)
- ◆ Patients ayant une LMC confirmée histologiquement sur une pièce de biopsie ostéo-médullaire.
- ◆ A défaut de ces données, a été exigée l'association des critères suivants :
 - une splénomégalie
 - une hyperleucocytose supérieure à 50.10^9 /l avec myélémie

- une moelle riche montrant une hyperplasie granuleuse prédominante sans trouble de maturation au myélogramme et en l'absence de syndrome infectieux

◆ toutes publications sur les troubles d'audition au cours de LMC.

➤ **Critères de non inclusion**

- LMC diagnostiquée en dehors de la période d'étude.
- Dossiers incomplets des patients souffrants de LMC.
- LMC non confirmée histologiquement, ni par biologie moléculaire, ou ne présentant pas l'association des 3 critères définis ci-dessus.
- Patients venus pour une prise en charge d'une LMC dont le diagnostic a été posé en dehors des services d'hématologie ou de médecine interne de CHU du point G.

2.5. Variables d'étude

Les paramètres sur lesquels notre étude a porté ont été :

- Les données socio-démographiques : l'âge, le sexe, l'ethnie, l'occupation, la résidence habituelle.
- Les données cliniques : histoire de la maladie, les anomalies de l'examen clinique notamment la surdité.
- Les données paracliniques : la NFS, le myélogramme, le caryotype, avis ORL.
- La thérapeutique
- L'évolution

2.6. Matériel d'étude

- Notre étude étant rétrospective, les recrutements ont été faits sur dossiers des patients hospitalisés ou vus en consultation.
- Pour la revue de la littérature, les bases de données bibliographiques reconnues et accessibles sur Internet à savoir Pubmed du NIH/NLM des USA (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez>) et Pascal de l'INIST-CNRS en France (http://articlesciences.inist.fr/fre/art_index.phtml), ont représenté les sources de données.

2.7. Technique de recrutement

Les données ont été collectées pour chaque patient sur une fiche d'enquête individuelle et enregistrées sur logiciel informatique pour analyse et interprétation.

2.8. Analyse des données

Les données collectées ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS pour Windows version 12.0 (SPSS Inc ;,Chicago, Illinois, USA). Les tableaux et les figures ont été réalisés à l'aide de Microsoft Office Excel 2007. La comparaison des proportions s'est effectuée avec le test d'Anova.

2.9. Ressources humaines

Ce travail s'est déroulé au CHU du point G de Bamako sous la direction technique et scientifique du professeur Dapa A. DIALLO chef de service d'hématologie-oncologie médicale, initiateur et coordonateur de ce travail et du professeur Hamar A TRAORE chef de service de médecine interne.

2.10. Considérations éthiques

Notre étude a démarré après approbation du protocole de thèse. Les droits de propriété intellectuelle des différents acteurs ont été respectés. En effet, nous n'avons en aucun cas modifié les informations recueillies dans les documents consultés.

Résultats

Notre étude s'est déroulée sur une période de 16 ans, du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007. Elle a concerné les patients atteints de trouble de l'audition sur la LMC, hospitalisés ou vus en consultation durant cette période dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne du CHU du point G.

Pour atteindre nos objectifs, il était important dans un premier temps d'établir la fréquence des patients ayant une LMC, le profil sociodémographique et clinique des patients souffrant de cette hémopathie, de mieux apprécier la place qu'occupe les patients souffrant de trouble de l'audition sur cette pathologie.

31. Caractéristiques des cas de LMC

31.1. Aspects épidémiologiques :

Soixante-dix dossiers de malades (29 hommes et 41 de sexe féminin) hospitalisés ou vus en consultation ont été retenus du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007 conformément aux critères définis dans la méthodologie. Ceci approximativement correspond à une incidence de 4,4 nouveaux cas annuels.

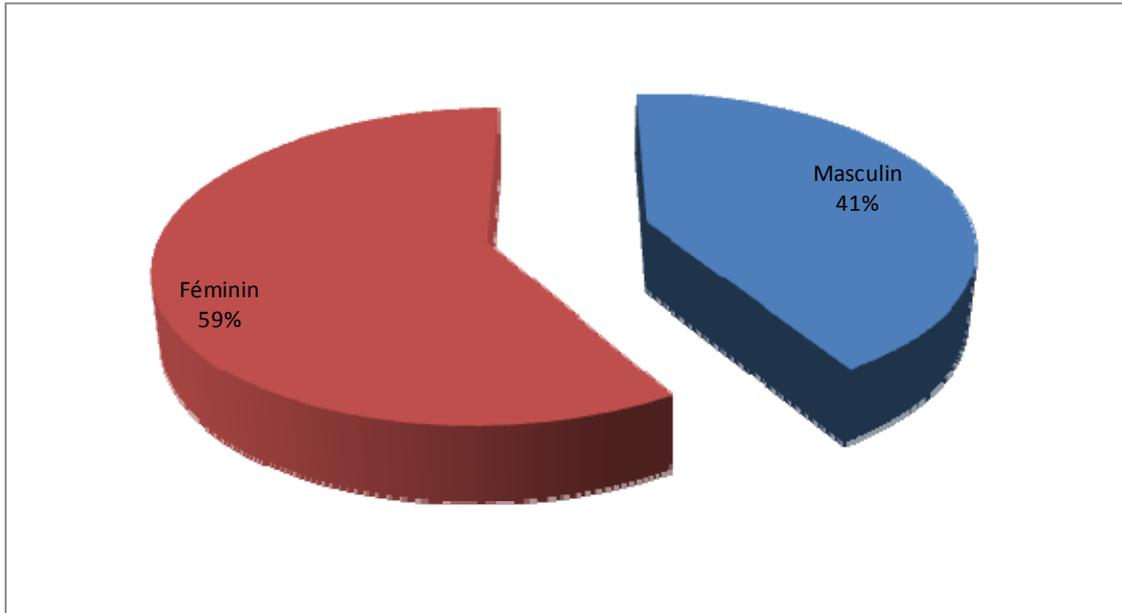


Figure 8. répartition des patients selon le sexe

Le sexe féminin était le sexe le plus représenté avec un sex-ratio H/F de 0,71.

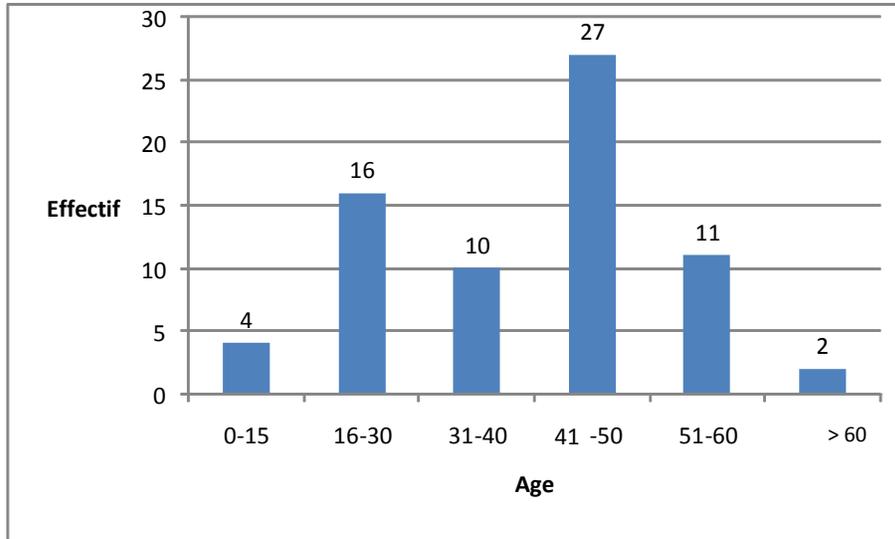


Figure 9: répartition des patients selon l'âge

La moyenne d'âge était de $38,14 \pm 13,98$ ans. La classe modale correspondait à l'intervalle 41-50 ans.

Le plus jeune malade avait 12 ans et le plus âgé 68 ans.

Tableau II: répartition des patients selon la résidence

Région de résidence	Effectif	Pourcentage (%)
District de Bamako	38	55,1
Kayes	8	11,6
Sikasso	6	8,7
Koulikoro	6	8,7
Gao/Tombouctou/Kidal	5	7,2
Ségou	4	5,8
Mopti	2	2,9
Sous total	69	100
Non précisé	1	1,4
Total	70	

La majorité des patients provenait du district de Bamako.

Les régions de Gao, Tombouctou, Kidal, Ségou et de Mopti étaient les moins représentées avec un effectif représentant 15,9%.

Tableau III: répartition des patients selon l'ethnie

Ethnie	Effectif	Pourcentage
Peulh	15	21,8
Bambara	13	18,8
Sarakolé	13	18,8
Malinké	10	14,5
Sénoufo	5	7,3
Autres ethnies	13	18,8
Sous total	69	100
Non précisée	1	
Total	70	

Quatre ethnies : peulh, bambara, Sarakolé et Malinké représentaient 73,9% de l'effectif total.

La rubrique autres ethnies se composent de 3 sonrhaï, 3 Kassouké, 2 Dogon, d'une ethnie non précisée et des ethnies mossi, mianka, bozo, dafing, représentées toutes par un seul cas.

Tableau IV: répartition des patients selon l'occupation

Occupation	Effectif	Pourcentage (%)
Femme au foyer	28	40,6
Cultivateur	12	17,4
Salarié (e)	10	14,5
Élève/étudiant	9	13,0
Commerçant	6	8,7
Autres	4	5,8
Sous total	69	100
Non précisé	1	
Total	70	

Les femmes au foyer, les cultivateurs et les salariés étaient les plus représentés avec 72,5% des cas.

La rubrique autres se composent de : 1 chauffeur interurbain, 1 mécanicien, 1 éleveur, 1 sans profession.

3.1.2. Aspects cliniques

Tableau V: répartition des patients selon l'ancienneté de la maladie.

Ancienneté (en mois)	Effectif	Pourcentage (%)
Inférieure à 6	12	18,7
6 à 12	15	23,4
12 à 18	17	26,5
18 à 24	11	17,1
Supérieure à 30	9	14,1
Sous total	64	100
Non précisé	6	
Total	70	

Seulement 42,1% des patients avaient consulté dans les 12 premiers mois après le début de la maladie.

Tableau VI: répartition selon le motif de consultation et/ou d'hospitalisation

Motif	Effectif	Pour cent
Splénomégalie isolée	22	31,4
Splénomégalie + hyperleucocytose	14	20,0
Splénomégalie + ADP	9	12,8
Splénomégalie + AEG	6	8,5
Splénomégalie + Anémie	6	8,5
Hépatosplénomégalie	5	7,1
Splénomégalie + épistaxis	3	4,2
Douleur abdominale + constipation + splénomégalie	2	2,8
Hépatosplénomégalie + ADP	2	2,8
Splénomégalie+fièvre	1	1,4
Total	70	100

La splénomégalie était un motif de consultation dans tous les cas de façon isolée ou associée à d'autres symptômes.

Tableau VII: répartition selon les signes fonctionnels

Signes	Nombre d'observation	Pourcentage (%)
Asthénie	38	54,2
Dyspnée	26	37,1
Vertige	23	32,8
Céphalée	15	21,4
Constipation	15	21,4
Anorexie	13	18,5
Toux	11	15,7
Diarrhée +Vomissements	9	12,8
Surdité partielle	6	8,57
Troubles visuels	5	7,14
Cophose	2	2,85
Baisse de libido	1	1,42

Huit(8) patients avaient des troubles de l'audition.

Tableau VIII: répartition selon les signes physiques

Signes	Fréquence	Pourcentage (%)
Splénomégalie	70	100
AEG	38	54,2
Pâleur	31	44,2
Adénopathie	30	42,8
Hépatomégalie	29	41,4
Ictère	7	10
Fièvre	7	10
Epistaxis	2	2,85

L'examen physique notait une splénomégalie chez tous les patients associée ou non à d'autres signes physiques.

3.1.3. Aspects biologiques

Tableau IX: distribution des patients en fonction des données de l'hémogramme

Paramètres de mesures	Limites	Effectif	Pourcentage (%)
Taux d'hémoglobine (g/dl)	< 5,9	9	13,2
	6- 9,9	39	57,4
	10-11,9	12	17,6
	>12	8	11,8
	Sous total	68	100
	Non precise	2	
	Total	70	
Taux des GB/mm ³	< 50000	3	4,4
	50000- 99000	9	13,2
	100000-1490000	11	16,2
	150000-300000	36	53
	300000-500000	7	10,3
	> 500000	2	2,9
	Sous total	68	100
	Non precise	2	
Total	70		
Taux de plaquettes	< 150000	8	12,1
	150000- 450000	38	57,6
	450000	20	30,3
	Sous total	66	100,0
	Non precise	4	
	Total	70	

Tableau X: distribution des patients en fonction des données du myélogramme

Paramètres	Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Richesse	Normale	25	40,3
	Augmentée	37	59,7
	Sous total	62	100
	Non précise	8	11,4
	Total	70	
Taux de blastes	< 5%	21	33,9
	5-30%	36	58,1
	>30%	5	8,1
	Sous total	62	100,0
	Non précisé	3	43
	Total	70	

Le myélogramme initial a été disponible pour 67 malades. Il a conclu le plus souvent à une moelle de richesse augmentée avec une blastose modérée.

Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire réalisée était disponible pour 32 patients. L'étude anatomopathologique a conclu à une hyperplasie granuleuse prédominante sans fibrose médullaire mutilante dans tous les cas.

Caryotype médullaire

Sur 70 malades, 19 ont bénéficié de la recherche du chromosome Philadelphie qui s'est avéré présent chez tous.

La translocation $t(9; 22)(q^{34}; q11)$ a été retrouvée chez 18 patients, dont 2 avaient en plus un remaniement du bras long du chromosome 8, un autre avait en plus de la translocation une inversion du chromosome 7 avec perte du segment chromosomique $7q^{32}q^{34}$.

Seul un patient n'avait pas la translocation standard $(9; 22)$, mais une translocation variante $(1; 9; 22)(q^{32}; q^{11})$.

Biologie moléculaire

Réalisée chez 16 personnes, elle a révélé la présence du transcrit Bcr-Abl dans tous les cas.

31.4. Aspects thérapeutiques

Tableau XI: type de traitement reçu

Type de traitement	Effectif	Pourcentage
Hydréa	70	100
Glivec après hydréa	19	27,7
Interferon alpha	1	1,5

Traitements spécifiques

Seulement 19 patients ont reçu un traitement par l'Imatinib mésylate (glivec^R) après une période de traitement par l'hydroxyurée.

Traitements non spécifiques

Tous les malades ont reçu systématiquement de l'allopurinol (Zyloric^R) à une dose de 300m/jour associé ou non à une alcalinisation et à une hyperhydratation.

3.2. caractéristiques des cas de LMC sans trouble de l'audition.

Tableau XII: évolution du taux moyen d'Hb, des GB, et des plaquettes chez les 62 malades sans trouble de l'audition.

Période	Hémoglobine (g/dl)	Leucocytes /mm³	Plaquettes/mm³
1 mois	9,06	136121,46	410532,43
6 mois	9,34	62438,42	316420,43
12 mois	10,23	5854,25	176493,35

3.3. caractéristiques des cas de LMC avec trouble de l'audition.

Au total 8 patients (5 de sexe féminin et 3 de sexe masculin), soit 11% des patients souffrant d'une LMC ont fait un trouble de l'audition, dont 6 sous forme de surdité partielle et 2 sous forme de surdité totale.

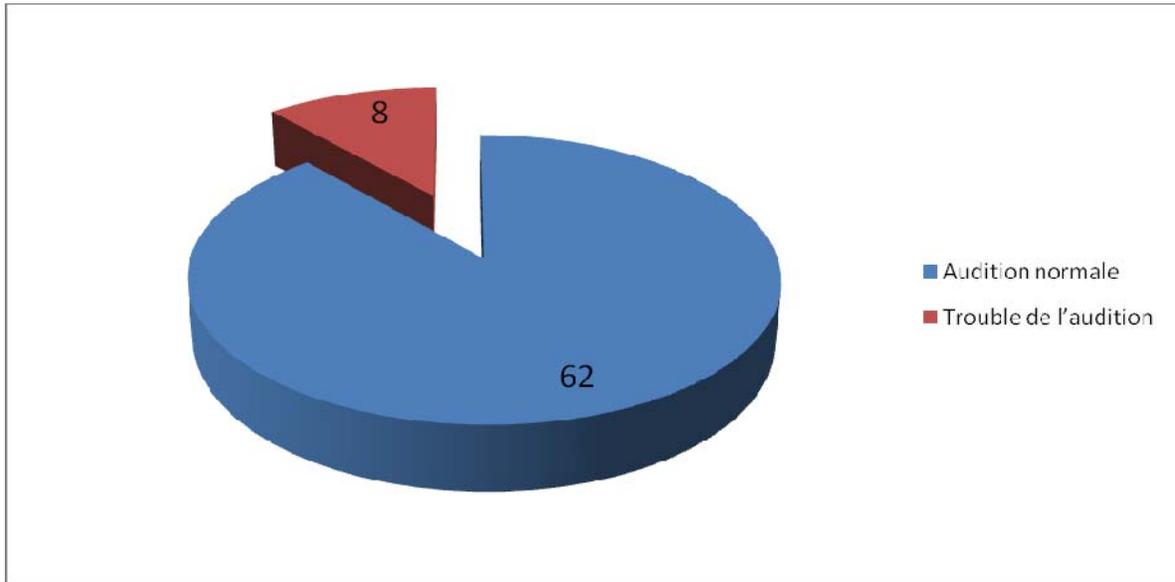


Figure 10: distribution des malades avec troubles de l'audition

Six malades étaient en phase d'évolution chronique de la maladie et les 2 autres en phase accélérée.

Ces patients avaient un âge moyen de $40,43 \pm 14,2$ ans. Le plus jeune avait 18 ans et le plus âgé 50 ans.

L'audiogramme était disponible pour un seul patient atteint de surdité totale, il concluait à une cophose.

Tableau XIII: Répartition des 8 patients avec troubles de l'audition selon les signes physiques retrouvés à l'examen.

Signes	Nombre d'observation	Pourcentage (%)
Splénomégalie	8/8	100
Asthénie	6/8	75
AEG	6/8	75
Adénopathie	5/8	62,5
Pâleur conjonctivale	4/8	50
Hépatomégalie	4/8	50
Epistaxis	1/8	12,29

Un (1) patient avait un trouble d'hémostase à type d'épistaxis.

Tableau XIV: caractéristiques cliniques auditives des cas de patients avec troubles de l'audition (N=8).

Caractéristiques		Surdité partielle (N=6)	Surdité totale (N=2)
Temps écoule entre son apparition et la 1ere consultation médicale (en mois)	< 6	1	1
	6- 12	2	1
	> 12	3	0
Moment d'apparition	Avant le diagnostic	2	2
	Après le diagnostic	3	0
	Non précisé	1	0
Temps écoule entre son apparition et la consultation en HOM (en mois)	< 3mois	4	1
	6-12 mois	2	1
Mode d'installation	D'emblée maximale	3	0
	Progressive	1	2
	Non précisé	2	
Caractère	Unilatéral gauche puis bilatéral	1	0
	Bilatéral d'emblée	4	0
	Non précisé	1	2
Signes associés	Vertige	2	0
	Céphalée	1	0
	Vertige et céphalée	2	2
	Non précisé	1	0

Les patients ont consulté tardivement le plus souvent.

L'anomalie fonctionnelle est maximale d'emblée avec un caractère bilatéral le plus souvent.

Les vertiges sont les signes le plus fréquemment associés.

Biologie

Au moment du diagnostic le taux moyen d'hémoglobine était de 7,88g/dl, celui des plaquettes était de 323383/mm³, et enfin la moyenne des globules blancs était de 216314/mm³.

Traitement

Que le diagnostic de LMC ait été connu avant ou après l'apparition des troubles de l'audition, les patients ont été mis sous hydroxyurée à une posologie initiale de 50mg/kg/jour associé à l'allopurinol et/ou une hydratation.

Tableau XV: évolution du trouble auditif dans le temps

Aucune amélioration de l'audition n'a été notée chez les deux patients ayant présenté une surdité totale malgré le traitement par l'hydroxyurée, et plus tard par l'Imatinib mésylate pour l'un d'entre eux.

Trois des 6 patients souffrant d'une surdité partielle (hypoacousie) ont vu leur audition améliorée sous traitement par l'hydroxyurée seule ou relayé par l'imatinib mésylate comme le récapitule le tableau suivant :

Evolution de la surdité partielle		Effectif
A 1 mois	Persistence	4
	Amélioration	1
	Non precise	1
	Total	6
A 6 mois	Persistence	2
	Amélioration	3
	Non precise	1
	Total	6
A 12 mois	Persistence	2
	Amélioration	3
	Non precise	1
	Total	6

On constate une amélioration progressive qui débute dès le 1^{er} mois de traitement et un pourcentage non négligeable d'amélioration de l'anomalie à partir du 6^{ème} mois de traitement.

Tableau XVI : association entre délai de consultation, leucocytose sanguine et trouble de l'audition.

Type de trouble d'audition	Délais de consultation	GB/mm ³			
		Effectif	50000 150000	151000 300000	> 300000
SURDITE PARTIELLE	< 12 mois	3	0	3	0
	≥ 12 mois	3	0	2	1
SURDITE TOTALE	< 12 mois	Effectif	50000 150000	151000 300000	> 300000
		0	0	0	0
	≥ 12mois	2	0	2	0

Ce tableau permet de conclure que tous les malades avaient un taux de leucocytes > 150.000/mm³ quelque soit le délai de consultation.

Tableau XVII: évolution du taux moyen d'Hb, des GB, et des plaquettes chez les 5 patients avec persistance des troubles d'audition malgré le traitement

Période	Taux d'hémoglobine (g/dl)	Taux de leucocytes /mm³	Taux de plaquettes/mm³
1 mois	6,85	153645,62	323383,35
6 mois	8,73	57800,56	160794,82
12 mois	9,56	7906,83	188567,35

Tableau XVIII : évolution du taux moyen d'Hb, de GB, et des plaquettes chez les 3 patients avec disparition de la surdité partielle sous traitement.

Période	Taux d'hémoglobine (g/dl)	Taux de leucocytes/mm³	Taux de plaquettes/mm³
1 mois	8,42	106200,05	256870,42
6 mois	11,35	34466,66	175850,28
12 mois	10,23	8994,33	198450,48

3.4. Comparaison entre sujets avec trouble de l'audition et sujets sans trouble de l'audition.

Tableau XIX : comparaison des taux moyens des leucocytes/mm³ des patients à différents moments de l'évolution du trouble auditif.

Patients	1 mois	6 mois	12 mois
Patients sans trouble de l'audition (N=62)	136121,46	62438,42	5854,25
Patients avec trouble de l'audition corrigé (N=3)	106200,05	34466,66	8994,33
Patients avec persistance de trouble de l'audition (N=5)	153645,62	57800,56	7906,83
P	0,141	0,543	0,576

Ce tableau semble nous révéler l'inexistence de différence statistiquement significative entre les leucocytes des trois groupes d'effectif.

Tableau XX: comparaison des taux d'hémoglobine/dl des patients à différents moments de l'évolution du trouble auditif.

Patients	1 mois	6 mois	12 mois
Patients sans trouble de l'audition (N=62)	9,06	9,34	10,23
Patients avec trouble d'audition amélioré (N=3)	8,42	11,35	10,45
Patients avec persistance de trouble de l'audition (N=5)	6,85	8,73	9,56
P	0,645	0,177	0,071

Une différence du taux d'hémoglobine semble naitre entre les différentes populations à partir du sixième mois.

Tableau XXI: Comparaison des taux moyens des plaquettes/mm³ des patients à différents moments de l'évolution du trouble auditif

Patients	1 mois	6 mois	12 mois
Patients sans troubles de l'audition (N=62)	410532,43	316420,43	176493,35
Patients avec trouble de l'audition amélioré (N=3)	256870,42	175850,28	198450,48
Patients avec persistance de trouble de l'audition (N=5)	323383,35	160794,82	188567,35
P	0,619	0,415	0,827

Le taux des plaquettes ne semble pas différent entre les 3 groupes de malades.

Commentaires

et

Discussion

4.1. Questions relatives à la méthodologie de l'étude

4.1.1. L'accès à la littérature relative au sujet traité

- ✚ Les bases de données de la littérature consultées sont celles qui étaient accessibles sur Pubmed et Pascal.
- ✚ L'accès à la plupart des documents consultés sur ces sites n'étaient pas gratuit.
- ✚ La commande des articles auprès des éditeurs prenait un temps relativement long.
- ✚ Nous n'avons pu disposer de littérature comparative au plan méthodologique.

4.1.2. Biais méthodologiques ou faiblesses de l'étude

La LMC est une maladie rare, et la surdité sur cette pathologie ne l'est pas moins. Ainsi nous avons estimé que pour avoir un échantillon relativement significatif, une longue période d'étude devait être considérée. L'année 1992 considérée comme le début de l'étude correspond au début des prestations dans les deux services de recrutement, du premier spécialiste en hématologie au Mali.

Le recrutement des cas n'a certainement pas été exhaustif pour plusieurs raisons :

- Certains dossiers ont été perdus ou exclus pour des données manquantes ou ne répondaient pas à nos critères.
- La non documentation de la recherche systématique des troubles de l'audition laisse supposer une sous- estimation des cas.
- Une exploration approfondie des cas avec les services d'ORL, de laboratoire, et d'imagerie n'a pas été conduite pour tous les cas.

4.1.2. Forces de l'étude

La rigueur dans les critères d'inclusion pour minimiser les biais.

L'étude a permis de révéler l'existence d'un trouble rare au cours de la LMC.

Les deux bases de données Pubmed et Pascal utilisées pour la revue de la littérature constituent des forums de références pour la diffusion des données scientifiques validées.

4.2. Données descriptives générales

4.2.1. Données sociodémographiques

Le sexe

Notre population de malades atteints de LMC est majoritairement féminine avec un effectif de 41 personnes contre 29 hommes, correspondant à un sex-ratio de 0,71. Ce résultat concorde avec celui de Tchao qui trouvait également en 1981 au Sénégal une prédominance féminine, mais sur un échantillonnage de 18 malades [59].

Cependant Kané en 1996 dans le service de médecine interne du Point G [1], Edjeme [60], DONGHO [61] à Yopougon, Yao [62] à Treichville en Côte d'Ivoire, ont observé une prédominance masculine.

Pour certains auteurs européens [63, 64, 65], il existerait une prédominance masculine avant 30 ans. Broustet [66] a plutôt noté que les femmes et les hommes étaient également touchés par la LMC.

L'âge

L'âge moyen de notre population d'étude était de 38,14 avec des extrêmes de 12 et 68 ans. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de l'adulte jeune entre 41 et 50 ans. Cette moyenne d'âge est comparable à celles rapportées par Edjeme [60] et d'autres auteurs européens qui la situent également autour de 41 ans [64 67, 68]. Cette

moyenne reste néanmoins supérieure à celle rapportée par certaines séries africaines. En effet Kané [1] rapporte 37,8, Eholie [69], Tea [70] rapportent une moyenne d'âge respectivement de 36, 16 et 35 ans. Hessou [71] rapportait une moyenne de 32,5 ans au Bénin en 1982.

Occupation

En analysant les catégories professionnelles, on constate que les femmes au foyer, suivies des cultivateurs sont les plus représentées. Ce résultat est superposable à celui de Kané [1] qui trouvait ce même profil de distribution.

4.2.2. Données cliniques

Dans notre étude, nous constatons que la splénomégalie est un signe constant dans 100% des cas. Cette observation est comparable à celle rapportée par la plupart d'auteurs africains. En effet Kané [1], Legbedji [72], Dongho [61], Edjeme [60] ont trouvé des chiffres entre 96,2% et 100%.

Aucun cas de LMC n'a été découvert à l'issu d'un hémogramme systématique comme c'est le cas dans 20% des cas selon certains auteurs européens [73, 33].

Les consultations tardives, la pratique non systématique de l'hémogramme, la méconnaissance des myélémies, et la non disponibilité des laboratoires de biologie médicale nous semblent être les causes probables de ce fait en Afrique.

4.2.3. Données biologiques

La leucocytose sanguine

L'hyperleucocytose a été une anomalie observée chez tous les patients.

Cinquante-six patients soit 82,4% avaient une hyperleucocytose supérieure à $100000/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic. Kané [1] avait trouvé que 70% de son échantillonnage avait une leucocytose supérieure à $100000/\text{mm}^3$. Kourouma [74] en

Côte d'Ivoire a également rapporté que 62% des malades avaient une leucocytose comprise entre 100000 et 200000/mm³.

En Europe, dans une série ancienne de 1000 malades à l'hôpital saint Louis de Paris entre 1955 et 1975, Guillot et Tanzer [75] ont noté que 50% des malades ont une hyperleucocytose comprise entre 100000 et 300000/mm³.

D'autres auteurs européens tels que TEILLET et al. [33] ont rapporté un taux de 66% des patients ayant une leucocytose comprise entre 50000 et 400000/mm³.

Le taux d'hémoglobine

L'analyse du taux d'hémoglobine permet de constater que 57,4% de nos patients ont une anémie comprise entre 6-9,9g/dl. Ce résultat est semblable au résultat obtenu par Kané [1] qui trouvait une anémie chez 52% des malades.

Ailleurs, de nombreux auteurs africains [1, 62, 70, 76, 77, 78] ont observé une anémie chez 90% des patients.

Cette anémie pourrait s'expliquer par des facteurs de Co-morbidité telle une parasitose, un paludisme, une malnutrition, ou une insuffisance médullaire en rapport avec le syndrome tumoral trop important.

Le nombre de plaquettes

Cinquante-sept virgule six (57,6%) des 66 patients dont le taux de plaquettes était disponible avaient un taux de plaquettes normal; 12,1% une thrombopénie et 30,3% une thrombocytose.

Edjeme [60] avait une proportion similaire pratiquement un taux similaire de patients ayant un taux de plaquettes normal, une faible proportion des malades thrombopéniques (5,8%).

Le myélogramme

Une blastose excédant 5% a été retrouvée chez 66,2% des malades. Kane [1] comme d'autres auteurs avaient trouvé cette tendance.

Chaque fois que l'analyse histologique de la moelle a été possible, la conclusion était celle d'une hyperplasie granuleuse compatible avec une LMC.

4.3. Les cas de surdité observés dans les services d'HOM et de médecine interne du CHU du Point G

Dans les services d'HOM et de médecine interne du CHU du Point G, nous avons pu recenser du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007, 8 patients ayant eu un trouble d'audition sur LMC. Cinq étaient de sexe féminin et 3 de sexe masculin. Gul et al. [79] ont rapporté en 2008 sur un recrutement de 28 cas dans la littérature 15 femmes et 13 hommes.

Parmi les 8 patients, 6 étaient en phase chronique de la maladie et les 2 autres en phase accélérée. Cette observation rejoint celle de Resende et al.[12] qui ont rapporté dans leur recensement une quasi-totalité des patients en phase chronique (26/27 cas). Selon Naithani[80] la surdité surviendrait en phase de transformation aigüe leucémique

En association avec la surdité, cinq patients avaient des troubles visuels, 4 des vertiges, et/ou des céphalées, et 3 autres des acouphènes. Ces signes et symptômes font tous partie de ce groupe de manifestations neurologiques pouvant s'observer chez les patients leucémiques. Aucun cas de surdité n'est survenu de façon brutale comme cela est possible [81, 82], tout comme la baisse de l'audition n'a constitué un mode de révélation de la maladie. Certains auteurs rapportent des cas de LMC révélés par une surdité brutale [13, 14, 15, 80, 79]. Plusieurs raisons à notre avis expliquent cela : primo, les malades s'inquiètent moins d'une baisse progressive de l'audition, contrairement à une douleur abdominale ou une masse de l'abdomen. Secundo, ils consultent tardivement souvent après un traitement traditionnel non réussi. Tertio les

prestataires de santé ne demandent habituellement un hémogramme que devant les signes cliniques d'une anémie et ne sont pas qualifiés dans l'interprétation de ce bilan.

Les troubles de l'audition sur la LMC peuvent être attendues à partir d'une leucocytose supérieure à $500.000/\text{mm}^3$ selon Yao-Chung Hsu [14]. Un seul de nos patients avait un taux de leucocytes à $832.065/\text{mm}^3$, six avaient un taux de leucocytes compris entre 150.000 et $300.000/\text{mm}^3$. D'autres auteurs ont observé des troubles d'audition avec une leucocytose comprise dans cet intervalle [13, 83], ce qui donne peut être raison à Sung Won Chae qui pense que le nombre de leucocytes n'est qu'un facteur de risque de complication parmi d'autres comme la taille, la déformabilité des leucocytes, les caractéristiques spécifiques des réseaux de la microcirculation [13], et la compétition pour l'oxygène entre les leucocytes et les cellules tissulaires[85, 86].

Tous les patients ont reçu un traitement à base d'hydroxyurée à une posologie initiale de $50\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$. Trois de ces patients qui avaient une surdité partielle ont récupéré de leur audition à 12 mois sous traitement avec un taux de leucocytes moyen à $7906,63\text{mm}^3$. Sung Won Chae et al. [13] avaient observé une amélioration de la surdité cinq jours après avoir entamé une leucocytopherèse de 3 jours associée à une chimiothérapie par l'interféron alpha ($3\text{millionUI}/\text{jour}$) et l'hydroxyurée($0,3\text{-}4\text{g}/\text{jour}$) pendant 23 jours. Le taux des leucocytes était passé de $485.100/\text{mm}^3$ à $294.200/\text{mm}^3$ en 4 jours. Tout ceci s'est traduit par une amélioration de l'audition du patient confirmée par l'audiométrie.

D'autres cas avec amélioration de la surdité sous traitement ont été rapportés [13, 14, 81].

Comme ces auteurs, nous pensons que l'amélioration de la surdité n'est que la traduction de la réversibilité du syndrome d'hyperviscosité sous chimiothérapie.

Cependant, malgré le traitement par l'hydroxyurée, la persistance de la surdité a été déplorée chez cinq patients. Onwukeme et al. [87], Silva et al. [88] Baer et al. [89] ont également rapporté une persistance de la surdité malgré le traitement par l'interféron

et l'hydroxyurée pour certains malades; et l'interféron + cytophèrese pour d'autres. Nous rejoignons ici également ces auteurs sur les hypothèses selon lesquelles il y aurait eu une infiltration leucémique de l'oreille moyenne ou un infarctus de la cochlée qui se serait constitué avec le retard de prise en charge, après un syndrome d'hyperviscosité. La question qu'on peut se poser c'est cette relation du délai de constitution d'un infarctus à partir d'un syndrome d'hyperviscosité, puisque certains patients ont eu leur trouble d'audition amélioré malgré un traitement débuté tardivement (supérieur à 12 mois).

Dans notre cas, la cytophèrese n'a été effectuée que chez une patiente qui malheureusement est décédée 24 heures plus tard, ce qui ne nous a pas permis d'apprécier l'efficacité d'un traitement combiné leucophèrese+ hydroxyurée.

4.4. Revue de la littérature des troubles de l'audition au cours de la LMC

La LMC affecte rarement l'oreille [84]. Resende [12] avait recensé en 2007 seulement 27 cas de surdité rapportés dans la littérature au cours de la LMC.

En effet l'incidence des manifestations otologiques au cours d'une leucémie varie de 17 à 27% [90, 91], et les symptômes majeurs retrouvés par ordre de fréquence sont : une surdité, une otite séreuse, une otite moyenne aiguë, une mastoïdite, des acouphènes, des otalgies et même des paralysies faciales [87]. Les surdités rapportées ont été généralement bilatérales [87, 81, 88, 82], de type neurosensorielle [87, 88, 82], de survenue brutale [85, 87], débutant parfois par une hypoacousie unilatérale pour se développer ensuite en une surdité bilatérale [92, 93], restée unilatérale [94], peut être inaugurale de la maladie, ou survenir chez un malade anciennement connu.[13, 80] ; mais certains auteurs pensent que la LMC est découverte souvent dans les 15 jours suivant l'apparition de la surdité [94]. Cette anomalie de l'audition surviendrait pour un taux de leucocytes supérieur à $500.000/\text{mm}^3$ [14], et à une phase de transformation leucémique selon certains auteurs [80].

La pathogénie de la surdité au cours de la LMC est très complexe et inclut probablement plusieurs mécanismes tels une infiltration leucémique, une hémorragie de l'oreille interne, une infection, et le syndrome d'hyperviscosité sanguine [83, 89, 95]. Ces mécanismes dépendent de plusieurs facteurs comme : le nombre, la taille et la déformabilité des leucocytes [14], les caractéristiques spécifiques des réseaux de la microcirculation [84] et la compétition pour l'oxygène entre les leucocytes et les cellules tissulaires [85, 86]. Le caractère très adhésif des cellules blastiques expliquerait le développement de la leucostase au cours de la LMC [90]. En effet pour certains auteurs, la LMC est un cancer qui a une prédilection pour le labyrinthe [96]. Ainsi cette leucostase entraînerait une occlusion de l'artère labyrinthique qui est une artère terminale provenant de l'artère basilaire et qui alimente la cochlée et le vestibule [82] entraînant une surdité irréversible [95]. Six autopsies ont été rapportées dans 4 publications [83, 81, 92, 97] avec un cas d'infiltration du 8^{ème} nerf crânien, 2 exemples d'ossification labyrinthique [83], une dégénérescence neurosensorielle des cochlées [97], une infiltration des cellules leucémiques de la cochlée avec destruction de l'organe de Corti [81] et une dégénérescence de l'oreille interne et du 8^{ème} nerf crânien [92].

L'hémorragie dans la leucémie est décrite comme possible dans pratiquement toutes les structures de l'oreille [83, 91, 98]. Des hémorragies massives au niveau de l'oreille peuvent être responsables de vertiges, de surdité brusque, mais aucune relation entre l'importance de l'hémorragie et la symptomatologie n'a été trouvée [83]. D'après Schuknecht [99], l'hémorragie n'est pas le facteur déclenchant d'une surdité brusque chez des personnes en apparente bonne santé.

Les patients leucémiques étant plus sensibles aux infections, il n'est pas rare de trouver une otite moyenne aiguë ou une mastoïdite [100]. Une otite séreuse peut accompagner l'obstruction chronique de la trompe d'Eustache par un nodule leucémique nasopharyngé ou une hypertrophie leucémique d'une amygdale [91].

Le syndrome d'hyperviscosité est néanmoins considéré comme la principale cause de perte d'audition au cours de la LMC [83] par une augmentation de la viscosité sanguine qui en effet est un mauvais facteur de la microcirculation et s'observe souvent pour un taux de leucocytes supérieur à $500.000/mm^3$ [14]. La principale complication est une leucostase qui en fait est le fruit du caractère très adhésif de cellules blastiques [90]. Cette leucostase entraînerait une occlusion de l'artère basilaire qui alimente la cochlée et le vestibule [82] entraînant une surdité irréversible.

Egalement de petits agrégats et / ou thrombi leucocytaires peuvent mener à une obstruction de la circulation du cerveau, des poumons, et d'autres organes expliquant certains troubles observés à type de céphalées, d'œdème papillaire, de priapisme [97, 98].

On peut également assister à un AVC, ou une invasion tissulaire avec hémorragie [79, 101].

Par rapport à la prise en charge, l'amélioration de la surdité a été notée chez certains patients traités par cytophérèse et chimiothérapie. Cette amélioration a été obtenue précisément chez des patients avec un syndrome d'hyperviscosité, ce qui a fait suggérer que ce type de surdité est réversible [94]. Le délai rapide de prise en charge semble jouer un rôle très important dans la réussite de cette thérapie puisque le syndrome d'hyperviscosité serait un prélude à l'infarcissement qui lui est irréversible.

Pour les patients non améliorés malgré un traitement rapide et correct par chimiothérapie et cytophérèse, deux hypothèses sont avancées :

- 1- une leucostase avec occlusion de l'artère labyrinthique qui supplée la cochlée et le vestibule [82].
- 2- une infiltration de l'oreille interne, et de l'oreille moyenne [4].

Conclusion

et

Recommandations

5.1. Conclusion

Cette étude rétrospective qui s'est intéressée à l'incidence des troubles de l'audition associés à la LMC dans les services d'HOM et de médecine interne de l'hôpital du point G de 1992 à 2007 permet après une revue de la littérature, de tirer les conclusions suivantes :

- Les troubles de l'audition au cours de la LMC apparaissent comme des symptômes rares même s'ils peuvent constituer une circonstance de découverte de la maladie.
- Aucune étude prospective n'a encore été consacrée aux troubles de l'audition au cours de la LMC.
- A partir des cas publiés, quatre hypothèses sont discutées pour expliquer leur physiopathologie: le syndrome d'hyperviscosité lié à l'hyperleucocytose sanguine, l'infiltration leucémique de l'oreille interne, l'hémorragie, et les infections.

Le syndrome d'hyperviscosité lié à une hyperleucocytose sanguine a semblé être en cause dans 3 des 8 cas recrutés dans le cadre de notre étude.

Des études prospectives analytiques permettront d'avoir une certitude sur les différentes hypothèses énoncées pour mieux comprendre les troubles de l'audition associée à la LMC.

5.2. Recommandations

Au terme de cette étude, nous formulons les suggestions suivantes :

➤ **Au Ministère de la santé**

S'impliquer dans la lutte contre les hémopathies en général au même titre que les maladies infectieuses curables. Pour cela, il faut :

- former des spécialistes en hématologie, dans l'optique de décentraliser les structures de diagnostic et de prise en charge des affections hématologiques gage d'un diagnostic et d'une référence précoces ;
- mettre en œuvre d'une politique d'accès aux médicaments antimétaboliques peu onéreux ;
- appuyer la recherche sur la LMC;

➤ **Au gouvernement du Mali**

- réviser à la baisse les coûts des prestations sanitaires limitant l'accès aux outils diagnostiques et thérapeutiques de premier choix; aux consultations et à l'hospitalisation.
- mettre en place un système de sécurité sociale performant aidant à la prise en charge des patients souffrant d'hémopathie maligne ;

➤ **Aux praticiens**

- intégrer systématiquement l'hémogramme dans tout bilan médical;
- rechercher systématiquement une myélémie sur chaque hémogramme en cas d'hyperleucocytose ;
- évoquer la LMC devant une splénomégalie, une hyperleucocytose avec présence de myélémie et référer rapidement le malade en hématologie ;
- standardiser les dossiers médicaux afin de permettre un recueil rapide du maximum d'informations ;
- informatiser des dossiers médicaux pour faciliter leur conservation ;

➤ **Aux services de laboratoire**

- mettre en place des procédures de validation des hémogrammes réduits aux cliniciens ;

➤ **Aux services d'HOM et de médecine interne**

- initier à partir de ce travail une étude prospective analytique en collaboration avec les services de laboratoire, d'ORL, d'imagerie médicale sur les troubles de l'audition au cours de la LMC ; pour mieux comprendre ces troubles et bâtir les meilleures stratégies de prise en charge ;

➤ **Aux étudiants**

- réaliser un examen physique complet notamment neurologique de tous les patients vus en consultation ou hospitalisés ;
- mesurer systématiquement la taille de la rate et du foie chez les malades souffrant de LMC dans un but de classification pronostique et de suivi ;
- tenir correctement les dossiers médicaux ;

➤ **Aux éditeurs des revues scientifiques**

- permettre une plus grande accessibilité sur internet aux publications ;
- revoir à la baisse les frais d'abonnement aux différentes revues.

➤ **A la population**

- réaliser un bilan périodique de santé ;
- recourir précocement à un professionnel de santé qualifié devant tout signe de maladie ;
- suivre correctement les prescriptions médicales.

Références

Bibliographiques

1- Kane B.

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

2- Leguay T, Mahon F-X.

Leucémie myéloïde chronique. Hématologie. Paris : Elsevier, 2001. 12p

3- Briere, Rochant J H.

Cahier de santé [éditorial], 1997, 3 : 3-7.

4- Philippe R.

Diagnostic et traitement de la leucémie myéloïde chronique, *Rev Praticien* **2005(55)** : 1647-1657.

5- Druker J B, Lee JS.

Chronic myelogenous leukemia. *Cancer principles and practice of oncology*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams 2000. 4898p.

6- Moukaila B, Toure I A, Gragnic G, Moukaila I

Hémopathies malignes à Niamey. A propos de 90 observations. *Med Afr Noire* 1996; **43(8/9)**: 228-234.

7- Kone I.

Bilan d'activité des hémopathies malignes, expérience du service d'hématologie du CHU de Yopougon. *Thèse, Med, Abidjan* 1990, N° 143.

8- Linhard J, Diop B.

Les leucémies chez le noir africain. A propos de 75 cas. *Med. Afr Noire* 1971, **18(4)** : 351-359.

9- Payet M, Camain R, Sankalen, Pene p.

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

10- Tea N, Abisse, Bassimbie D, Anglow M, Kone M.

Leucémie myéloïde chronique en Cote d'Ivoire à propos de 69 observations. *Med Afr Noire* 1993, **125** : 48-50.

11- Weir M, Byrd J C, Bloomfied D C

Leucémies myéloïdes aiguës et chroniques. *principes de médecine interne*. 15^{ème} édition. Paris: Flammarion.4655p.

12 - Resende L S R, Coradazzi A L, Rocha junior C.

Sudden bilateral deafness from hyperleucocytosis in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2000, **104**: 46-49.

13- Sung Won Chae, Jae Hoon Cho, Jang Hyuck Lee, Hee Joon Kang, Soon Jae Hwang.

Sudden hearing loss in chronic myelogenous leukaemia implicating the hyperviscosity syndrome. *J laryngol and otol* 2002, **116**: 291-293.

14- Yao-Chung Hsu, Chinh-Ying Su, Ruey-Fen Hsu.

Unilateral sudden hearing loss as a presenting manifestation of chronic myeloid leukaemia: case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;**130** : 271-273.

15- Mijiyawa M, Segbena A, David M.

Goutte révélatrice d'une leucémie myéloïde chronique. Réflexion sur les gouttes secondaires observées en Afrique noire. *Med Trop* 1995, **55(2)** :154-156.

16- Huynh TH, Johnson MW, Hackel

Bilateral proliferative retinopathy in chronic myelogenous leukemia.

Ret 2007, **27**(1): 124-5.

17-Yoshida K, Kinoshita H, Taniguti H, Chiazaki R, Nishida T, Kawakita S.

Priapism complicated by chronic myelogenous leukemia. *Hinyokika Kyo* 2007, **53**(5): 323-325.

18- Maiga O.

Les hémopathies malignes au MALI (à propos de 73 observations).Thèse, Med, Bamako 1983 ; N°4.

19- Snow J B, Martin J B

Troubles de l'olfaction, du goût et de l'audition. *Principes de médecine interne*, 4ème édition française, Paris 2000 : 3940p.

20- AG Mohamed, Soumaoro S, Timbo K, Konipo F.

Surdité de l'enfant en Afrique noire. Cas de l'école des sourds de Bamako(MALI). *Med Afr Noire* 1996, **43**(11) : 128-237.

21- Isabelle M.

Surdité de perception et pathologie vasculaire. *Mini-rev* 2000, **12**(6) : 351-8.

22- Tabuchi K, Kusakari J, Ito Z, Takahashi K, Wada T, Hara A.

Effect of nitric oxide synthase inhibitor on cochlear dysfunction induced by transient local anoxia. *Acta Otolaryngol* 1998, **107** : 648-53.

23- Ueda T, Murai T, Nario K, Fujita N, Miyahara H, Matsunaga T.

Inner ear blood flow in the rat after unilateral occlusion in the vestibular system. *Acta Otolaryngol* 1998, **533** : 403-22.

24- Pelisse J M, Perles B, Jobert F, Cappy N, Fabiai F, Baril C.

A propos de cent surdités brusques traitées en 10 ans : relation avec la maladie de Barlow. *JF ORL* 1988, **37** : 459-69.

25- Browning G, Gatehouse S.

Lowe G. Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* 1986, **18** : 121-3.

26- Ciuffeti G, Scardazza A, Serafini G, Lombardini R, Mannario E, Simoncelli C

Whole-blood filterability in Sudden deafness. *laryngoscope* 1991 ; **101**: 65-7.

27- Ohinata Y, Makimoto K, Haginomori SI, Araki M, Takahashi H.

Blood viscosity in patients with sudden deafness. *Acta otolaryngol* 1994; **114**: 601-7.

28- Lalanne M C, Doutremepuich C, Boj F, Traissac L, Quichaud F.

Some hemostatic and hemorheological disorders in auditory and vestibular impairments. *Thrombosis Research* 1992 ; **66**: 787-91.

29 - Asakura M, Kato I, Takahashi K.

Increased platelet aggregability in patients with vertigo sudden deafness and facial palsy. *Acta Otolaryngol* 1995, **520** : 399-400.

30- Virre ES, Baloh RW.

Migraine as a cause of sudden hearing loss. *Headache* 1996, **36**: 24-8.

31- Abou H, Mayaleh, Portman D.

L'acouphène: signe d'appel d'une LMC. *Rev.Laryngol-Otol Rhinol* 2004, **125**(3): 163-164.

32- Fattorusso V, Ritter O

Vademecum Clinique : du diagnostic au traitement. 17^e édition. Paris : Masson 2004. 1981p.

33-Teillet, Thieaud F, Dubreuil M, Teillet F

La leucémie myéloïde chronique. *Encycl Med Chir* Paris : SANG 1986. 3676p

34 - FoussardCh, Ifrah N.

Leucémie myéloïde chronique : Biologie Moléculaire.

Cancérologie aujourd'hui 1992 ; **1**(1) :8-13.

35- Guillot.

Leucémie myéloïde chronique : diagnostic et traitement. *Rev Prat* 1993, **43**(17) : 2263-1268.

36- Reiffers J, Montastruc M, Bilhou- Nabera C.

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

37- Jerry L. Spivak.

Polyglobulie primitive et autres syndromes myeloprolifératifs. *Principes de médecine interne*. 15^{ème} édition. Paris: Flammarion. 4655p.

38- Biere J.

Thrombocytose : orientation diagnostique. *Rev Prat* 1998, **48** : 1143.

39- Biere J.

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

40- Sankale M, Diop B.

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

41- Kantarjian HM, Smith TL.

Chronic myelogenous leukaemia : multivariate analysis of the association of patients characteristics and therapy with survival, *BLOOD* 1985; **66** : 1326-1335.

42- Sokal J E, Gomez G A

Pronostic significance of additional cytogenetic abnormalities at. Diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia. *Am j Med* 1990, **88**: 1-8.

43- Sokal J E, Cox EB, Baccarini M, Tura E.

And the Italian cooperative CML Study group. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukaemia. *Blood* 1984; **63**: 789-799.

44- Guillot F, Dreyfus B, Brizard A

Cytogenetic remission in CML using interferon- α 2a and hydroxyurea with or without low dose cytosine-arabinoside. *leuk. Lymphoma* 1991 ; **4** : p49.

45- Oberlin N.

Thrombocytémie essentielle. 3è édition. Paris : Ellipse 1994 : 43-7.

46- Sokal J E.

Prognosis in chronic myeloid leukaemia. *Haematol* 1987, **1**: 907-929.

47- Halkow P.

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

48- Kennedy BJ.

Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 1993; 82: 398-407.

49- Petit T, Maleisel F, Louvre B, Oberlin.

Aspect thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique en 1992. *J Med* 1992, **23** (1) :19-23.

50- Herve P, Hartman.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétique, médullaires ou circulantes en cancérologie. *Hématol* 1993, **13**(9) : 5.

51- Mahon F-X.

Traitement de la leucémie myéloïde chronique par le STI571 résultats préliminaires. *Hematol* 2001 ; **5** :1728-39.

52- Tanzer J.

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

53- WWW.medical forum .ch (12 octobre 2008).

54- Philippe B.

Myélémie chez l'adulte. *Rev Prat* 1995, **45**; 1413-6.

55- Herve P, Hartmann O.

Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques médullaires ou circulante en cancérologie. *Encycl. Med Chir*, 9^e édition. Paris: Flammarion 1993: 2543.

56- Fitzgerald G, Rowe J M, Meal.

Leucophoresis for control of chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1986, **22**: 213.

57- Forum medical Suisse 2007, **7**: 934-940.

58- La revue scientifique

http://fr.wikipedia.org/wiki/Revue_scientifique .Consulté le 27/04/2008.

59- Tchao I A M.

Contribution à l'étude de la LMC de l'adulte au Sénégal (à propos de 19 cas observés de 1976 à 1980) à l'hôpital A. LE DANTEC, Thèse, Med, Dakar 1981 ; n°91.

60- Edjeme G.L.W.

La classification de TURA dans la LMC : impact pronostique,

Thèse, Med, Abidjan 2008 ; n°59.

61- Dongho T.

Epidémiologie, clinique, para clinique et pronostic des LMC au CHU de Yopougon.

Thèse, Med, Abidjan 2001 ; n°178.

62- Yao Toutoukpo.

Contribution à l'étude des leucémies chroniques Thèse, Med, Abidjan 1981; n°303.

63- Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J.

The German CML Study group. Randomised comparison of interferon α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; **84**: 4064-4077.

64- Maigre M, Harousseau JL.

Leucémie myéloïde chronique acquisitions récentes. *Le concours médical* 1990 ; **23**(13) : 112-119.

65- Kennedy BJ.

Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 1993; **82**: 398-407.

66- Broustet A.

La leucémie myéloïde chronique in NAJMAN. Précis des maladies du sang 6è édition. Paris : Ellipse 1994 : 23-41

67- Briere J, roch hant H.

Editorial Hématologie « N° spécial »1997 : 3-7.

68- Allan NC, Shepherd PCA.

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

69- Eholie CO.

Etude des leucémies myéloïdes à propos de 52 cas au CHU de Yopougon. Thèse, Med, Abidjan 1996: 1814.

70- Tea N, Abisse, Bassimbie D, Anglow M, Kone.

Leucémie myéloïde chronique en Cote d'Ivoire à propos de 69 observations. *Med Afr Noire* 1993 , **125** : 48-50.

71- Hessou A.

Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde chronique de l'adulte au CNHU de Cotonou. A propos de 16 cas. Thèse, Med, Cotonou 1982, N°18.

72- Legbedji, Kock A.

Score de Sokal : Impact Pronostique et applicabilité dans la leucémie myéloïde chronique du noir africain. Thèse, Med, Abidjan 2005, N° 109.

73- Maigre M, Harosseau J.L

Conc, Med, Nantes1990 ; **112(9)** : 1760-1768.

74- Kourouma N.

Aspects thérapeutiques et résultats de la leucémie myéloïde chronique. A propos de 50 cas au CHU de Yopougon. Thèse, Med, Abidjan 1999, N°2371.

75- Tanzer J, Guillot.

Leucémie myéloïde chronique en hématologie par BERNARD DREYFUS, 2è édition. Paris : Flammarion, 1989. 620-642.

76- Nacoulma Eric WC.

Les leucémies myéloïdes chroniques au CNH de Ouagadougou. Thèse, Med, Ouagadougou 1997, N° 56.

77- Konan.

Profil hématologique de la LMC du noir africain à propos de 100 cas colligés aux CHU de Yopougon et de Treichville. Thèse, Méd, Abidjan 1997 N°2025.

78- Sahyon V E.

Contribution à l'étude de la LMC en Afrique de l'ouest à propos de 48 cas. Thèse, Med, Abidjan 1988 N°299.

79- Gul Ozbilen Acar, Engin Acioğlu, Ozgun Enver , Cem Ar , Serap Sahin.

Unilateral sudden hearing loss as the first sign of chronic myeloid leukemia, Arch Otorhinolaryngol 2007, **264**: 1513–1516.

80- Naithani R, Chandra J, Mathur NN, Narayan S, Singh V.

Hearing loss in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005, 66: 54–56.

81- Yabe T, Kaga K, Kodama A.

Temporal bone pathology of a patient without hearing and caloric reaction, and with counter-rotating after chronic myelocytic leukemia. *Acta Otolaryngol* 1989, **468**: 307-312.

82- Genden EM, Bahadori RS.

Bilateral sensorineural hearing loss as a first symptom of chronic myelogenous leukemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, **113**: 499–501.

83- Paparella MM, Berlinger NT, Oda M, el-Fiky F.

Otological manifestations of leukemia. *Laryngol* 1973, **83**: 1510–1526.

84- Andres E, Kurtz J.E, Malosel F, Dufour P.

Otological manifestations of acute leukaemia: report of two cases and review of literature. *Haematol* 2001; **23**:7–60.

85- Lichtman M.A, Rowel J.M.

Hypoerleucocytic leukemia: Rheological, clinical, and therapeutic considerations, *Blood* 1982; **60**: 279-283.

86- Vernant J.P, Brun B,Mannoni P, Reyfuss B.

Respiratory distress of hyperleucocytic granulocytic leukemias. *Cancer* 1979, **44**: 264-268.

87- Onwukeme KE, Obikili AG.

Blindness as a complication of chronic granulocytic leukemia. *Haelatol* 1991, **79**: 120-122.

88- Silva M, Bareford.

Sudden onset bilateral during therapeutic leukopheresis. *J Clin Apher* 1993, **83**: 153.

89- Baer MR, Stein RS, Dessypris EN.

Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer* 1985, **15**: 2865–2869.

90- Druss J.G

Aural manifestations of leukemia. *Arch Otolaryngol* 1945, **42**: 267-274.

91- Shanbrom E., Finch S.C.

The auditory manifestations of leukemia. *Yale J Biol Med*, **31**: 144-154.

92 - Smith N, Bain B, Michaels L, Craven E.

Atypical Ph negative chronic myeloid leukaemia presenting as sudden profound deafness. *J clin pathgol* 1991; **44**: 1033-1034.

93 - Chin Him C, Woo JKS.

Deafness in chronic myeloid leukemia. *Leuk lymphoma* 1997; **26**: 209-210.

94- Legros M, Hecquet P, Potron G.

Surdité au cours de leucoses myeloides chroniques. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1971 ; **88**:647-650.

95- Preston FE, Sokol RJ, Lilleyman JS, Winfield DA, Blackburn EK.

Cellular hyperviscosity as a cause of neurological symptoms in leukaemia. *Br Med J* 2007; **25**:76–78.

96- Yamada K, Kaga K, Suzuki J .

Temporal bone pathology in patients without caloric response, *Acta Otolaryngol* 1997;**114**: 586–594.

97- Lindsay J.R, Suga F.

Sensorineural deafness due to osteitis fibrosa. *Arch Otolaryngol* 1976, **102**: 37-42.

98- Zechner G., Altmann F.

The temporal bone in leukemia: histological studies. *Ann otol Rhinol Laryngol* 2000, **78**: 375-3867.

99- Schuknecht H.F, Igarashi M, Chasin W.

Inner ear hemorrhage in leukemia: A case report. *Laryngol* 1965, **75**: 662-668.

100- Dewever. M, Sevenig , Buyse.

Les manifestations otologiques de la leucémie, *Acta oto rhino laryngol* 1990 , **44** : 27-31.

101- Akenova Y.A, Akang E.E

Neurological manifestations of chronic myelogenous leukemia. *Afr J Med Sci* 1996, **25**:397-398.

Annexes

N°.....

Date.....

QUESTIONNAIRE D'ENQUÊTE SUR

**LES TROUBLES DE L'AUDITION AU COURS DE LA LEUCEMIE MYELOIDE
CHRONIQUE DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE-ONCOLOGIE MEDICALE DU
CHU POINT « G » DE BAMAKO.**

IDENTIFICATION DU MALADE :

Nom : Prénom :

Age : Sexe : Ethnie :

Profession :

Résidence :

MOTIF D'HOSPITALISATION OU DE CONSULTATION :

.....

DATE D'HOSPITALISATION OU DE PREMIERE CONSULTATION :

ANTECEDENTS :

Personnels

-médicaux :

-chirurgicaux :

Familiaux

-médicaux :

-chirurgicaux :

STATUT MATRIMONIAL :

Marié(e)

Célibataire

Divorcé(e)

veuf (veuve)

Nombre d'enfants :

Gestité , Parité , Enfants vivants , Avortement , Enfants décédés .

CLINIQUE :

Circonstance de découverte de la LMC :

Date du début de la maladie :

AEG : Oui

Non

P/S OMS si possible :

Poids antérieur si connu : Poids au diagnostique :

Taille : Surface corporelle :

Ictère : **Oui** **Non** Asthénie : **Oui** **Non**

Anémie clinique: **Oui** **Non**

Syndrome hémorragique : **Oui** **Non**

Fièvre : **Oui** **Non** , si oui à quantifier.....

Hépatomégalie : **Oui** **Non**

Adénopathie : **Oui** **Non**

Si oui préciser le siège et éventuellement les mensurations

Axillaire :

Cervicale:

Inguinal :

Autres siège à préciser :

Splénomégalie : **Oui** **Non**

Si oui préciser les caractères suivants :

Taille :

Surface : **régulière** **irrégulière**

Caractère douloureux : **Oui** **Non**

Examen pleuro-pulmonaire:

Cœur et gros vaisseaux : TA : Pouls : BDC

SIGNE DE COMPLICATION :

1-Acouphène : **Oui** **Non**

Si oui préciser les caractères suivants :

Temps écoulé entre l'apparition de l'acouphène et la première consultation médicale :

Temps écoulé entre l'apparition de l'acouphène et la première consultation en HOM :

Mode d'installation : d'emblée maximale installation progressive dans le temps

Caractère : unilatéral droit unilatéral gauche unilatéral droit puis bilatéral dans le temps
unilatéral gauche puis bilatéral dans le temps d'emblée maximal

Signes associés :

Vertige: **Oui** **Non**

Céphalée: **Oui** **Non**

3-Surdité partielle (hypoacousie) : **Oui** **non**

Si oui préciser :

Temps écoulé entre l'apparition de la surdité et la première consultation médicale :

Temps écoulé entre l'apparition de la surdité et la première consultation en HOM :

Mode d'installation : brusque précédée d'acouphène

Caractère : unilatérale droite unilatérale gauche unilatérale droite puis bilatérale dans le temps

Unilatérale gauche puis bilatérale dans le temps d'emblée bilatérale

Signes associés :

Vertige: **Oui** **Non**

Céphalée: **Oui** **Non**

3- Cophose : **Oui** **non**

Si oui préciser :

Temps écoulé entre l'apparition de la surdité totale et la première consultation médicale :

Temps écoulé entre l'apparition de la surdité totale et la première consultation en HOM :

Mode d'installation : brusque précédée de surdité partielle précédée d'acouphène

Précédée de surdité partielle et d'acouphène précédée de surdité partielle suivie d'acouphène précédée d'acouphène suivie de surdité partielle

Caractère : unilatérale droite unilatérale gauche unilatérale droite puis bilatérale dans le temps

Unilatérale gauche puis bilatérale dans le temps d'emblée bilatérale

Signes associés :

Vertige: **Oui** **Non**

Céphalée: **Oui** **Non**

AUTRES SIGNES DE COMPLICATION:

1-Baisse de l'acuité visuelle: **Oui** **Non**

Si oui préciser

Mode d'installation : d'emblée maximale installation progressive dans le temps

Caractère : unilatérale droite unilatérale gauche unilatérale droite puis bilatérale dans le temps unilatérale gauche puis bilatérale dans le temps d'emblée bilatérale

Signes associés :

Vertige: **Oui** **Non** Céphalée: **Oui** **Non**

2-Cécité: **Oui** **Non**

Si oui préciser :

Mode d'installation : brusque précédée de baisse de l'acuité visuelle

Caractère : unilatérale droite unilatérale gauche unilatérale droite puis bilatérale dans le temps unilatérale gauche puis bilatérale dans le temps d'emblée bilatérale

Signes associés :

Vertige: **Oui** **Non**

Céphalée: **Oui** **Non**

3-Priapisme : **Oui** **Non**

Si oui préciser :

Priapisme intermittent **Oui** **Non** priapisme aiguë **Oui** **Non**

Antérieur au trouble auditif **Oui** **Non** postérieur au trouble auditif **Oui** **Non**

De survenue concomitante avec le trouble auditif **Oui** **Non**

Autres signes de complication à préciser :

BIOLOGIE AU DIAGNOSTIQUE:

HEMOGRAMME	RESULTATS	VALEURS NORMALES
GR		
HT		
HB		
VGM		
CCMH		
TCMH		
Réticulocytes		
Plaquettes		
GB		
PN		
PE		
Basophiles		
Lymphocytes		
Monocytes		
Blastes		
Myéloblastes		
Erythroblastes		
Promyélocytes		
Myélocytes		
Métamyélocytes		
VS		

MYELOGRAMME:

Conclusion:

BIOPSIE MEDULLAIRE:

Conclusion:

AUTRES EXAMENS	RESULTATS	VALEURS NORMALES
Uricémie		
Créatininémie		
Glycémie		
GOT		
GPT		
Phosph alc		
Biliribine		

Test de COOMBS érythrocytaire direct :

Groupe ABO :

Rhésus :

Electrophorèse de l'hémoglobine:

CARYOTYPE :

Ph1

Positif

Négatif

Non fait

Translocation BCR/ABL **Positif**

Négatif

Non fait

Autres examens biologiques et résultats :

.....
.....
.....
.....
.....

IMAGERIE MEDIALE ET ENDOSCOPIE AU DIAGNOSTIQUE :

RX du thorax:

Echographie abdominale :

Fibroscopie œsogastroduodénale:

BMR:

Laparoscopie:

EXAMENS ORL REALISES

Audiométrie :

Autres examens et résultats :

TRAITEMENT:

CHIMIOThERAPIE:

Protocole-Molécule	Dose	Nombre de cures prévues	Nombre de cure administrées
--------------------	------	-------------------------	-----------------------------

TRAITEMENT ACCESOIRE:

TOLERANCE DIGESTIVE A LA CHIMIOThERAPIE (à préciser après chaque)

.....

EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

EVOLUTION	J15	J30	J45	J60	J90	J120
Asthénie						
Poids						
Température						
Rate						
Audition						
GR						
HT						
HB						
VGM						
CCMH						
TCMH						
Réticulocytes						
Plaquettes						
GB						
PN						
PE						
PB						
L						
M						
Blastes						
Myéloblastes						
Erythroblastes						
Promyélocytes						
Myélocytes						
Métamyélocytes						
VS						

Fiche signalétique

Nom **ASSIH**

Prénoms **Kouméabalo**

Titre de la thèse **Les troubles de l'audition au cours de la Leucémie myéloïde chronique. A propos de 8 cas observés dans les services d'hémo-oncologie médicale et de médecine interne du CHU du point G du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007. Revue de la littérature.**

Année universitaire **2008-2009**

Ville de soutenance **Bamako**

Pays d'origine **Mali**

Lieu de dépôt **Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) à l'Université de Bamako**

Secteur d'intérêt **Hématologie**

Identification form

Surname **ASSIH**

Given names **Kouméabalo**

Thesis' topic **Hearing disorders during chronic myeloid leukaemia. According to 8 cases reported in hemato-oncology and medicine at Point teaching hospital from January 1st,1992 to December 31st, 2007. Review of literature**

Academic year **2008-2009**

Graduation city **Bamako**

Homeland **Mali**

Registration place **Faculty of Medicine, of Pharmacy and of Odonto-Stomatology (FMPOS)'s library at University of Bamako**

Topic covered **Hematology**

Résumé

Les troubles de l'audition sont rares au cours de la leucémie myéloïde chronique et leur physiopathologie est encore mal comprise. L'objectif de notre étude était d'étudier les troubles de l'audition chez les malades reconnus pour une leucémie myéloïde chronique dans deux services hospitaliers de Bamako.

Cette étude est une étude rétrospective transversale qui a porté sur soixante-dix (70) dossiers de patients souffrant de Leucémie myéloïde chronique du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007.

Dans cette population de patients dont l'âge moyen était de 38,14 ans \pm 13,98 ans avec un sex-ratio H/F égal à 0,71, un trouble de l'audition a été rapporté chez huit (8) soit 11% des cas de leucémie myéloïde chronique. Ces 8 malades d'un âge moyen égal à 40,43 \pm 14,2 ans, sont répartis entre 5 femmes et 3 hommes

Parmi les hypothèses physiopathologiques discutées dans la littérature, l'hyperleucocytose responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine a semblé être en cause dans 3 des 8 cas de trouble de l'audition diagnostiqués dans le cadre de cette étude. Le caractère rétrospectif de l'étude autorise à considérer que les cas rapportés sous-estiment la fréquence des troubles de l'audition au cours de la leucémie myéloïde chronique. L'insuffisance des explorations ORL et en imagerie médicale ne permet pas non plus de tirer des conclusions satisfaisantes quant au mécanisme physiopathologique de ces troubles de l'audition.

Ce travail incite à une étude prospective avec une meilleure exploration des cas en ORL et en imagerie médicale pour mieux préciser la fréquence des troubles de l'audition au cours de la leucémie myéloïde chronique et comprendre leur physiopathologie. Ainsi on pourrait bâtir des stratégies efficaces de prévention et de prise en charge de ces complications.

Mots clés : LMC, surdité partielle, cophose, physiopathologie, traitement.

Abstract

Hearing disorders are seldom reported during the chronic myeloid leukemia. Their pathophysiology always is unknown. Our work targeted to study the hearing disorders among patients admitted for chronic myeloid leukemia in two hospital services in Bamako.

We carried out a retrospective, cross-sectional study on seventy (70) medical records, of chronic myeloid leukemia patients admitted from January 1st, 1992 through December 31st, 2007.

In this patients' series with 38.14 \pm 13.98 years as mean age, and a sex-ratio M/W of 0.71, a hearing disorder was reported among eight (8) patients, around 11% of chronic myeloid leukemia cases. These 8 patients meanly aged of 40.43 \pm 14.2 years, are divided up between 5 women and 3 men.

From pathophysiologic hypothesis discussed in the book review, hyperleukoctyosis responsible for the blood viscosity increasing seemed to be a cause in 3 of 8 cases of this study. Due to the prospective nature of our study, the hearing disorders frequency during chronic myeloid leukemia is under-estimated by the reported cases. The lack of ORL and medical imaging investigations, do not allow making some irrefutable conclusions, about the pathophysiology of these hearing disorders.

Our results motivate a prospective study, with a best investigation of cases in O.R.L. and in medical imaging, for a best accuracy of the hearing disorders frequency, during the chronic myeloid leukemia and an understanding of their pathophysiology. This would help to define some effective prevention and management strategies of its complications.

Key-words: CML, hearing loss, total deafness, pathophysiology, treatment

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette faculté et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis(e) à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux(se) et reconnaissant(e) envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !

Résumé

Les troubles de l'audition sont rares au cours de la leucémie myéloïde chronique et leur physiopathologie est encore mal comprise. L'objectif de notre étude était d'étudier les troubles de l'audition chez les malades reconnus pour une leucémie myéloïde chronique dans deux services hospitaliers de Bamako.

Cette étude est une étude rétrospective transversale qui a porté sur soixante-dix (70) dossiers de patients souffrant de Leucémie myéloïde chronique du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007.

Dans cette population de patients dont l'âge moyen était de 38,14 ans \pm 13,98 ans avec un sex-ratio H/F égal à 0,71, un trouble de l'audition a été rapporté chez huit (8) soit 11% des cas de leucémie myéloïde chronique. Ces 8 malades d'un âge moyen égal à 40,43 \pm 14,2 ans, sont répartis entre 5 femmes et 3 hommes

Parmi les hypothèses physiopathologiques discutées dans la littérature, l'hyperleucocytose responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine a semblé être en cause dans 3 des 8 cas de trouble de l'audition diagnostiqués dans le cadre de cette étude. Le caractère rétrospectif de l'étude autorise à considérer que les cas rapportés sous-estiment la fréquence des troubles de l'audition au cours de la leucémie myéloïde chronique. L'insuffisance des explorations ORL et en imagerie médicale ne permet pas non plus de tirer des conclusions satisfaisantes quant au mécanisme physiopathologique de ces troubles de l'audition.

Ce travail incite à une étude prospective avec une meilleure exploration des cas en ORL et en imagerie médicale pour mieux préciser la fréquence des troubles de l'audition au cours de la leucémie myéloïde chronique et comprendre leur physiopathologie. Ainsi on pourrait bâtir des stratégies efficaces de prévention et de prise en charge de ces complications.

Mots clés : LMC, surdit e partielle, cophose, physiopathologie, traitement.

Abstract

Hearing disorders are seldom reported during the chronic myeloid leukemia. Their pathophysiology always is unknown. Our work targeted to study the hearing disorders among patients admitted for chronic myeloid leukemia in two hospital services in Bamako.

We carried out a retrospective, cross-sectional study on seventy (70) medical records, of chronic myeloid leukemia patients admitted from January 1st, 1992 through December 31st, 2007.

In this patients' series with 38.14 \pm 13.98 years as mean age, and a sex-ratio M/W of 0.71, a hearing disorder was reported among eight (8) patients, around 11% of chronic myeloid leukemia cases. These 8 patients meanly aged of 40.43 \pm 14.2 years, are divided up between 5 women and 3 men.

From pathophysiologic hypothesis discussed in the book review, hyperleukoctyosis responsible for the blood viscosity increasing seemed to be a cause in 3 of 8 cases of this study. Due to the prospective nature of our study, the hearing disorders frequency during chronic myeloid leukemia is under-estimated by the reported cases. The lack of ORL and medical imaging investigations, do not allow making some irrefutable conclusions, about the pathophysiology of these hearing disorders.

Our results motivate a prospective study, with a best investigation of cases in O.R.L. and in medical imaging, for a best accuracy of the hearing disorders frequency, during the chronic myeloid leukemia and an understanding of their pathophysiology. This would help to define some effective prevention and management strategies of its complications.

Key-words: CML, hearing loss, total deafness, pathophysiology, treatment