

Université Marien NGOUABI
Faculté des Sciences de la Santé
B.P. 2672 Brazzaville Congo

République du Congo
Unité* Travail* Progrès

3^e Cycle des Etudes Médicales
Année Académique 2002-2003

Myélogramme et Tumeurs Solides Malignes

Par
Le Docteur M'BRA KOUASSI

**Mémoire pour l'obtention du Certificat d'Etudes Spéciales de
Cancérologie Option Cancérologie Médicale**

Soutenu le 17-12-2003

Jury : Président : **Ch .GOMBE MBALAWA** Professeur

Vice-Président : **A.K.ECHIMANE** Professeur

Membres : **G.M. MOYEN** Professeur
R. MASSENGO Professeur
J.L. NKOUA Professeur

Directeur de Mémoire : Professeur Ch. GOMBE MBALAWA

DEDICACES

Je dédie ce travail à:

Dr JB NKOUA MBOM

Merci pour tous tes conseils d'aîné

Monsieur Gérard IBARA

Merci pour ta disponibilité

Mademoiselle MOKOKO Claudia

Merci pour ton dévouement

Madame J. BICALLOUD

Infini remerciement Maman

Sincères remerciements à

Dr Y. TOUTOUKPO, Maître Assistant au service d'hématologie du CHU de Treichville

Merci tout l'effort fourni dans la réalisation de cet travail

A tous les médecins et le personnel soignant du service de médecine et de carcinologie du CHU de Brazzaville

A NOS MAITRES ET JUGES

Professeur Charles GOMBE MBALAWA ,Président du jury et Directeur de mémoire

Professeur de cancérologie

chef de service Médecine et carcinologie du CHU de Brazzaville

Responsable du registre du cancer de la ville de Brazzaville,

directeur du CES de cancérologie

Professeur émérite de Cancérologie , nous avons eu le privilège de vous côtoyer et avons été impressionnés par votre grande culture surtout l'approche paternelle qui marque vos rapports et nous .

Nos respects, notre admiration et toute notre gratitude .

Professeur Antoine Kouassi ECHIMANE ,Vice président du jury

Professeur de cancérologie ,
chef de service de cancérologie du Chu de Treichville,
Responsable du registre du cancer de la ville d Abidjan

Cher Maître , des pages entières ne suffiront pas pour vous dire merci , tant vous avez fait et continuerez de faire pour nous . Nous vous demandons de maintenir la cadence car lutte continue .

Professeur Georges Marius MOYEN

Professeur de pédiatrie
,Recteur de l'Université Marien NGOUABI,
Chef de service des soins intensifs pédiatriques du CHU de Brazzaville.
Nous vous remercions pour votre spontanéité et votre disponibilité .

Professeur Raoul MASSENGO

Professeur de chirurgie .
Chef de service de chirurgie digestive
.Directeur du CES de chirurgie générale.
Avec ces titres et fonctions nous pouvons que comprendre la facilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail .

Soyez infiniment remercié !

Professeur Jean Luc NKOUA

Professeur de cardiologie
Responsable de l enseignement de Médecine interne du CES de cancérologie.
Rédacteur en chef adjoint des annales de l'Université Marien NGOUABI de
Brazzaville
A ce titre notre travail ne pouvait se passer de vos connaissances

Infinie reconnaissance !

ABREVIATIONS

ACE	:	Antigène Carcino-Embryonnaire
AJCC	:	American Joint Cancer Committee
BOM	:	Biopsie Ostéo-Medullaire
CA 15-3	:	Carcinoma Antigen 15-3
Ca 125	:	Carcinoma Antigen 125
CCMH	:	Concentration Corpusculaire Moyenne en hémoglobine
CIVD	:	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
EDTA	:	Ethylène Diamine Tétracétique
EIAS	:	Epine Iliaque Antéro-Spérieure
EIPS	:	Epine Iliaque Postéro-Spérieure
GB	:	Globule Blanc
GR	:	Globule Rouge
HPV	:	Human Papilloma Virus
IHC	:	Immuno-Histo-Chimie
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
LCV	:	Limitation des Conditions de Vie
MA	:	Maître Assistant
MGG	:	May Grünwal Giemsa
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PQ	:	Plaquettes
SNC	:	Système Nerveux Central
TCMH	:	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TNM	:	Tumor Nodes Metastasis
UICC	:	Union Internationale Contre le Cancer
UCNT	:	Undifferentiated Carcinoma of Naso-Pharyngeal Type
VADS	:	Voies Aéro-Digestives Supérieures
VGM	:	Volume Globulaire Moyen
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
<i>PREMIERE PARTIE :</i>	
GENERALITES.....	3
<u>CHAPITRE I</u> : CANCERS	4
I : Définitions.....	4
II : Formation de métastases.....	4
III : Classifications.....	5
<u>CHAPITRE II</u> : MOELLE ET SON EXPLORATION	5
I : Structure.....	5
II: Exploration.....	6
<i>DEUXIEME PARTIE :</i>	
NOTRE ETUDE.....	7
<u>CHAPITRE I</u> : MATERIEL ET METHODES	8
<u>CHAPITRE II</u> : RESULTATS	11
I : Données épidémiologiques et cliniques.....	11
II : Données biologiques.....	13
III : Corrélations bio-cliniques.....	15
<u>CHAPITRE III</u> : COMMENTAIRES	17
I : Données épidémiologiques et cliniques.....	17
II : Données biologiques.....	18
III : Corrélations bio-cliniques.....	19
CONCLUSION.....	22
BIBLIOGRAPHIE.....	24

INTRODUCTION

Le cancer, malgré les progrès de la recherche ces 20 dernières années, au plan étiologique, diagnostic et thérapeutique, demeure à bien des égards une maladie mystérieuse, l'évolution est imprévisible, le tournant étant l'apparition de métastases(34).

C'est pourquoi, avant toute proposition thérapeutique, il est apparu nécessaire de faire l'inventaire clinique et paraclinique de tous les paramètres(évolution loco-régionale et à distance) de la tumeur afin d'établir une classification qui discrimine tumeur métastatique et tumeur non métastatique(11,29).

Ainsi le foie, le poumon, l'os et le cerveau sont régulièrement explorés dans nos pratiques quotidiennes. Ce qui n'est pas le cas de la moelle osseuse comme le fait remarquer la rareté des études dans la littérature en Afrique noire, toute chose qui contraste avec les diagnostics aux stades tardifs des cancers dans nos pays, où l'on peut penser à une possibilité d'envahissement médullaire.

En effet l'atteinte médullaire est importante : 10à30% selon les tumeurs(1134).

L'exploration médullaire est utile pour l'établissement du pronostic, la surveillance thérapeutique et post-thérapeutique et dans les autogreffes de moelle(35,40).

Si ailleurs en Occident, les différentes méthodes permettant l'exploration de la moelle notamment : la cytologie, l'histologie, l'IHC, l'IRM sont facilement réalisées(4,5,7,16), seule la cytologie ou myélogramme est souvent pratiquée dans nos pays en hématologie ; la biopsie plus sensible est rarement demandée.

C'est pourquoi nous avons décidé de conduire une étude préliminaire et prospective d'exploration de la moelle osseuse dans le cadre du bilan des cancers, avec un examen simple, peu coûteux, acceptable par les patients : le myélogramme.

Dans ce travail où nous avons exclu les cancers hématopoïétiques, car à point de départ médullaire, nous nous proposons comme objectif principal de :

- évaluer la fréquence des atteintes médullaires,
- identifier les stades et les types histologiques incriminés,
- connaître les perturbations hématologiques évocatrices,
- proposer des indications du myélogramme.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES

CHAPITRE I = CANCERS

I - DEFINITIONS

La tumeur cancéreuse ou cancer est un terme générique qui désigne toutes les tumeurs malignes qu'elles soient d'origine épithéliale ou conjonctive.

On peut donc définir le cancer comme la prolifération anarchique et indéfinie d'une ou plusieurs lignées cellulaires de l'hôte, appelées clones. Ces clones échappant aux mécanismes de régulation habituels, envahissent et détruisent les tissus normaux environnants. Ils donnent des foyers secondaires à distance appelés métastases.

Il résulte de la dysrégulation de 2 familles de gènes : les oncogènes et les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs

II FORMATION DE METASTASES

La métastase, phénomène le plus caractéristique des cancers, est définie par la capacité des cellules cancéreuses à migrer, à s'implanter et à proliférer dans un site à distance de la tumeur primitive grâce à la constitution d'un écosystème, des cellules tumorales avec les cellules de l'organe hôte (sécrétion de facteurs de croissance, d'angiogénèse). C'est un processus biologique complexe faisant appel à une succession d'étapes, toutes n'étant pas parfaitement connues (invasion, franchissement vasculaire, diffusion et formation de métastases) (29,34).

Il ne se s'observe pas en cas de tumeur bénigne. Sa survenue est un facteur de mauvais pronostic car intervient dans le cadre d'une maladie généralisée nécessitant un traitement systémique, le plus souvent la chimiothérapie dont la réalisation et l'observance seront d'autant plus difficiles que le site est médullaire avec les perturbations hématologiques inévitables (15,23).

Théoriquement les cellules cancéreuses diffusant de façon homogène dans l'organisme, tous les organes et tissus sont susceptibles d'être atteints. Mais en réalité il existe des sites préférentiels en fonction des cancers (36).

◆ Cas de l'atteinte médullaire

Les métastases médullaires sont importantes. Cette importance est plus accentuée pour des cancers comme le neuroblastome, le sarcome, d'Ewing chez les enfants ; le cancer anaplasique du poumon, les cancers de la prostate et du sein (11) chez l'adulte.

L'envahissement de la moelle osseuse se fait par voie sanguine. La fréquence de cet envahissement pourrait s'expliquer par la structure de la moelle osseuse et son fonctionnement. En effet les facteurs de croissance y sont activement produits, en relation avec sa fonction hématopoïétique ; l'entrée dans la moelle osseuse des cellules malignes est aisée en raison des pores innombrables de l'endothélium qui borde les vaisseaux, qui permettent la sortie des éléments matures sanguins.

La structure adhésive des pores très riches en lamnine retient les cellules tumorales circulantes et pourrait leur permettre d'échapper à l'immunosurveillance. Cette atteinte, selon certains auteurs, peut se faire par contiguïté au cours des tumeurs primaires et secondaires de l'os (34).

III CLASSIFICATION DES TUMEURS

La classification clinique des tumeurs s'est imposée sous l'emprise de plusieurs nécessités convergentes. Elle est devenue nécessaire pour avoir un langage universel pour ajuster les traitements au pronostic, permettre l'échange et la comparaison des résultats thérapeutiques entre différentes équipes.

Le système TNM de l'UICC et de l'AJCC(1987) est le plus utilisé. Il est basé sur l'évaluation de trois éléments :

T : la tumeur primitive

N : l'absence ou la présence et l'importance des atteintes ganglionnaires

M : l'absence ou la présence de métastases à distance.

Ces trois éléments complétés par un nombre, indique l'étendue du cancer :

- T₀, T₁, T₂, T₃, T₄.

- N₀, N₁, N₂, N₃.

- M₀, M₁

Ce système constitue ainsi une analyse sténographique de l'étendue d'un cancer particulier.

CHAPITRE II : MOELLE OSSEUSE ET SON EXPLORATION

I STRUCTURE OSSEUSE

La moelle osseuse est un tissu mou occupant la cavité interne des os (extrémités des os longs, os plats)

Elle produit les globules rouges (GR) les globules blancs (GB) et les plaquettes à partir de cellules souches multipotentes. Sa structure est faite de plusieurs éléments.

Une structure osseuse faite de réseaux labyrinthiques de lamelles anastomosées, enserrant les ostéocytes.

Un réseau vasculo-nerveux, élément important de la microstructure médullaire

Un stroma conjonctif composé de cellules, de fibrilles de collagène et de macromolécules de glycoprotéines.

II - EXPLORATION DE LA MOELLE OSSEUSE

Plusieurs examens permettent d'explorer la moelle. Les plus couramment prescrits sont :

- l'hémogramme : qui est un reflet de l'activité de la moelle
- la myélogramme : permet une étude cytologique de la moelle
- biopsie ostéo-médullaire (BOM) : plus performante que le myélogramme, apprécie mieux la richesse médullaire et la structure osseuses

•Autres : immunoscintigraphie, l'IHC, cytogénétique sont également utilisées dans l'exploration de la moelle surtout dans les recherches de micro-métastases.

II – 1 HEMOGRAMME

C'est l'examen qui permet l'étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang que sont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. C'est le premier examen demandé en hématologie(31). Il est le reflet de l'activité ou des modifications de la moelle.

En général ce sont ses modifications qui conditionnent les indications du myélogramme ; mais en dehors de toute anomalie, le myélogramme est aussi pratiqué dans le bilan d'extension des cancers(39,42).

II – 2- MYELOGRAMME

La ponction aspiration médullaire (myélogramme) est un examen courant en hématologie. Les indications sont nombreuses. Dans le cas particulier de l'envahissement de la moelle des cancers solides, elle permet de retrouver les cellules malignes sous formes d'amas avec un trouble de répartition des autres lignées plus ou moins marqué en fonction du degré d'envahissement(35,38).

Par ailleurs elle permet des études complémentaires : immunologiques, cytogénétique ou moléculaire.

Le siège chez l'adulte est le manubrium sternal, l'épine iliaque antéro-supérieure (EIAS) ou de préférence postéro-supérieure(EIPS)

Chez l'enfant :épine iliaque postéro-supérieure

Chez les plus jeunes : apophyse épineuse des vertèbres lombaires

Après confection du frottis la lecture se fait au microscope optique d'abord au faible grossissement puis au fort grossissement(x40 àx100 à l'immersion)

♦ Valeur diagnostique du myélogramme

Le myélogramme peut montrer des anomalies quantitatives et qualitatives des différentes lignées. Devant une cytopénie, il permet d'éliminer une origine centrale et apparaît de ce fait normal dans les cytopénies de causes périphériques

Il peut également montrer la présence de cellules anormales : cas des métastases.

En présence de fibrose il peut paraître normal, car les cellules entourées de tissu fibreux ne sont pas aspirées par la ponction. Elles ne sont alors détectables qu'en histologie, et la biopsie médullaire est plus appropriée dans cette indication.

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I Type d'étude

- C'est une étude préliminaire et prospective sur une période de 6 mois, allant de Mars 2003 à Août 2003.

II Lieu d'Etude

II-1 : Service de cancérologie

Tous les patients ont été recrutés à l'unité de consultation et d'hospitalisation du service de cancérologie du CHU de Treichville /Abidjan, dirigé par le Pr. ECHIMANE K.A.

II-2 : Laboratoire d'hématologie

Toutes les analyses (hémogramme et myélogramme) ont été effectuées au laboratoire d'hématologie du CHU de Treichville/Abidjan, dirigé par le Pr. TEA D. ; sous la supervision du Dr YAO TOUTOUPKO (M.A)

III Population Etudiée

Il s'agit de patients porteurs de cancers solides diagnostiqués, confirmés par l'histologie et/ou la cytologie. Ces patients ont été stadifiés grâce à un examen clinique complet, associé aux examens paracliniques :

Radiographies (radiographies standard, échographie, scanner) ;
Biologie (dosage des marqueurs tumoraux, ACE, CA15-3, CA 125)

Afin de caractériser notre population nous avons réalisé une fiche d'enquête comportant les éléments suivants :

- L'identification du patient (Nom, prénoms, âge, sexe, niveau socio-économique)
- Antécédents (personnels, familiaux, traitements spécifiques reçus)
- Indice de limitation des conditions de vie(LCV) de l'OMS
- Existence ou non d'une anémie clinique
- Sièges de la tumeur
- Le type histologique et / ou cytologique
- La classification TNM.

III-1 : Méthode d'échantillonnage

Il s'agit d'une méthode d'échantillonnage type « ad-hoc), l'expérimentateur n'ayant aucune influence sur le recrutement des populations étudiées seul le critère « cancer solides » permet leur recrutement donc la constitution de l'échantillon.

III-2 : Critères d'inclusion

- Ce sont tout patient porteur d'un cancer solide Diagnostiqué, stadifié, vierge de tout traitement spécifique (Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie)

III-3 : Critères d'exclusion

Le patient ne répondant pas aux critères ci-dessus a été exclu de l'étude.

I- Les Méthodes

IV-1 : Les Prélèvements

IV -1-1 : L'hémogramme

Les prélèvements ont été effectués au laboratoire d'hématologie tous les matins de 8 heures à 11 heures. Il s'agit d'un prélèvement par ponction veineuse, réalisé au pli du coude au moyen du système vacutainer de Becton-Dickinson sur sujet assis, à jeun et au repos depuis au moins 15 minutes. Le sang est recueilli dans des tubes en verre contenant de l'EDTA.

❖ Les paramètres étudiés :

Les paramètres hématologiques étudiés sont :

- la numération globulaire
- l'hémoglobine
- la détermination des constantes hématimétriques
- la formule leucocytaire

❖ Techniques d'analyse :

La numération globulaire a été effectuée sur un compte globulaire automatique type coulter T-890 (coultonics, France) qui permet d'obtenir les valeurs suivantes :

- le nombre de GR/mm³ de sang
- le nombre de GB mm³ de sang
- le nombre de plaquettes mm³ de sang
- le taux d'hémoglobine g/dl
- le taux d'hématocrite en pourcentage (%)
- le VGM en femtolitre (fl)
- la TCMH en picogramme (p)
- La CCMH en pourcentage

La formule leucocytaire a été réalisée manuellement sur frottis coloré au MGG. Après séchage le frottis est lu au grossissement x 100 (Gx100) au microscope optique. Le décompte se fait selon un déplacement en créneau. On compte 100 éléments et on détermine le pourcentage de chaque catégorie de leucocytes. Seuls compte en clinique le nombre absolus obtenu en rapportant le pourcentage au résultat de la numération globale des leucocytes.

VI- 1-2 : Le myélogramme

Les ponctions médullaires ont été effectuées au sein du laboratoire d'hématologie ou au lit du malade. Souvent une anesthésie cutanée a été réalisée.

Le siège du prélèvement a été uniquement le sternum au regard du 2^{ème} espace intercostal.

Les ponctions ont été réalisées au trocart de Mallarmé dont il existe plusieurs taille en fonction de l'âge et de l'état d'obésité du malade. Des frottis minces ont été confectionnés sur lames porte-objets (5 lames par patient), 3 frottis colorés au MGG, 2 conservés pour des colorations cytochimiques éventuelles.

Les paramètres étudiés :

- la richesse médullaire globale
- la présence de cellules anormales (métastases)
- la recherche d'anomalies morphologiques
- le pourcentage des différents éléments de chaque lignée myéloïde et lymphoïde (à l'exception de la lignée) mégacaryocytaire
- le pourcentage global de chaque lignée
- la présence de la lignée mégacaryocytaire

Techniques d'analyse :

Les lectures ont été faites au microscope optique d'abord au faible grossissement (x10) puis au fort (x100 à l'immersion) grossissement.

Au faible grossissement on a apprécié la richesse cellulaire médullaire globale (richesse normale, très riche, pauvre ou désertique) on a recherché la présence de cellules anormales surtout les métastases médullaires sous forme de cellules en amas.

Au fort grossissement, on a recherché les anomalies morphologiques. Les pourcentages entre les différents éléments d'une même lignée ou globalement entre chaque lignée, et enfin la présence de la lignée mégacaryocytaire.

CHAPITRE II : RESULTATS

Les critères ci-dessus définis nous ont permis de constituer un échantillon de 36 patients. Les résultats de l'exploration des différents paramètres sont classés selon les tableaux et figures suivantes :

I : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Tableau I : Répartition selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Nombre	5	15	7	7	1	1
Pourcentage	13,89	41,67	19,44	19,44	2,78	2,78

Age moyen : 51,6 ans
Extrêmes : 33 et 88 ans

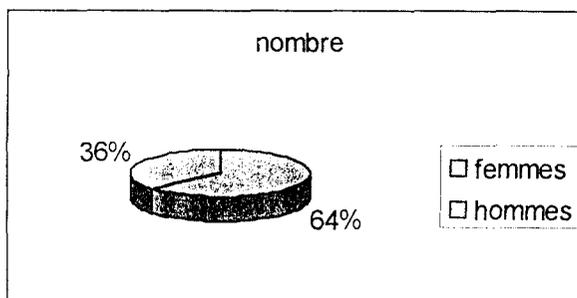


Figure 1 : Répartition selon le sexe

Tableau II : Répartition selon la classification le cTNM

cTNM	nombre	pourcentage
T ₂ N ₁ M ₀	3	8,4
T ₄ N ₁ M ₀	16	58,3
T ₄ N ₂ M ₀		
T ₃ N ₁ M ₁	9	33,3
T ₄ N _x M ₁		
T ₄ N ₂ M ₁		
Total	28	100

cTNM : chirurgical TNM
pTNM: pathological TNM

Tableau III : Répartition selon classification le pTNM

pTNM	Nombre	Pourcentage
T ₃ N ₁ M ₀	1	12,5
T ₄ N ₂ M ₀	4	50
T ₄ N ₃ M ₀		
T ₄ N ₃ M ₁	3	37,5
Total	8	100

Tableau IV : Répartition selon le type histologique

Type histologique	Nombre	Pourcentage
Epi-épidermoïdes	20	55,5
Adénocarcinomes	14	39
Autres	2	5,5
Total	36	100

Autres : 1 mélanome

1 sarcome

Tableau V : Répartition selon le siège

Siège	nombre	pourcentage
Sein	11	30,5
Col utérin	10	28
Estomac	5	14
Poumons	2	5,5
VADS	2	5,5
Ovaire	2	5,5
Prostate	1	3
Autres	3	8
Total	36	100

Autres : - 1 peau
- 1 tissu mou
- 1 colon

II DONNEES BIOLOGIQUES

Tableau VI : Perturbations hématologiques

Hb		GB			PQ		
<11	>11	<4000	4-10 000	>10 000	<<150	150-400	>400
33	3	4	27	5	2	31	3
91,7%	8,3%	11%	75%	14%	5,6	86%	8,4%

Tableau VII : Répartition selon le type d'anémie

Type d'anémie	nombre	pourcentage
ANN	26	78,7
ANM	5	15,2
AHM	2	6,1
TOTAL	33	100

ANN : Anémie Normochrome Normocytaire

ANM : Anémie Normochrome Microcytaire

AHM : Anémie Hypochrome Microcytaire

Tableau VIII: Répartition selon la richesse médullaire globale

Moelle	Nombre	Pourcentage
Moelle riche	30	83,3
Moelle pauvre	6	16,7
Total	36	100

Tableau IX : Répartition selon l'aspect des frottis

Myélogramme	nombre	pourcentage
Frottis normal	30	83,3
Infiltrat lymphocytaire	2	5,6
Métastases	4	11,1
Total	36	100

M+ : Moelle envahie

M- : Moelle normale

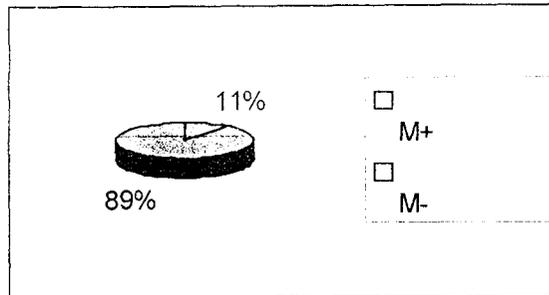


Figure 2 : Répartition selon l'envahissement médullaire

III : CORRELATIONS BIO-CLINIQUES

TableauX: Corrélation stade évolutif et envahissement médullaire

Stades	M+	M-
Evolution locale (n=3)	0	3
Evolution loco-régionale (n=21)	1	20
Evolution métastatique (n=12)	3	9

Tableau XI: Corrélation type histologique et envahissement médullaire

Histologie	M+	M-
Adénocarcinomes (n=14)	4	10
Epi - épidermoïdes (n=20)	0	20
Autres (n=2)	0	2

Tableau XII : Corrélation siège et envahissement médullaire

Siège	M+	M-
Sein (n=11)	3	8
Col utérin (n=10)	0	10
Prostate (n=1)	1	0
Autres n=15	0	15

Tableau XVI : Profil hématologique des patients M+

Paramètre	M+	M-
Hb < 11/dl	4	0
A.N.N.	3	1
A.N.M.	1	3
Leucopénie	4	0
Thrombopénie	2	2

CHAPITRE III : COMMENTAIRES

I : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

L'âge moyen était de 51,6 ans. Les extrêmes étaient de 33 et 88 ans.

Il s'agit de patients relativement jeunes. La littérature en Afrique noire et particulièrement en Côte d'Ivoire montre que la majorité des cancers surviennent avant 50 ans alors qu'en Europe ils surviennent entre 50 et 70 ans. Cela pourrait s'expliquer d'une part par l'espérance de vie des africains qui est plus basse que celle de l'europpéen et d'autre part par la répartition pyramidale de nos population où prédominent les jeunes.

Au niveau du sexe nous avons noté une prédominance féminine(64%). Cette tendance a déjà été notifiée par d'autres études en Afrique comme en Guinée et au Zimbabwe (2,24) , alors que le registre de Setif en Algérie rapporte des chiffres similaires entre les deux sexes(14) .

En Europe c'est le même constat mais cet écart tend à se rétrécir du fait de la baisse de la fréquence du cancer du col de l'utérus couplée à l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon. chez l'homme.

Le diagnostic a été tardif chez la quasi-totalité de nos malades avec un taux de métastases synchrones de 33,3% .

Ce retard au diagnostic dans nos pays africains peut s'expliquer par plusieurs faits. En effet la pauvreté et ses corollaires(manque de structures et d'infrastructures sanitaires), l'insuffisance de l'information tant au niveau du personnel soignant qu'au niveau des populations, les coutumes et les croyances, la pratique d'une médecine traditionnelle parallèle, sont souvent les facteurs identifiés pour essayer d'expliquer cet état de fait.

Les cancers épithéliaux étaient les types histologiques dominants avec respectivement 55,5% et 39% de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes.

Ceci est dû au fait que l'étude a été réalisée chez les adultes où prédominent les tumeurs de nature épithéliale incriminant plus les facteurs environnementaux dans leur genèse, contrairement aux cancers de l'enfant qui concernent essentiellement le système hématopoïétique, le SNC, et le tissu mou, liés à des facteurs prénataux et génétiques le plus souvent.

Les localisations mammaires et cervicales utérines étaient les plus fréquentes dans notre étude avec respectivement 11 et 10 cas. Ces résultats, en ce qui concerne le sein et le col de l'utérus, sont en concordance avec d'autres études africaines et notamment celles de NOUHOU au Niger et HAMDJ à Sétif, avec des taux respectifs de 19,9% et 18,8% en faveur du sein (14,30)

Dans la plupart des pays africains le cancer du col occupe le premier plan comme le signalent KOULIBLY en Guinée , TUYNS au Congo/Brazzaville avec des taux de 45,4% et 32,8%(24,41) respectivement.

Ce fort taux d'incidence du cancer col dans nos pays, alors qu'elle est en régression constante en occident grâce à la prévention et au dépistage, serait due à la conjonction de tous les facteurs étiologiques liés à vie sexuels(tous réunis chez nous) dont le VIH et l'HPV.

Diverses autres localisations ont été retrouvées mais dans des proportions non conformes à la littérature.

II- DONNEES BIOLOGIQUES

Une anémie biologique a été retrouvée chez 33 patients soit un taux de 91,67%. Elle était le plus souvent normochrome normocytaire

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquente associée aux cancers, pourtant très peu d'études portent sur sa valeur pronostique au cours du cancer. Ceci tient du fait de la complexité et de l'intrication de différents mécanismes de l'anémie chez le cancéreux. Il peut s'agir d'anémie inflammatoire ; d'anémie par carence (folates, fer) ; d'anémie par saignement (dépendant de la localisation) ou d'anémie par insuffisance médullaire due à des métastases. Le type le plus fréquent au cours des cancers est l'anémie normochrome normocytaire. Les anémies microcytaires et hypochromes sont moins fréquentes, ce que note notre étude.

La leuconeutropénie a été retrouvée chez 4 patients. C'est une anomalie rare dans les cancers en absence de tout traitement myélotoxique. Lorsqu'elle est présente au diagnostic d'un cancer il est le plus souvent le témoin d'un envahissement médullaire métastatique(35).

Une leucocytose a été mise en évidence chez 5 de nos malades, elle était due à une surinfection.

Deux(02) cas de thrombopénie modérée ont été notés. La thrombopénie au diagnostic est le plus souvent associée à une atteinte médullaire. Elle a une valeur prédictive négative, elle peut être à la base d'une CIVD mortelle selon DONATI (10).

Trois(03) cas de thrombocytose, elle est fréquente au cours des maladies malignes(35 à 60%) en cas de cancers bronchiques). La cause reste indéterminée ; une sécrétion de substance thrombopoïétine-like a été évoquée(10,35).

On a noté 6 cas de frottis anormaux (16,7%) sur lesquels 2 infiltrats lymphocytaires et 4 métastases médullaires. Le taux d'envahissement médullaire était donc de **11%** (4/36).

Ce taux est inférieur à celui de OUATTARA S(31) qui, sur une série 5222 frottis analysés au service d'hématologie a trouvé un taux de prévalence de 16% tous cancers confondus. Mais il est proche de celui d'ANNER et DREWINKO(11) qui ont trouvé un taux de 9,5% de prévalence de métastases des cancers solides sur une série de 3620 frottis. Ces chiffres sont donnés à titre indicatif car ces études sont très différentes au niveau du recrutement.

Mais au regard des stades avancés des cancers diagnostiqués chez nous, ce taux pourrait être revu à la hausse avec un échantillon plus large.

En ce qui concerne les frottis normaux et les infiltrats lymphocytaires, d'autres examens plus fins telle que la BOM ou l'IHC, auraient pu apporter plus de précisions. En effet la cytologie est opératoire dépendante et de nombreuses causes d'erreur existent. Une moelle normale peut être le fait d'une ponction en zone saine comme un infiltrat peut être lié à une dilution du suc médullaire par les lymphocytes.

III – CORRELATIONS BIO-CLINIQUES

Les 4 cas d'envahissement médullaire étaient le fait de trois cas de cancer métastatique d'emblée et d'un cas de cancer localement avancé .

On remarque que plus le stade est grand plus les possibilités de métastases médullaires sont grandes.

Ainsi COTE R. et al.(7), avec une méthode combinée (cytologie+anticorps monoclonaux spécifiques) ont pu mettre en évidence sur 51 patients souffrant de cancer du sein : 3 cas d'atteinte médullaire sur 13 patients au stade I soit 23%, 13 sur 34 patients au stade II soit 38% et 2 cas sur 4 patients au stade III et IV soit 50%.

Il en est de même pour MATUSUNAMI et al.(27), qui ont mis en évidence une corrélation entre la profondeur de l' invasion tumorale, l'atteinte ganglionnaire et l'envahissement médullaire dans les cancers gastriques.

En résumé, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et l'existence d'autres sites métastatiques sont corrélés à une forte probabilité d'atteinte médullaire (6,18).

Les 4 cas d'envahissement médullaire dans notre série étaient le fait des adénocarcinomes (4cas/14)

Comme le fait ressortir la littérature les adénocarcinomes et les tumeurs anaplasiques sont les grands pourvoyeurs de métastases médullaires chez l'adulte(11,35).

Quand aux carcinomes épidermoïdes de notre série, il s'agit en majorité de cancers du col utérin qui ont une évolution loco-regionale et ne métastasent que très peu.

Par rapport à la localisation les métastases médullaires dans notre série sont dues à 3 cas de cancer du sein et d'un cas de cancer de la prostate.

Au regard de ces données, les cancers de la prostate et du sein, semblent donner plus de métastases médullaires que les autres cas de notre série. Comme l'ont montré plusieurs études les cancers de la prostate et du sein font partis de ceux qui disséminent le plus dans la moelle osseuse. Ainsi selon ANNER, DREWINKO et RIO B. , les cancers anaplasiques du poumon(plus de 30%), les cancers de la prostate et du sein, sont les cancers qui disséminent les plus dans la moelle, devançant les carcinomes bronchiques, les rhabdomyosarcomes et les mélanomes chez l'adulte.

Chez l'enfant, le neuroblastome est le plus grand pourvoyeur, suivi du sarcome d'EWING et des rhabdomyosarcomes(11,32,35)

Divers autres cancers sont incriminés : les cancers gastriques, le carcinome indifférencié du naso-pharynx (UCNT), le sarcome de Kaposi associé au VIH(1,3,28).

Le profil hématologique des patients avec la moelle envahie était marqué par l'anémie(4/4) , elle était normochrome normocytaire chez trois(03) et normochrome microcytaire chez un(01).

La leucopénie été observée chez tous les quatre(04) malades.

La thrombopénie était notée chez deux (02).

L'hémogramme était donc pathologique chez tous les 4 patients, avec 2 cas de bicytopenie et 2 cas de pancytopenie. Ce tableau d'insuffisance médullaire est presque toujours évocateur d'un envahissement de la moelle surtout quand il est observé chez les cancéreux, en absence de tout traitement myélotoxique(11,35)

L'hémogramme peut par contre paraître normal, mais devant un cancer avancé le clinicien se doit d'explorer la moelle.

Le myélogramme est généralement reconnu moins sensible que la biopsie. Il peut être normal du fait d'une ponction faite en zone saine ou d'une myélofibrose. Pour cela certains auteurs recommandent de le compléter par une biopsie et même de recourir aux anticorps monoclonaux reconnaissant spécifiquement les cellules malignes(12,35,39).

Cet avis n'est pas partagé par des auteurs comme HIRSCH (11) qui dans un travail portant sur les cancers anaplasiques du poumon, a trouvé que la ponction bilatérale de l'épine iliaque postéro-supérieure, donne des résultats significativement supérieurs à ceux de la biopsie.

D'autres comme FREY U. et SENN H.(13) ont montré, sur une série de 404 patients atteints de tumeurs solides et de lymphomes, que la cytologie et l'histologie donnent des résultats sensiblement égaux dans les atteintes médullaires(14,6% et 16,1%), mais selon eux, il existe des différences en fonction des types de tumeurs. Ainsi si dans la maladie de HODGKIN l'histologie est plus sensible que la cytologie, elle l'est moins dans les cancers non à petites cellules des poumons.

Néanmoins, ils reconnaissent que les 2 méthodes combinées donnent des résultats approximativement de 20 à 30% supérieurs à chaque méthode utilisée seule.

En parcourant la littérature l'on se rend compte que les métastases médullaires(clinique ou infra-clinique) des cancers solides sont fréquentes dans des proportions variables selon les différents types de cancers. et que leur valeur pronostique est importante.

La recherche de l'envahissement médullaire aide à classer les cancers en sous groupes et oriente la thérapeutique dans le sens de l'intensification ou non en cas de chimiothérapie. L'atteinte médullaire a une valeur prédictive péjorative sur la réponse aux traitements, la survie globale.

La qualité de la moelle osseuse est nécessaire dans le cadre des autogreffes.

Au niveau de la surveillance, la recherche des cellules malignes dans la moelle permet :

- d'apprécier la réponse thérapeutique
- de prévoir la survenue d'une rechute métastatique(20,26).

Enfin nos résultats nous permettent de mieux comprendre certains troubles hématologiques que nous rencontrons souvent telle une insuffisance médullaire associée à un cancer non prétraité ou une toxicité médullaire de haut grade dans le cadre des chimiothérapies avec des protocoles non myélotoxiques.

CONCLUSION

Notre étude a concerné 36 patients recrutés dans les unités de consultation et d'hospitalisation du service de cancérologie du CHU de Treichville/Abidjan.

L'âge moyen des patients était de 51,6 ans avec des extrêmes de 33 et 88 ans.

La proportion de femmes était la plus importante : 64% contre 36% d'hommes.

Le diagnostic a été tardif dans l'ensemble (91,7%).

Les types histologiques les plus rencontrés étaient les carcinomes épidermoïdes (55,5%) et les adénocarcinomes (39%) siégeant essentiellement au niveau du sein (30,5%) et du col de l'utérus (27,8%).

Quant au myélogramme il notait 4 cas d'envahissement médullaire, soit 11% dus aux adénocarcinomes dont 3 cas concernaient le sein et 1 cas la prostate.

Ces atteintes médullaires étaient toutes accompagnées de troubles hématologiques : 2 bicytopenies et 2 pancytopenies.

Cette étude préliminaire ne donne pas lieu à des réponses exactes aux questions que nous nous sommes posées, mais à la lumière de nos résultats nous pouvons dire que l'atteinte médullaire est présente au cours de l'évolution des cancers, chez nous. Les adénocarcinomes aux stades avancés semblent être les plus incriminés.

Ces premiers résultats nous incitent à faire les suggestions suivantes :

- la poursuite de cette étude recentrée sur les adénocarcinomes du sein et de la prostate, avec un échantillonnage plus large afin d'obtenir des proportions plus grandes de chaque type tumoral pour mieux mesurer l'impact des différents paramètres, ainsi on en tirera de meilleures conclusions qui déboucheront sur des prises de décisions thérapeutiques.

- la pratique du myélogramme dans un cadre multidisciplinaire avec les hématologues.

RESUME

La moelle osseuse est l'organe le moins exploré lors du bilan des cancers dans notre pratique quotidienne pourtant elle le siège de métastases au cours de l'évolution des tumeurs solides malignes dans des proportions de 10 à 30% selon les tumeurs.

Parmi les moyens d'exploration le myélogramme apparaît comme l'examen le plus facile à réaliser dans notre milieu.

Notre étude préliminaire sur une période de 6 mois (Mars 2003-Août 2003) réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, où le myélogramme a été réalisé chez 36 patients porteurs de tumeurs solides malignes confirmées, stadifiées avant tout traitement spécifique, a noté :

- 4 cas d'envahissement médullaire sur 36 soit **11%** liés aux adénocarcinomes dont 3 cas concernent le sein et 1 cas la prostate, tous aux stades avancés.

- ces métastases médullaires étaient accompagnées d'un tableau d'insuffisance médullaire (2 pancytopenies et 2 bicytopenies).

L'atteinte médullaire est présente au cours de l'évolution des cancers, avec signes hématologiques évocateurs elle est le fait des cancers de la prostate et du sein aux stades avancés.

Mots-clés : Tumeurs malignes solides – myélogramme - CHU Treichville

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **BARONI C., MANENTE L., OCCHIONERO M. et al.**
Involvement of bone marrow by non-Hodgkin lymphoma: incidence, histology and pathologic correlation.
Tumori.1981; 67(3): 191-196.
- 2 **BASSET M., CHOKUNOGA E., MANCHAZA B.**
Cancer in african population of Hararé, Zimbabwé, 1990-1992.
Int.J.Cancer,1995;63:29-36.
- 3 **BORDELON T., BURTON J., GRAFTON W.**
Kaposi'sarcoma involvement of bone marrow.
Am.J.Med.Sci. 1992; 303(1):1
- 4 **BOURGEOIS P., CASSAVELIS C., MALARME M.,FRUHLING J.**
Bone marrow scintigraphy in breast cancer.
Nucl.Med.Commun. 1986 ;10(6): 389-400.
- 5 **CAILLAUD J., MARTINEZ-MADRGALE F., HARTMAN O.**
Immunohistochemical demonstration of neurone specific enolase in bone marrow infiltrated by neuroblastoma.
J.Clin.Pathol.1991; 44(4): 306-412.
- 6 **CECI G., FRANCIOSI V., PASSALACQUA R.,DI BLASIO B.,LOTTICI R., NIZZOLI R., GUAZZI A., COCCONI G.**
The value of bone marrow biopsy in breast cancer at the time of first relapse A prospective stady.
Cancer. 1988 ; 61(5): 1041-1045.
- 7 **COTE R., ROSEN P., HAKES T.,SEDIRA M., BAZINET M.,KINNE DW., OSBORNE MP.**
Monoclonal antibodies detect occult breast carcinom a metastasis in bone marrow of patients with early stage disease.
Am.J.Surg.Pathol. 1988;12(5):333-340
- 8 **CRIVELLARI D., CARBONE A.**
Gastric cancer with bone marrow invasion at presentation : case report and review of the litterature.
Tumori.1995 ; 81(1):74-76.
- 9 **DIAKITE I.**
Profil hématologique(hémoqramme, vitesse de sédimentation) chez les donneurs de sang à Abidjan Côte d'Ivoire.
Th .Pharm. Abidjan,1999, 433/99.
- 10 **DONATI M., POGGI A.**
Malignancy and haemostasis.
Br.J.Haematol.1980,44(2):173-182.
- 11 **DUPARC J., BOCQUET L., OLIVIER H.**
Tumeurs secondaires.
Encycl.Med.Chir. , appareil locomoteur, 14030^{E10}-11 1980.1p.

- 12 FRANCLIN I., PRITCHARD J.**
 Detection of bone marrow invasion by neuroblastoma is improved by sampling at two sites with both aspirates and trephine biopsy.
 J.Clin.Pathol. 1983 ;36(11):1215-1218.
- 13 FREY U., SENN H.**
 Demonstration of osseous tumor micrometastases: comparaison of the value of bone marrow cytology and histology.
 Schweiz Med.Wochenschr. 1978;108(3): 82-91.
- 14 HAMDY-CHERIF M., SEKFALI N., BENLATRECHE K., LAOUAMRI A. GUERRA D., HALFAIA Z.,MERABET N.,SAIDI N.**
 Données sur l'incidence et la survie du registre du cancer de Setif.
 Carcinol.Prat .en Afrique 2000 ; 3 :16-21.
- 15 HARRIS JR., HENDERSON IC.**
 Natural history and staging of breast cancer.
 In breast diseased
 Kinne DW J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1987:233-258.
- 16 HARTMAN, FAVROT M.**
 Neuroblastomes: aspects cliniques et thérapeutiques, apport de la biologie moderne.
 Rev. prat.(Paris) 1993, 43 : 17, 2182-6.
- 17 HEISS M., SIMON E., BEYER B., GRUETZNERK., TARABICHI A.**
 Minimal residual disease in gastric cancer : evidence of an independant prognostic relevance of urokinase receptor expression by disseminated tumor cells in bone marrow
 J.Clin. Oncol. 2002;20(8): 2005-20116.
- 18 HENON P., MARSAN C., GEROTA I., ZITOUNA M., PALACIOS S.**
 Changes in bone marrow cellularity close to cancer metastases cyto-histologic study.
 Sem.Hosp. 1976;52(11):695-700.
- 19 JIMENEZ A., BREGANTE U., COSTA B .**
 Neuroblastome with bone marrow. A multicenter study. Work Group of the spanish Pediatric Surgery.
 Cir.Pediatr.1994 ; 7(4):164-166.
- 20 JUNG YS., LEE KJ., KIM HJ., et al.**
 Clinical significance of bone marrow micrometastasis detected by nested RT-PCR for Keratin-19 in breast cancer patients.
 Jpn.J.Clin.Oncl. 2003; 33(4): 167-172.
- 21 KAKEJI Y., MAEHARA Y.,SHIBAHARA K., et al.**
 Clinical significance of micrometastasis on bone marrow of patients with gastric cancer and its relation to angiogenesis.
 Gastric cancer. 1999 ; 2(1): 46-51.

- 22 KAMBY C., GULDHAMMAR B., VEJBOR**
The presence of tumor cells on bone marrow at the time of first recurrence of breast cancer.
Cancer. 1987 15;60(6): 1306-1312.
- 23 KLAUS P.**
Micrométastases : identification des cibles biologiques.
Biotech Médecine 14 , 1999.
- 24 KOULIBALY M., KABBA I. , CISSE A. et al.**
Cancer in Conakry Guinea : first results from cancer registry.
Int.J.Cancer. 1997;70: 39-45.
- 25 MANSI J., BERGER U., EAST D.**
Micrometastasis in bone marrow in patients with primary breast cancer : evaluation as an early predictor of bone metastases.
Br.Med.J. 1987 ; 295(6606):1093-1096.
- 26 MANSI J., EASTON D., BERGER U.**
Bone marrow micrometastasis in primary breast cancer : prognostic significance after 6 years'follow-up.
Eur.J.Cancer.1991; (12):1552-1555.
- 27 MATSUNAKI K., NUKURAMA T., OGUNA Y., TAKASAKI K.**
Detection on bone marrow micrometastasis in gastric cancer patients by immunomagnetic separation.
Ann.Surg.Clin. Oncol. 2000 ;10(2) : 171-175.
- 28 MICHEAU C., BOUSSEN H., KLIJANIENKO J.**
Bone marrow biopsy in patients with Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type.
Cancer. 1987 ; 60(10): 2459-2464.
- 29 MORVAN M.**
Classification des cancers à usage clinique.
Bull.Cancer(1995) 82, Suppl. 2, 101_s-111_s.
- 30 NOUHOU H., MAHAMADOU O., RAMATOU.**
Cancer au Niger : étude de la fréquence relative sur une période de 3 ans(1989-1991).
Méd. d'Afrique noire, 41 :171-178.
- 31 OUATTARA S., DANHO B. , KONE M., TEA D.**
La pratique du myélogramme au CHU de Treichville : bilan de 19 années d'activité.
Med. Afrique Noire : 2000, 47(5) :239-243
- 32 PEIN F., HARTMAN O., SAKIROGLU C.**
Research on bone marrow involvement in diagnosis of solid tumor in children: Methods, Results and interpretation.
Arch.Pediatr. 1995; 2(6): 580-588.

- 33 POTRONG G., CULIOLI-PICKEL B., BEHAR C.**
Automatisation en hématologie.
Encycl.Med.Chir., Sang, 1990,19.
- 34 POUPON M.**
La métastase des cancers.
Bull. Cancer(1995), Suppl.2, 99_s-100_s
- 35 RIO B.**
Manifestations hématologiques des tumeurs non hématopoïétiques.
Encycl.Med.Chir.(Paris, France),Sang, 13036F²⁰,7-1986,6p.
- 36 RODRIGUEZ-KRAUL R., HORTOBAGYI G., BUGZAR A.**
Combination chemotherapy for breast cancer metastatic to bone marrow.
Cancer. 1981 ; 48(2):227-232.
- 37 SCOTT L., CLARKE N., GEORGE N.**
Interaction of human prostatic epithelial cells with bone marrow endothelial:
binding and invasion.
Br.J.Cancer. 2001; 84(10):1417-1423.
- 38 SEBAHOUN G., HORSCHOWSKI N.**
Cytologie et histologie médullaires normales.
Encycl.Med.Chir., Hématologie, 13-000-A-30,2002, 8p.
- 39 SULTAN J., PRIOLET G.**
Technique en hématologie
Flammarion Med., 1970,34.
- 40 SUSY S., PHILIPPE S., PIERRE P.**
Contrôle de la métastase : des cibles biologiques aux approches
thérapeutiques.
Bull. Cancer 1997 ; 84(4) : 439-4342.
- 41 TUYNS A., RAVISSE P.**
Cancer in Brazzaville, the Congo(1970)
J.Nat.Cancer Inst. 44:1121-1127.
- 42 WIEDSWANG G., BORGES E., KARESEN R.**
Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independant prognostic
factor in breast cancer.
J.C.O., 2003 ; 21(18):3469-78.
- 43 ZAKARSKI L.**
The biological basis for anticoagulant treatment of cancer.In :interaction of
platelets and tumor.. cells.
Jan Liss, New York.1982,113-129.
- 44 ZITOUN R., SAMAN M., MARIE JP.**
Manuel d'hématologie. Doin, 1992,446p