

CYTOLOGIE DES HEMOPATHIES MALIGNES DE TYPE MYELOIDE A KINSHASA

JP. Mufuta^{1,*}, NZ. Kayembe², EK. Gini³, K. Mbayo², M. Mbuyi⁴, J. Muwonga²

¹:Service de Biologie Médicale, Clinique Ngaliema et Institut Supérieur des Techniques Médicales, Kinshasa.

²:Service de Biologie Clinique, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RDC

³:Service d'Oncologie Pédiatrique, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RDC

⁴:Service de Médecine Interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa, RDC

RESUME

Objectifs : Déterminer la part de différentes entités d'hémopathies malignes myéloïdes et identifier leurs caractères cytologiques et épidémiologiques.

Méthodes : L'étude s'est déroulée de 2004 à 2010 au sein de deux laboratoires de biologie médicale de Kinshasa. Après la ponction médullaire à l'aiguille intramusculaire ou spinale, les frottis des patients sont colorés au May Grunwald Giemsa. Les hémopathies myéloïdes malignes sont retenues, les variables cytologiques et épidémiologiques des patients sont étudiées.

Résultats : Soixante dix neuf hémopathies malignes du tissu myéloïde sont diagnostiquées sur un total de 483 malades ponctionnés. Elles sont réparties chez 52 hommes et 27 femmes. Ces hémopathies atteignent tous les âges. Leur distribution selon les tranches d'âge montrait une courbe ascendante avec trois paliers : la vingtaine, la quarantaine et la soixantaine. Les entités les plus rencontrées étaient: 39,2 % des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) ; 35,4 % de leucémie myéloïde chronique (LMC) et 24,1 % des syndromes myélodysplasiques (SMD). La LMC prédominait entre 20-39 ans ; les SMD et quelques LAM, entre 50-59 ans. Au-delà de 60 ans, on avait le grand pic des LAM et le second pic de la LMC.

Conclusion : Les hémopathies malignes myéloïdes présentaient une tendance à l'augmentation progressive sur la durée de l'étude. Les différentes entités apparaissaient plus tôt qu'à l'âge décrit dans la littérature avec un taux de SMD plus important.

MOTS CLES: Hémopathie maligne myéloïde - Leucémie - Cytologie - Myélogramme

ABSTRACT

Objectives: To determine the proportion of myeloid malignancies and identify their cytological and epidemiological characteristics.

Methods: The study proceeded from 2004 to 2010 in two medical laboratories in Kinshasa. After the medullary puncture with the intramuscular needle or spinale, the smears of the patients are coloured in May Grunwald Giemsa. The myeloid malignancies are retained, the cytological and epidemiologic variables of patients are studied.

Results: Seventy nine myeloid malignancies are diagnosed on a total of 483 punctured patients. They are distributed among 52 men and 27 women. These hematological malignancies reach all the ages. Their distribution across age groups showed an ascending curve with three stages: the twenties, forties and sixties. The entities most encountered were: 39.2% of acute myeloid leukemia (AML) 35.4% of chronic myeloid leukemia (CML) and 24.1% of myelodysplastic syndromes (MDS). CML prevailed between 20-39 years; MDS and some AML between 50-59 years. Beyond 60 years, there was the large peak of AML and the second peak of the CML.

Conclusion: The myeloid malignancies presented a tendency at the progressive increase over the study period. Different entities appeared earlier than age described in the literature with a higher rate of MDS.

KEYWORDS: Myeloid malignancies - Leukemia - Cytology - Myelogram

INTRODUCTION

Les proliférations myéloïdes se développent à partir de cellules souches myéloïdes à différentes étapes de leur différenciation. Elles sont dues à la conjonction d'une augmentation de la prolifération et à une résistance au phénomène de mort programmée [1]. A ces deux phénomènes s'ajoutent des anomalies de la différenciation pouvant aller jusqu'au blocage complet [2].

On distingue actuellement d'après l'OMS quatre catégories de proliférations myéloïdes : les leucémies aiguës myéloïdes, les syndromes myéloprolifératifs chroniques, les syndromes myélodysplasiques et une catégorie regroupant des entités intermédiaires dénommées « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » [2].

Les hémopathies malignes du tissu myéloïde viennent après les hémopathies malignes du tissu lymphoïde (79 cas contre 122) à Kinshasa, sur un total de 483 patients reçus pour la ponction médullaire [3]. Nous nous proposons dans ce travail, de dresser le profil des

aspects cytologiques médullaires et épidémiologiques des hémopathies malignes myéloïdes, des patients ponctionnés pour l'étude du myélogramme sur une période de 7 ans.

Il est vrai que le diagnostic de certains syndromes myéloprolifératifs ne passe pas par la cytologie médullaire. Ainsi, la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle ne pourront pas faire partie du profil.

METHODES

Patients et cadre de l'étude

L'étude portait sur les frottis médullaires de 79 patients atteints d'hémopathies malignes du tissu myéloïde, quels que soient l'âge et le sexe. Ces patients référés par les cliniciens, étaient reçus au laboratoire de Biologie Clinique des Cliniques Universitaires de Kinshasa et au laboratoire de Biologie Médicale de la Clinique Ngaliema de 2004 à 2010.

Méthodes

Les ponctions médullaires ont été réalisées à l'aide des aiguilles intramusculaires 19G1,5 ou des aiguilles à ponction lombaire pour enfant 20G1,5 ; sans anesthésie

*Correspondence to: Jean Pierre MUFUTA NTOLO
Clinique Ngaliema, 8480 avenue des cliniques
Kinshasa Gombe, R.D. Congo
Tel. : +243998865838
Email : jpmufuta@yahoo.fr

locale préalable. Deux lames de frottis étalés étaient colorées au May Grunwald Giemsa (MGG). Au besoin les colorations spécifiques étaient utilisées. Les variables étudiées étaient cytologiques (types et spécificités des proliférations) et épidémiologiques (âge, sexe, année du diagnostic, fréquence par année d'étude). La statistique descriptive nous a permis de calculer les moyennes. Le traitement des données a été effectué à l'aide des logiciels EXCEL 2007. Les résultats des LAM et des SMD sont codifiés en fonction des critères de la classification franco-américano-britannique (FAB). Cette étude était multicentrique et à visée épidémiologique.

RESULTATS

Caractéristiques cytologiques

Sur les 79 entités observées, on avait 31 (39,2%) leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), 28 (35,4%) leucémies myéloïdes chroniques (LMC), 19 (24,1%) syndromes myélodysplasiques (SMD) et 1 (1,3%) cas de splénomégalie myéloïde (SPM). Dans les LAM, nous avons sept types repartis de la manière suivante : 1 cas de M0 ; 9 cas de M1 ; 6 cas de M2 ; 3 cas de M3 ; 5 cas de M4 ; 6 cas de M5 et 1 cas de M6. Les types les plus rencontrés étaient les M1 suivis de M2 et M5 puis les M4. Les M1+2 représentaient 48,4 % du total et les LAM ayant au moins une composante monocyttaire représentaient 35,5 %. Pour les SMD, nous avons 6 anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), 3 anémies réfractaires (AR), 3 syndromes myélo-monocytaires chroniques (SMMC), 2 anémies réfractaires avec excès de blastes en transition (AREB-t), 2 anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques (ARSI) et 3 SMD non classés. Le type le plus rencontré était l'AREB.

Caractéristiques épidémiologiques

Sur le total de 79 patients, on avait 52 (65,8%) hommes et 27 (34,2%) femmes sur une période de 7 ans, ce qui correspondait à un recrutement moyen de près de 12 nouveaux cas par an pour les six premières années. La tranche d'âge de moins de 10 ans était la moins touchée et la tranche d'âge de plus de 60 ans était la plus touchée (fig.1). Les graphiques de la figure 3 offraient en fonction des tranches d'âge 3 parties :

- A moins de 20 ans, on avait un point supérieur qui correspondait aux LAM et un point inférieur qui correspondait à la LMC ;

- Entre 20-39 ans, un hexagone dont la courbe de trois côtés supérieurs correspondait à la LMC et la courbe de trois côtés inférieurs correspondait aux LAM ;

- Après 40 ans, on avait deux courbes ; la courbe supérieure correspondait aux LAM et la courbe inférieure correspondait à la LMC ; entre les deux, une ligne d'intersection qui correspondait aux SMD.

Quatre cas des LAM sur 31 ont été rencontrés avant l'âge de 20 ans. Un seul cas entre 20-39 ans. Vingt six cas sur 31 étaient observés après la quarantaine avec un maximum des cas à la soixantaine. Pour les syndromes myéloprolifératifs chroniques, nous

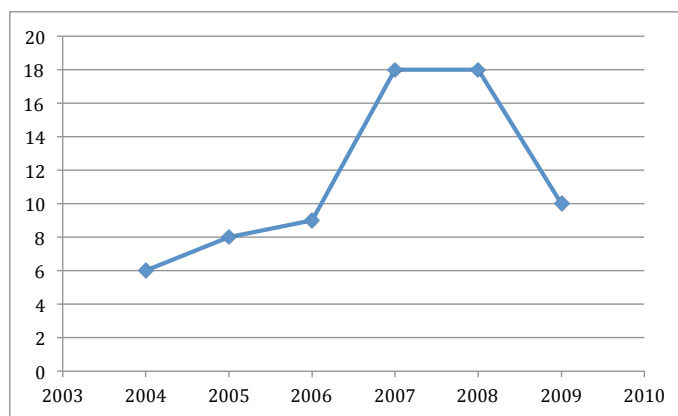


Figure 1 : Le nombre de nouveaux cas de 2004 à 2009. La tendance générale est à la progression.

avons 28 patients atteints de LMC. Vingt patients étaient de sexe masculin, et 8 de sexe féminin. La distribution de la maladie présentait une courbe bimodale avec un grand pic à la vingtaine et un petit pic à la soixantaine. Un seul cas de splénomégalie myéloïde a été trouvé pendant la période d'étude chez un homme de 45 ans.

Le nombre total des patients atteints de SMD s'élevait à 19 malades parmi lesquels 12 hommes et 7 femmes. La maladie, absente avant 20 ans, présentait deux pics en dents de scie à la quarantaine et à la soixantaine, mais quelques cas étaient observés avant cet âge.

DISCUSSION

Les hémopathies malignes aux dépens du tissu myéloïde de 2004 à 2010 concernaient 79 (16%) patients (figure 1) sur les 483 ponctionnés [3]. Ces hémopathies étaient réparties en quatre entités LAM, LMC, SPM et SMD comme on le voit sur la figure 2. Leur répartition selon le sexe montrait une atteinte des hommes supérieure à celle des femmes avec une sex-ratio de 1,93.

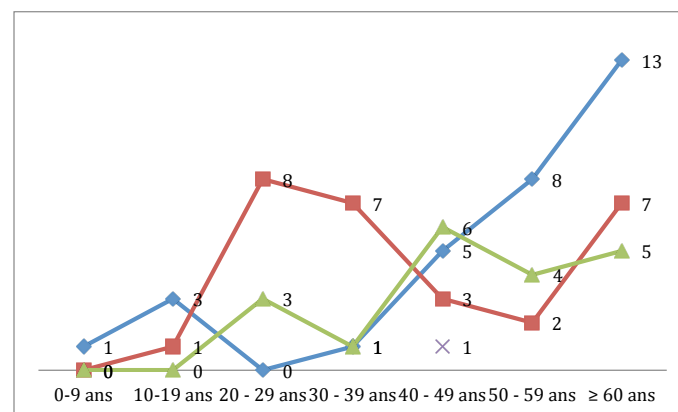


Figure 2 : Fréquence de différentes entités par tranches d'âge.

On voit qu'avant 20 ans, ce sont les LAM qui dominent. Entre 20-39 ans, on a la LMC. A 60 ans et plus, on a encore plus des LAM, suivies de quelques LMC.

Légende : Courbe en losange bleu = LAM ; Courbe en carreau rouge = LMC ; Croix simple = SPM ; Courbe en triangle vert = SMD.

Ces hémopathies se rencontraient à tout âge. Le patient le plus jeune (3,5 mois) avait une M5, et la plus âgée (84 ans) présentait un SMMC. La courbe de distribution des patients en fonction des tranches d'âges était ascendante et en 3 paliers. Le premier palier se voyait à la vingtaine, le second à la quarantaine et le troisième à la soixantaine (figure 1). Ce résultat ne corroborait pas celui de l'ensemble des hémopathies malignes ou celui des hémopathies malignes de type lymphoïde qui présentent des courbes bimodales [3, 4]. Cette différence vient du grand nombre de LMC à la vingtaine et la trentaine combiné au chevauchement créé par la survenue précoce des SMD de nos patients à la quarantaine. L'incidence annuelle globale a progressé (figure 3) et cette progression a été également observée dans d'autres pays [5].

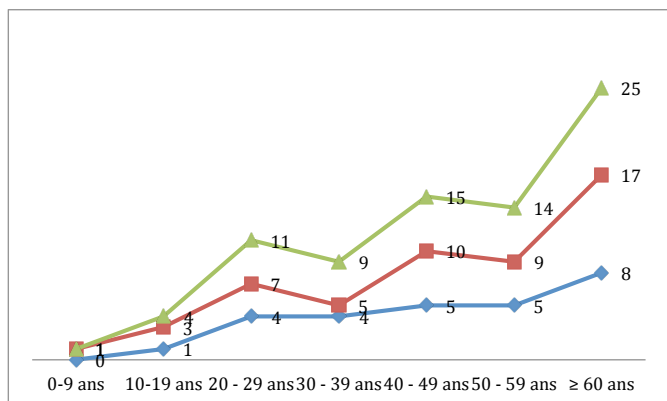


Figure 3 : Hémopathies Myéloïdes par sexe et par tranches d'âge

La courbe de distribution selon les tranches d'âge et le sexe est ascendante. Elle présente 3 paliers, le premier palier se voit à la vingtaine, le second à la quarantaine et le troisième à la soixantaine.

Légende : Courbe en losange = Femme ; Courbe en carreau = Homme ; Courbe en triangle = Total.

La distribution des entités par tranches d'âge telles que présentées dans la figure 2, montrait qu'avant 20 ans, on avait plus des LAM ; entre 20–39 ans, qui correspondait au premier palier de la fig.1, on trouvait la LMC. Après 40 ans, on avait le second palier de la fig.1 avec les SMD. Au delà de 60 ans, on avait le troisième palier dont le tableau caractéristique était dominé par les LAM et quelques cas de LMC. Ainsi, les LAM sont les hémopathies malignes des enfants de moins de 15 ans, et des personnes âgées. La LMC est l'hémopathie des adultes jeunes et enfin les SMD sont des hémopathies d'adultes et des personnes âgées.

La répartition des LAM en fonction des caractères morphologiques établis dans le tableau I donnait la M1 plus fréquente à 29 % que les M2 et M5 qui sont ex aequo deuxième à 19,4 %. Venait ensuite la M4 à 16,1 %. Selon le Groupe français de morphologie hématologique, la forme la plus fréquente était la M2 à 30 %, suivie de la M1 à 21 %. Le reste se trouvant dans le même ordre que dans le tableau I [6]. Cette inversion dans les incidences de M1 et de M2 pouvait être due à la petitesse de notre échantillon. Les LAM ont été retrouvées chez 31 (39,2 %)

patients sur 79 hémopathies malignes du tissu myéloïde. Cependant certains auteurs trouvaient que la LMC était l'entité la plus fréquente des hémopathies myéloïdes à plus de 70% des cas [4]. La sex-ratio de 1,58 soulignait la prédominance masculine. Les patients de plus de 50 ans représentaient 67,7 %. L'âge moyen était de 58 ans et l'âge médian, de 62 ans contre 68 ans dans la littérature [7]. Le patient le plus jeune était un garçon de 2 mois et demi atteint de M5, et la plus âgée une femme de 83 ans avec une M3.

Tableau 1: Types cytologiques des leucémies aiguës myéloblastiques

Types	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	Total
Nombre	1	9	6	3	5	6	1	0	31
%	3,2	29	19,4	9,7	16,1	19,4	3,2	0	100

Légende = M0 : leucémie aiguë myéloblastique non différenciée ; M1 : leucémie aiguë myéloblastique peu différenciée ; M2 : LAM différenciée ; M3 : LA promyélocytaire ; M4 : LA myélomonocytaire ; M5 : LA monocytaire avec une forme indifférenciée M5a et une forme différenciée M5b ; M6 : érythroleucémie ; M7 : LA mégacaryoblastique.

Les LAM de l'enfance et celles précoces avant la quarantaine étaient dans 80 %, des LAM à composante monocytaire. En dehors de ces cas de l'enfance, les LAM étaient très rares entre 20 et 39 ans ; un seul cas de LAM type M5 chez une dame de 32 ans qui présentait une leucémie aiguë monocytaire pure. Les LAM commençaient à 40 ans avec une courbe ascendante, pour atteindre le pic à la soixantaine.

En ce qui concerne la LMC, le diagnostic positif repose sur la mise en évidence du chromosome Philadelphie ou son équivalent moléculaire, le transcrite bcr-abl. La majorité des LMC était groupée dans deux pics, comme le montrait la figure 2, avec une courbe bimodale. Le premier pic était important et comprenait 41,4 % des patients âgés de 20-35 ans. C'est ainsi que la littérature dit que la maladie prédomine chez l'adulte d'âge moyen ou jeune [7]. Néanmoins, notre pic était inférieur de 10 ans par rapport à celui décrit dans la littérature dont la majorité des malades âgés de 30-50 ans [8]. La maladie était absente chez les enfants, car l'âge extrême était de 18-75 ans. Le second pic se voyait après la soixantaine, il s'agissait d'un pic moins important qui regroupait 24,1 % des patients. La littérature ne faisait pas mention de ce second pic à la soixantaine.

La distribution de la LMC selon le sexe, montrait que le nombre des femmes décroît avec l'âge, pendant que celui des hommes restait presque constant. La sex-ratio H/F était de 2,6 en faveur des hommes, alors qu'il était de 1,1 à 1,2 dans la littérature [9]. Cette prédominance masculine a été aussi décrite en Italie [10]. Cependant, les profils trouvés au Mali montraient une prédominance féminine [4, 11]. Nous n'avions qu'un seul cas de splénomégalie myéloïde dans la série, il s'agissait d'un homme de 45 ans. Les SMD présentaient 5 types morphologiques selon FAB. Le plus fréquent était l'AREB, ce qui corroborait les observations du groupe français de morphologie hématologique dont les résultats étaient comparés aux nôtres dans le tableau II. Les SMD se manifestaient à la quarantaine, mais quelques cas précoces étaient observés avant 30 ans. La moyenne d'âge est de 56 ans. Ceci était conforme à la littérature [12, 13]. Cet âge était inférieur

d'environ 10 ans par rapport à l'âge de certains auteurs [2, 14-16]. La distribution des patients en fonction de l'âge présentait une courbe ascendante dont le pic se voyait à la cinquantaine. La maladie était absente chez l'enfant, car l'âge extrême était de 27-84 ans et cela était conforme à la littérature [12]. Nous avons eu 19 SMD pour 31 LAM (près de 2/3 des cas), alors que le groupe français de morphologie hématologique avait 820 SMD pour 2499 LAM (1/3 des cas) [17]. Ceci montrait que les SMD étaient proportionnellement plus nombreux chez nous qu'en France. Cette différence pourrait être due à la survenue précoce des SMD et à l'évolution rapide des LAM dont la prise en charge inappropriée dans plusieurs structures des soins, ne conduisait pas nécessairement au diagnostic avant le décès des patients.

Tableau 2: Types de syndromes myélodysplasiques rencontrés

Types	AR	ARSI	SMMC	AREB	AREB-t	N. classés	Total
Nombre	3	2	3	6	2	3	19
Nos %	15,8	10,5	15,8	31,6	10,5	15,8	100
Gr.fr. %	16	13	16	40	8	7	100

Légende = AR : anémie réfractaire ; ARSI : anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique ; SMMC : syndrome myélomonocytaire chronique ; AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes ; AREB-t : anémie réfractaire avec excès de blastes en transition.

CONCLUSION

Les hémopathies malignes du tissu myéloïde par la cytologie médullaire étaient bien fréquentes dans la population congolaise. Leur incidence avait une tendance régulière à l'augmentation pendant la période de l'étude. Bien que le nombre des malades ait été faible, il nous a permis néanmoins de tirer des leçons et d'établir les comparaisons judicieuses avec les études faites sur de grandes séries. D'une manière globale, les différentes entités se manifestaient plus tôt qu'à l'âge décrit dans la littérature.

La révélation était constituée par les syndromes myélodysplasiques dont la prévalence était proportionnellement plus élevée que dans la littérature par rapport aux autres entités rencontrées.

REFERENCES

1. Evan Gi, Vousden Kh. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001, 411:342-348.
2. Inserm 2008. IV Hémopathies malignes, 16 Classification. In *Cancer et Environnement*. Inserm_cancerenvir2008_chap4-6., pp. 238-249
3. Mufuta N.J.P., Mbayo K, Kayembe Nz., Gini E.K, Mbuyi M. et coll., Cytologie des hémopathies malignes à Kinshasa. *Annales africaines de médecine*, septembre 2013 (in press)
4. Diallo D. A., Cissoko L. S., Cissoko Y., Diallo Y., et coll. : Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali, *Mali Médical*, 2005, T XX, N° 4, pp : 1-8.
5. Antonia M S Müller, Gabrielle Ihorst, Roland Mertelsmann, Monika Engelhardt. *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology*. Published online. Germany, 2004.
6. Henry K. : *Neoplastic disorders of lymphoreticular tissue* in Henry K. and Symmers, W St C: *Systemic Pathology: thymus, lymph node, node spleen and lymphatics*. Churchill Livingstone. London. Third Edition, 1992; pp 611-960.
7. Zittoun R., Samama M., Marie J.P. *Manuel d'hématologie, Leucémies et états apparentés*. pp.355-395
8. Canellos G.P. *Leucémies chroniques*. In Harrison T.R. *Principes de médecine interne*. Flammarion Médecine-Sciences, 3^e édition française, Paris, février 1982, pp. 1745-1748.
9. Tanzer J. *Leucémie myéloïde chronique*. In Dreyfus B. *Hématologie, Flammarion Médecine-Sciences*, Paris, 1984, pp 505-521.
10. Redaelli A., Laskin Bl., Stephens Jm., Botteman Mf., Pashos Cl. *The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia*. *Eur J Cancer* 2004; 13:279-87.
11. Diallo D, Dembele M, Traore Ha, Kane B, Cisse Iah, Traore Ak, Baby B, Diallo An, Pichard E. *Les leucémies myéloïdes chroniques : aspects épidémiologiques et diagnostiques à l'hôpital du Point G, Bamako (Mali)*, *Mali Médical* 1998 ; Tome XIII, 3 et4.
12. Sainty D., Fossat C., Guitard A.M., Horschowski N., Sampol J. *Diagnostic des anémies réfractaires*. *Le Biologiste* 1987 – Tome XXI – N° 170, p. 409/69 – 417/77.
13. Dreyfus B. *Anémies réfractaires, Syndromes pré-leucémiques, Dysplasies hématopoïétiques acquises, Syndromes myélodysplasiques*. In Dreyfus B. *Hématologie, Flammarion Médecine-Sciences*, Paris, 1984, pp. 206-232
14. Catenacci Dvt, Schiller Gj. *Myelodysplastic syndrome: A comprehensive Review*. *Blood Review* 2005; 19: 301-19.
15. Dansey R., *Myelodysplasia*. *Curr Opin. Oncol.* 12000; 12:13-21.
16. Hofman Wk, Koeffler Ph. *Myelodysplastic syndrome*. *Annu Rev. Mec* 2005; 56: 1-16.
17. Gale Rp., Benbasst I. *Hybrid acute leukemias. Do they really exist?* *Blood* 1983: 62 (suppl): 171a.