

République Algérienne Démocratique et Populaire  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⵜ ⵏ ⵓⵎⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵏⵉⵎⴰⵏ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⵜ  
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Thème :**

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE**

Présenté par :

**BENKHELIFA NESRINE**

**BENNACER IBTISSEM**

Encadrant par :

**BELHADEF HANANE** Maitre assistante en hématologie **CHU Tlemcen**

Année universitaire : **2022 / 2023**

## **Remerciement :**

Au terme de notre mémoire de fin d'études pour l'obtention de notre diplôme de docteur en médecine, nous nous faisons l'agréable devoir de présenter nos remerciements les plus chaleureux et les plus vifs à Dr BELHADEF H pour son entière disponibilité, son aide, ses orientations, ses précieux conseils, sa patience et surtout sa confiance.

Nous sommes assez reconnaissantes aussi d'être accompagnées par toute l'équipe d'hématologie de CHU Tlemcen du chef service Pr MESLI , des maîtres assistants et des résidents.

Nous tenons à remercier également toute personne du service d'hématologie au niveau de centre anti cancer CAC Tlemcen qui nous a donné la moindre information pour qu'on puisse accomplir ce travail

## **Dédicaces :**

Je dédie ce travail,

À ma chère maman pour tous ses sacrifices, son amour, sa tendresse et ses prières tout au long de mes études, mon cher père qui nous a quitté trop tôt, Allah yarahmeh.

À ma grande mère Allah yarehmha , ma tante qui m'a toujours supporter , mes deux frères yassine et elarbi pour leurs encouragements et leur soutien qui m'a dirigé vers la gloire.

À ma chère binôme pour son soutien je la souhaite plus de succès.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

Merci d'être toujours là pour moi.

**Nesrine**

Je dédie ce travail ;

A mes chers parents Anissa et Abdellah pour toutes leurs sacrifices ; leur amour ; leur encouragement et leur patience

A mes frères idriss et mehdi ; ma petite sœur sara

A mes amies Amira , dounia , nesrine et à toute personne qui a contribuer à cette réussite d une façon ou une autre ; je ne pourrais jamais le faire sans vous ! merci !

Je remercie aussi ma chère binôme nesrine pour son travail , son soutien et son sérieux ; je te souhaite plus de réussite et de succès , Sans oublier notre cher encadrant Dr Belhadef hanane , merci docteur pour votre disponibilité , conseils , orientations ,patience et surtout votre confiance .

Je remercie énormément la librairie Tabet , surtout tonton mohammed et Adil .

**Ibtissem**

# Tableau de matières :

|   |           |
|---|-----------|
| <b>REMERCIEMENT :</b> .....                             | <b>2</b>  |
| <b>DEDICACES :</b> .....                                | <b>3</b>  |
| <b>TABLEAU DE MATIERES :</b> .....                      | <b>4</b>  |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b> .....                   | <b>6</b>  |
| <b>INTRODUCTION :</b> .....                             | <b>7</b>  |
| <b>PARTIE 01 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....       | <b>9</b>  |
| <b>1. GENERALITES :</b> .....                           | <b>9</b>  |
| 1-2- ONCOGENES :  | 10        |
| 1-3- LES CANCERS HEMATOLOGIQUES :                       | 11        |
| <b>1.LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE (LMC) :</b> .....   | <b>11</b> |
| 1.2. EPIDEMIOLOGIE :                                    | 14        |
| 1.3. HISTORIQUE :                                       | 15        |
| 1.4. ETIOLOGIE :  | 15        |
| 1.5. ASPECTS CLINIQUES :                                | 16        |
| 1.6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :                            | 17        |
| 1.6.1. Diagnostic clinique :                            | 17        |
| 1.6.2. Diagnostic cyto-génétique :                      | 18        |
| 1.6.2.1. Hémogramme :                                   | 18        |
| 1.6.2.2. Myélogramme :                                  | 19        |
| 1.6.2.3. Caryotype :                                    | 19        |
| <b>CHAPITRE 2 : LMC ET BIOLOGIE MOLECULAIRE :</b> ..... | <b>22</b> |
| <b>2.1. PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE :</b> .....        | <b>22</b> |
| 2.1.1. LE CHROMOSOME PHILADELPHIE :                     | 22        |
| 2.1.2. LE GENE ABL :                                    | 22        |

|   |              |
|---|--------------|
| 2.1.3. LE GENE BCR :.....   | 23           |
| 2.1.4. LE GENE DE FUSION BCR-ABL : .....                                      | 24           |
| <b>2.2. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE :.....</b>                                     | <b>26</b>    |
| 2.2.1. LE SOUTHERN-BLOT :.....  | 26           |
| 2.2.2. RT-PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION) : .....                             | 26           |
| <b>CHAPITRE III : LMC ET TRAITEMENT .....</b>                                 | <b>30</b>    |
| <b>3.1. SCORE PRONOSTIQUE :.....</b>  | <b>30</b>    |
| 3.1.1. SCORE DE SOKAL :.....  | 30           |
| 3.1.2. SCORE DE SOKAL MODIFIE :.....  | 31           |
| 3.1.3. SCORE DE HASFORD :.....  | 31           |
| 3.1.4. SCORE ELTS : .....   | 32           |
| <b>3.2. HISTORIQUE DU TRAITEMENT : .....</b>                                  | <b>32</b>    |
| <b>3.3. LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE : .....</b>                     | <b>34</b>    |
| 3.3.1. IMATINIB (GLEEVEC®) :.....   | 34           |
| 3.3.2. DASATINIB (SPRYCEL®) :.....  | 34           |
| 3.3.3. NILOTINIB (TASIGNA®) :.....  | 34           |
| 3.3.5. PONATINIB (ICLUSIG®) :.....  | 35           |
| <b>3.4. REPONSE AU TRAITEMENT : .....</b>                                     | <b>36</b>    |
| 3.4.1. REPONSE HEMATOLOGIQUE : .....  | 36           |
| 3.4.2. REPONSE CYTOGENETIQUE :.....   | 36           |
| 3.4.3. REPONSE MOLECULAIRE : .....  | 37           |
| <b>3.5. ROLE DE L'INSTABILITE GENETIQUE DANS LA RESISTANCE AUX ITK :.....</b> | <b>37</b>    |
| <b>PARTIE PRATIQUE .....</b>  | <b>.....</b> |
| <b>1 _OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>2 _MATERIEL ET RESULTATS .....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>LMC ET SEXE .....</b>  | <b>.....</b> |
| <b>LMC ET AGE .....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>LMC ET CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES.....</b>                               | <b>.....</b> |
| <b>LMC ET CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....</b>                                 | <b>.....</b> |
| <b>SCORE PRONOSTIC.....</b>   | <b>.....</b> |
| <b>FREQUENCE ET TYPE DE REPONSE MOLECULAIRE .....</b>                         | <b>.....</b> |

## Liste des abréviations :

- LLC : leucémie lymphoïde chronique.
- GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes-monocytes.
- CSH : cellules souches hématopoïétiques.
- LT : Lymphocyte T.
- NK: Natural Killer.
- DCs: Digital Cellular System.
- TdT : terminal La désoxynucléotidyl transférase
- TCR : récepteur des cellules T
- BCR : récepteur des cellules B
- LB : Lymphocyte B.
- LAL : Leucémie aigue lymphoblastique.
- LAM: Leucémie aigue myéloblastique.
- LMC : Leucémie myéloïde chronique.
- OMS : L'Organisation mondiale de la santé
- MBL : lymphocytose monoclonale des lymphocytes B.
- LNH : lymphomes non hodgkiniens.
- RMH: Royal Marsden Hospita.
- Myc : Myelocytomatosis
- CDKN2A: Inhibiteur de kinase cycline-dépendant 2A.
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
- EDTA: Acide éthylène diamine tétra-acétique.
- HB : Hémoglobine.
- Ig : antigène

## Introduction :

La leucémie myéloïde chronique (LMC), syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte, est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs (SMP) ou néoplasies myéloprolifératives selon la classification OMS 2008 et son actualisation de 2016 (3, 64) La LMC constitue un des modèles d'étude privilégiés de la leucémogénèse car les cellules tumorales sont caractérisées par un échange de matériel chromosomique : la translocation t(9;22), qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph).

La translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL. Des expériences in vitro et in vivo ont démontré que la protéine Bcr-Abl, par son activité tyrosine kinase dérégulée, était responsable de la maladie (74). La protéine chimérique, codée par le transcrite de fusion BCR-ABL issu de ce réarrangement, a une activité tyrosine kinase constitutivement dérégulée et est directement responsable de la transformation leucémique.

En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë rapidement mortelle. Les traitements tels que l'hydroxyurée ou le busulfan ne modifient que très peu la survie des patients. L'allogreffe de moelle osseuse permet de guérir les malades mais ne peut être proposée qu'à un nombre limité de patients. L'interféron alpha (INF- $\alpha$ ) a amélioré la survie des patients répondeurs mais ces derniers sont peu nombreux et les effets secondaires ont rendu son utilisation limitée. Aujourd'hui, l'imatinibmésylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de la protéine Bcr-Abl, est devenu le traitement de première intention de cette hémopathie, faisant de la LMC un exemple d'hémopathie à thérapeutique ciblée.

Des résultats à long terme de ce nouveau médicament découlera l'attitude du clinicien vis-à-vis de la greffe allogénique de moelle osseuse qui est, jusqu'à aujourd'hui, considérée comme le seul traitement curatif (25, 34) Le diagnostic de LMC bien qu'il soit toujours évoqué sur les arguments cliniques (âge ; splénomégalie) et hématimétriques (hyperleucocytose et myélémie) , nécessite actuellement d'être confirmé, soit par la recherche du chromosome Ph en cytogénétique, qui permet en outre de détecter les anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) ou par méthode FISH qui permet en plus de détecter les cas de Ph masqué et les délétions d'ABL, soit par biologie moléculaire par RT-PCR

qualitative méthode permettant de détecter avec certitude le transcrite de fusion bcr/abl. En effet il existe de rares cas de LMC dite atypique ne possédant pas le Ph. Par ailleurs il constitue la donnée biologique indispensable à la surveillance de la réponse au traitement par les ITK, qui se fait sur la réponse cytogénétique pouvant être évaluée sur le caryotype conventionnel ou la FISH et la réponse moléculaire nécessitant la RT-PCR en temps réel, paramètre le plus précis d'appréciation de la maladie résiduelle.

En Algérie, l'incidence de la LMC était plus faible où elle a été évaluée à 0,40/100.000 ha en 2004 (23) les premières allogreffes ont été faites en 1998. Ainsi entre 1998 et 2005 les patients ne pouvant être allogreffés n'ont été traités que par l'hydroxyurée. Ce n'est qu'à partir de 2005 que les premiers patients ne possédant pas de donneur HLA compatible ou trop âgés pour être greffés ont été mis sous imatinib.

A partir de 2007, après avoir validé cette molécule pour son efficacité et sa tolérance, l'indication en 1<sup>ère</sup> intention de l'allogreffe dans la LMC en première phase chronique a été abandonnée. Actuellement, les modalités de la prise en charge du traitement, de la LMC dans notre pays dépendent essentiellement des moyens diagnostics et de suivi. L'étude cytogénétique (caryotype, FISH) et la biologie moléculaire (RT-PCR) sont actuellement des examens clés pour le diagnostic et le suivi thérapeutique (23).

Malgré l'importance de la leucémie myéloïde chronique et sa gravité, cette pathologie reste peu documentée en Algérie. Notre travail se résume en une étude bibliographique ayant pour objectifs la mise en évidence des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, hématologiques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique. Comme nous n'avons pas effectué d'étude pratique, nous avons présenté des résultats émanant d'études algériennes qui ont été ensuite discutés en fonction des données de la littérature.

Nous avons trouvé intéressant de présenter en un premier temps les caractéristiques épidémiologiques de la LMC telles que l'incidence, le sexe, l'âge, les caractéristiques biologiques et cliniques, les phases de la LMC et le score pronostic, en nous basant sur des résultats émanant d'études algériennes effectuées sur des périodes différentes englobant des approches épidémiologiques. Dans un deuxième volet, nous avons présenté l'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic et le suivi de la LMC en prenant en compte les résultats émanant d'études algériennes



## **Partie 01 : synthèse bibliographique**

### **1. Généralités :**

#### **I-1 L'hématopoïèse :**

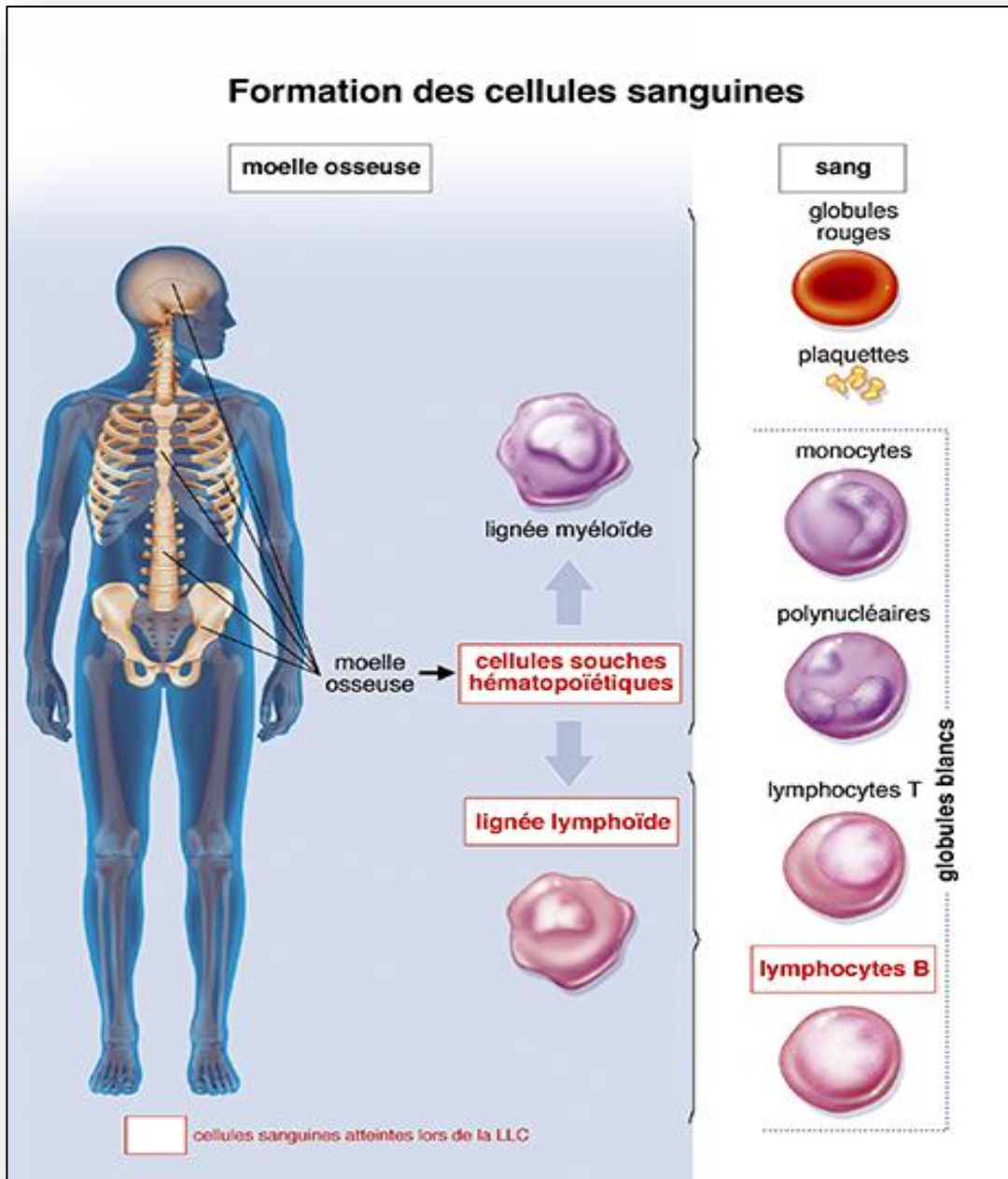
En raison de deux propriétés clés : l'auto-renouvellement et la pluripotence, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) représentent cette petite population de cellules responsables de la génération de toutes les lignées et du maintien de l'homéostasie tout au long de la vie d'un individu.

.Chez l'adulte sain, dix à cent milliards de cellules sanguines sont produites chaque jour, et ces cellules sanguines remplacent les cellules sénescents qui sont détruites en fin de vie.

La différenciation lymphoïde T est caractérisée par la sélection et la génération de lymphocytes T par le thymus avec un répertoire diversifié capable de répondre à tout antigène étranger qu'un individu peut rencontrer.(Cavazzana-Calvo et al, 2007).

En fait, la différenciation vers la lignée se produit dans un organe différent (thymus) de celui dans lequel les cellules progénitrices immatures sont générées et développées (foie fœtal ou moelle osseuse), ce qui implique la migration des cellules progénitrices hématopoïétiques immatures du fœtus de la moelle osseuse au thymus.(Cavazzana-Calvo et al, 2007).

Une moelle normale balance la production de ces différents types de cellules qui sont présentes dans le sang en quantité convenable. Chez un patient atteint de leucémie, cette production est débalancée. (Roy , 2006)



LA

MOELLE OSSEUSE «institut national du cancer »

## I-2- Oncogènes :

Les oncogènes ont une columelle fine bien définie, distincte des gènes d'incontinence d'apparence prédominante, qui sont exprimés de manière dérégulée ou lorsque leur conformation orientale altérée contribue à l'hérédité altérée des globules Présentement encore pour 100 oncogènes ont columelle décrits sur les hémopathies malignes humaines ces gènes codent à incontinent protéines pour fonctions peu diverses seul immense effectif d'entre elles sont incontinent facteurs pour translittération incontinent activateurs soit incontinent répresseurs transcriptionnels pourtant aussi incontinent protéines impliquées sur le

remaniement pour la chromatine d'autres jouent seul personnage sur la multiplication et la vie pénitentiaire contrairement la protéine anti-apoptotique BCL-2 les récepteurs pour facteurs pour progression les effecteurs intracellulaires pour la dissémination due avertissement contrairement les protéines pour la ascendance Tondu et incontinent tyrosine kinases intracellulaires.(Gisselbrecht. 2022).

### **I –3- Les cancers hématologiques :**

Les cancers du sang, également appelés hémopathies malignes (hemo du grec , signifiant sang) n'apparaissent pas dans les organes comme les autres cancers. Elles sont dues à des anomalies de la moelle osseuse et des cellules sanguines qui favorisent leur prolifération. Ces anomalies peuvent survenir à différents stades de maturation des cellules qui composent le sang (globules rouges, blancs et plaquettes) : cela explique l'énorme diversité des cancers du sang.(Espoir). Les cancers du sang ou « du sang » regroupent cinq grandes familles : les leucémies, les lymphomes, le syndrome myélodysplasique, le myélome multiple et les myélodysplasies. Les cancers du sang surviennent lorsque des anomalies (mutations ou changements) surviennent au cours de la maturation de ces cellules. D'un point de vue fonctionnel, les cellules anormales ne sont plus efficaces et commencent à se multiplier dans l'anarchie : l'accumulation de ces cellules anormales ralentit le fonctionnement normal des autres cellules. Plus des anomalies apparaissent tôt dans la maturation des cellules sanguines, plus le cancer est susceptible d'être agressif. (Espoir)

#### **1.La leucémie myéloïde chronique (LMC) :**

La LMC fait partie des maladies du sang regroupées sous le nom de « syndromes myéloprolifératifs» .

Dans la leucémie myéloïde chronique, la moelle osseuse produit beaucoup trop de cellules sanguines myéloïdes à différents stades de maturation, comprenant notamment des cellules connues sous le nom de granulocytes, de métamyélocytes et de myéloblastes immatures. Les plaquettes et les basophiles (différentes cellules myéloïdes responsables, en partie, des réponses allergiques) sont souvent également en excès lors du diagnostic. La production excessive de cellules sanguines myéloïdes dans la moelle osseuse empêche la production normale de globules rouges, dont le rôle dans le transport de l'oxygène à destination des

cellules de l'organisme est essentiel. Cette surproduction peut aussi réduire le nombre de plaquettes (thrombocytopenie). Or, les plaquettes sanguines jouent un rôle crucial en cas de saignement .

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est établi à la suite d'un examen de routine ou sur la base de symptômes tels qu'un manque de tonus ou une fatigue créée par l'anémie, la survenue de saignements, des douleurs ou une gêne abdominale, et plus rarement suite à l'apparition d'ecchymoses, du fait de l'insuffisance en plaquettes. L'augmentation de taille de la rate, connue sous le nom de splénomégalie, provoque une gêne dans l'abdomen et dans la poitrine sur le côté gauche, une sensation de satiété précoce lors des repas et une gêne intestinale. Les autres symptômes possibles incluent une fièvre, un essoufflement et des douleurs osseuses. Lors du diagnostic, la plupart des patients présentent une numération leucocytaire (nombre de globules blancs circulant dans le sang) supérieure à la normale .

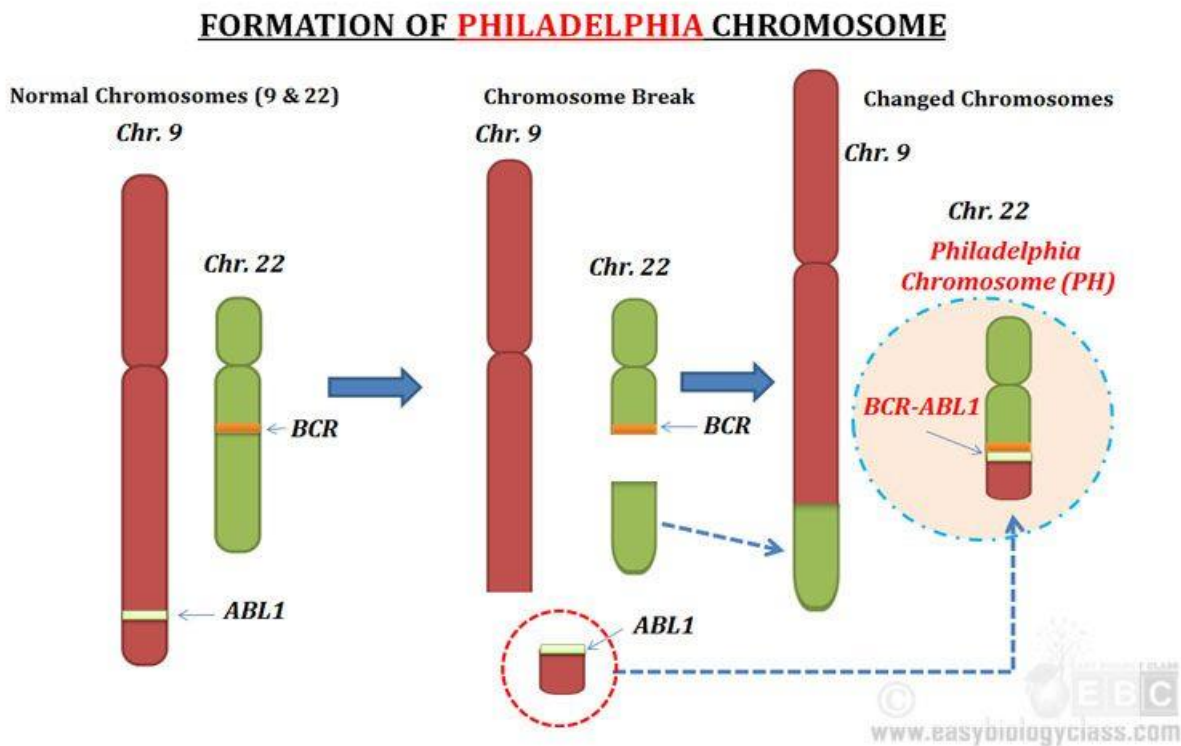
La maladie est liée à l'apparition d'une anomalie liée à la fusion de deux chromosomes des cellules souches de la moelle osseuse, provoquant l'apparition d'un petit chromosome anormal, le chromosome Philadelphie (figure 2). Cette anomalie résulte de l'assemblage par erreur d'un gène du chromosome 9, dénommée ABL, avec un gène du chromosome 22, nommé BCR.

Cela produit le gène dit BCR-ABL qui est présent uniquement dans les cellules de la maladie. Ce gène produit anormalement une enzyme, la tyrosine kinase, elle même responsable de la production accrue des globules blancs. La LMC est un syndrome myéloprolifératif représentant 15 à 20% des leucémies chez l'adulte. L'incidence de la maladie est de 1/100000 en France et dans la plupart des pays occidentaux. L'âge médian des patients au diagnostic est de 55 ans avec une incidence légèrement plus élevée chez les hommes.

L'histoire naturelle de la maladie comporte trois phases de manière constante, une phase chronique de 3 à 5 ans qui évolue vers une phase dite « accélérée », où la différenciation cellulaire est progressivement altérée, pour aboutir à une phase de leucémie aigüe « phase blastique » de mauvais pronostic, même à l'ère des thérapies ciblées. Cette dernière se caractérise par un arrêt de la différenciation et une accumulation de blastes dans la moelle osseuse et le sang périphérique. Actuellement dans la majorité des cas, le diagnostic est fait de manière fortuite à l'occasion d'un bilan de santé systématique. Dans d'autres cas, la maladie est découverte devant une fatigue ou des douleurs abdominales révélant une

splénomégalie. L'étiologie de la maladie est inconnue et les seules conditions qui ont pu être identifiées sont l'exposition aux rayonnements ionisants ; comme la survenue de LMC chez les survivants des bombes atomiques à Nagasaki et Hiroshima en 1945 .

Actuellement, la mortalité liée à la maladie a très fortement diminué depuis l'introduction en clinique des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), cela expliquant l'augmentation de la prévalence liée à la population sous traitement et les nouveaux cas diagnostiqués tous les ans. Malgré le succès des thérapies, 25 à 30% des patients ne tolèrent pas les ITK en première ligne, ce qui nécessite des changements thérapeutiques. Les greffes de moelle osseuse ne sont plus pratiquées en première ligne et leur utilisation est réservée à des cas de LMC résistants aux thérapies multiples



**Figure2 : schema de la formation du chromosome philadelphe**

## 1.2. EPIDEMIOLOGIE :

La LMC représente 15% des leucémies de l'adulte, avec une incidence évaluée entre 10 et 15 cas/million/an, sans aucune restriction géographique majeure ou différence ethnique. En France, en 2012, 807 nouveaux cas de LMC ont été recensés, soit une incidence estimée entre 0,6 et 1 pour 100 000 habitants (34).

Cette pathologie touche préférentiellement les hommes avec un sexe ratio compris entre 1,3 et 1,8 (7).

L'âge médian au diagnostic se situe entre 60 et 65 ans en Europe, mais est plus faible dans les pays où la population est plus jeune (56). Plus précisément, en France, selon le recueil de données de l'institut de veille sanitaire, l'âge médian de survenue de cette pathologie chez l'homme est de 62 ans et de 64 ans chez la femme. La prévalence de la LMC est en hausse constante en raison de l'allongement de la durée de survie obtenu grâce à un traitement ciblé.

Chez l'enfant et l'adolescent, La LMC représente 2 à 3 % des leucémies pédiatriques avec une incidence évaluée entre 0,6 et 1,2 par million d'enfants par an. Son incidence augmente avec l'âge : elle est extrêmement rare dans la petite enfance (incidence de 0,7/million d'enfants/an) pour les enfants âgés de 1 à 14 ans mais plus fréquente chez les adolescents (incidence de 1,2/million d'enfants/an) pour représenter 9 % des hémopathies malignes chez l'adolescent (22). L'âge médian au diagnostic est évalué à 11 ans dans les diverses études de cette population. En 2017, une étude rétrospective sur 10 ans portant sur le diagnostic de LMC dans la population pédiatrique française (113 cas) confirmait cet âge médian au diagnostic à 11,6 ans ainsi qu'une prévalence plus élevée de la maladie chez les patients de plus de 10 ans qui représente en moyenne 70 % de la population pédiatrique atteinte de LMC (70).

On remarque une augmentation de l'incidence chez les patients masculins, comme dans la population adulte. Les études établissent un sexe ratio compris entre 1,2 et 1,5 garçon pour 1 fille.

Enfin, environ 5 à 10 % des cas de LMC pédiatrique sont diagnostiqués en phase avancée (accélérée et blastique), ce qui représente une proportion plus élevée que chez les adultes pour laquelle on estime à 3 % de phase accélérée et 2 % de phase blastique au diagnostic (12) .

### 1.3. HISTORIQUE :

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, le premier cas de leucémie fut décrit en 1827 par le français Alfred Velpeau qui observa chez un patient un agrandissement de la rate et du foie associé à de la fièvre, une faiblesse généralisée, ainsi qu'un sang épais. Plus tard, Alfred Donné décrivit le cas d'un patient présentant à l'autopsie une hypertrophie de la rate et dont le sang semblait semi-purulent au microscope.

La première description de leucémie fut néanmoins créditée à John Hughes Bennett décrivit la leucémie à Édimbourg en 1845 (30).

Ce n'est qu'en 1960 que de la pathogénèse de la maladie débute, Peter C. Nowell fait l'association entre la maladie et la présence d'une anomalie non constitutionnelle récurrente du caryotype en mettant en évidence un chromosome anormalement petit, le chromosome philadelphie qui fut caractérisé par Janet Rowley en 1973. Il s'agissait du chromosome 22 raccourci (22q-) résultant d'un échange réciproque de fragment entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : c'est une translocation  $t(9;22)(q34;q11)$  (51). Groffen et al identifient les gènes responsables de cette translocation grâce à la biologie moléculaire, il s'agit du gène ABLI (décrit par Abelson) localisé sur le bras long du chromosome 9 et du gène BCR (break point cluster region) représentant la zone de cassure sur le chromosome 22 (32).

En 1984, il a été démontré que cette anomalie moléculaire était à l'origine d'une activité dérégulée de l'enzyme tyrosine kinase (TK). George Daley et son équipe en 1990 ont mis par la suite le pouvoir oncogénique de cette protéine de fusion BCR-ABLI dans la leucémogénèse (21).

Ensuite grâce à la compréhension moléculaire de pathogénèse, Drucket et al ont permis de cibler la protéine BCR-ABLI en inhibant l'activité tyrosine kinase, ce qui a révolutionné l'approche thérapeutique de la LMC (25).

### 1.4. ETIOLOGIE :

Aucune étiologie ni de facteur génétique n'est identifiée à l'origine de la LMC. Cependant, on note une augmentation du risque de la maladie après chaque 10 ans à partir de 30 ans et aussi une fréquence plus élevée chez l'homme que chez la femme. Certaines études ont montré une augmentation du nombre de LMC chez

les personnes exposées aux radiations ionisantes et au benzène. Cette hypothèse est appuyée par une augmentation de l'incidence de la maladie chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima. Des études de laboratoire ont aussi montré une augmentation du nombre de réarrangement BCR-ABL1 dans des cellules exposées aux irradiations qui au départ étaient indemnes de réarrangements (13).

## 1.5. ASPECTS CLINIQUES :

Le diagnostic de la maladie s'effectue dans la majorité des cas (> 90 %) au moment de la phase chronique. En l'absence de traitement, la LMC est mortelle, avec une évolution en 3 à 5 ans comportant une phase accélérée puis une phase dite blastique résultant d'une transformation aiguë prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire (75). Il existe ainsi un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés de la lignée myéloïde à une prolifération rapide de cellules immatures (hiatus de maturation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones).

Dans de rares cas, la maladie sera diagnostiquée en phase accélérée voire blastique, où les manifestations cliniques et biologiques de la pathologie seront plus marquées et dont le délai de prise en charge devra être plus rapide (38, 69) (tableau 1).

Non traitée, la leucémie myéloïde chronique passe par 3 phases:

- **Phase chronique:** une phase chronique indolente initiale qui peut durer 5 à 6 ans
- **Phase accélérée:** échec du traitement, aggravation de l'anémie, thrombopénie ou thrombocytose progressives ou aggravation persistante de la splénomégalie, évolution clonale, augmentation des basophiles du sang, et augmentation des blastes osseux ou sanguins (jusqu'à 19%).
- **Phase blastique:** accumulation de blastes dans les sites extramédullaires (p. ex., os, système nerveux central, ganglions lymphatiques, peau), blastes dans le sang ou la moelle augmentés à  $\geq 20\%$ . La phase blastique conduit à des complications d'évolution rapide similaires à celles observées dans la leucémie aiguë (sepsis, hémorragies). Certains patients progressent directement de la forme chronique vers la phase blastique



## Tableau 1 : phases de la leucémie myéloïde

| La phase        | Sang périphérique   | Moelle osseuse   |
|-----------------|---|--|
| Phase chronique | <ul style="list-style-type: none"> <li>•GB de 12 à 1000G/L</li> <li>•blastés &lt;2%</li> <li>•% monocytes &lt;3%</li> <li>•Plaquette normal ou &gt;1000G/l</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Blastés&lt;5%</li> <li>•Présence de cellules pseudo-Gaucher</li> </ul> |
| Phase accéléré  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•GB &gt;10 G/L</li> <li>• thrombocytose&gt;1000G/l ne répondant pas au traitement</li> <li>• Thrombopénie persistante &lt;100G/l sans rapport avec le traitement.</li> <li>•Basophiles &gt;20%</li> <li>•Myéloblastes de 10 à 19%</li> </ul> | Myéloblastes entre 10 à 19%  |
| Phase blastique | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Blastés ≥ 20 %</li> <li>•Prolifération blastique extramédullaire</li> </ul>   | Blastés ≥ 20 %   |

### 1.6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

#### 1.6.1. Diagnostic clinique :

Cet examen consiste à évaluer les symptômes cliniques et en une mesure très précise de l'importance de la splénomégalie à des fins diagnostiques et pronostiques. La mesure est indispensable au diagnostic selon un consensus d'expert de l'EuropeanLeukemia Net (tableau 2) (77).

**Tableau 2 : tableau clinique selon la phase de Lmc**

| <u>Symptômes/<br/>phase de la<br/>LMC</u> | Phase chronique  | Phase d'accélération   | Phase blastique   |
|---|--|--|---|
| Altération de l'état général (AEG)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Pâleur</li> <li>• Asthénie</li> <li>• Perte de poids</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ fièvre</li> <li>• ↑ ± marquée des autres signes</li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG +++</li> <li>• ↑fièvre</li> <li>• sueurs nocturnes</li> </ul>  |
| Syndrôme tumoral                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splénomégalie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑splénomégalie</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• splénomégalie +++</li> <li>• hépatomégalie</li> <li>• adénopathies</li> <li>• douleurs osseuses</li> </ul> |
| Remarques                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucostase pulmonaire ou cérébrale</li> <li>• Hyperviscosité : confusion mentale, AVC</li> <li>• Hyperuricémie : crise de goutte</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Début de l'évolution cytogénétique</li> <li>• Début de la résistance au traitement</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions hémorragiques</li> <li>• Proliférations blastiques extramédullaires</li> </ul>                     |

### 1.6.2. Diagnostic cyto-génétique :

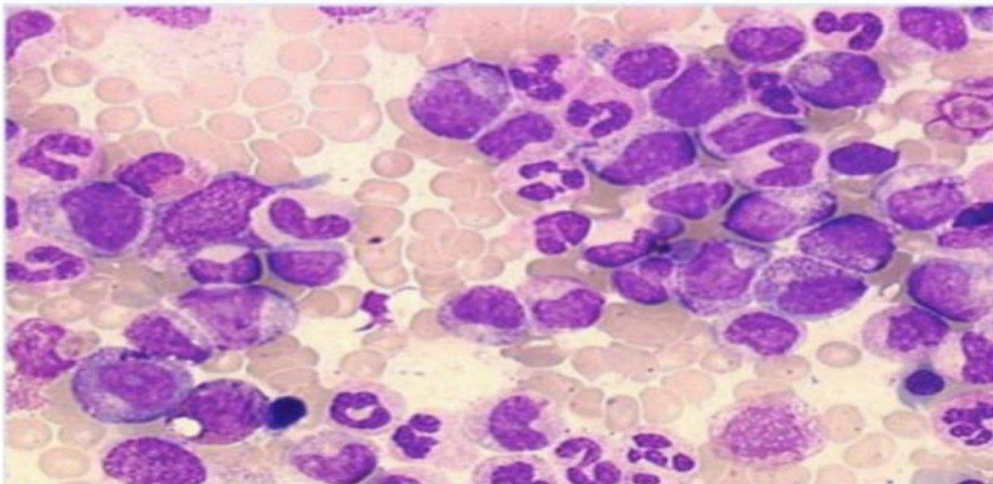
L'hémogramme et le myélogramme sont indispensables au diagnostic

#### 1.6.2.1. Hémogramme :

Permet d'orienter le diagnostic en montrant une Hyperleucocytose à prédominance surtout granulocytaire (au moment du diagnostic le taux des leucocytes est généralement de l'ordre 100.10<sup>9</sup>/litre pour une normale comprise entre 4. 10<sup>9</sup>/litre et 10.10<sup>9</sup>/litre) une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl), une thrombocytose (comprise entre 400.10<sup>9</sup>/litre à 700. 10<sup>9</sup>/litre pour une valeur normale comprise entre 150.10<sup>9</sup>/litre et 400.10<sup>9</sup>/litre) (47).

### 1.6.2.2. Myélogramme :

Un myélogramme est systématiquement réalisé au diagnostic afin de préciser la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial. Les frottis médullaires montrent une hyperplasie importante de la lignée granuleuse à tous les stades de maturation sans anomalie morphologique des lignées granuleuse et érythroblastique. Le nombre de blastes permettra de définir le stade de la maladie. Concernant les mégacaryocytes, ces derniers sont souvent en nombre augmenté avec le plus souvent un aspect morphologique anormal : de petite taille et à noyaux hypolobés (figure 3). Cela consiste en la recherche du chromosome Philadelphie Ph, présent chez 95% des patients, au niveau de la moelle osseuse. Dans les autres 5%, on pense qu'il s'agit d'un Ph masqué par translocation complexe ou d'autres anomalies.

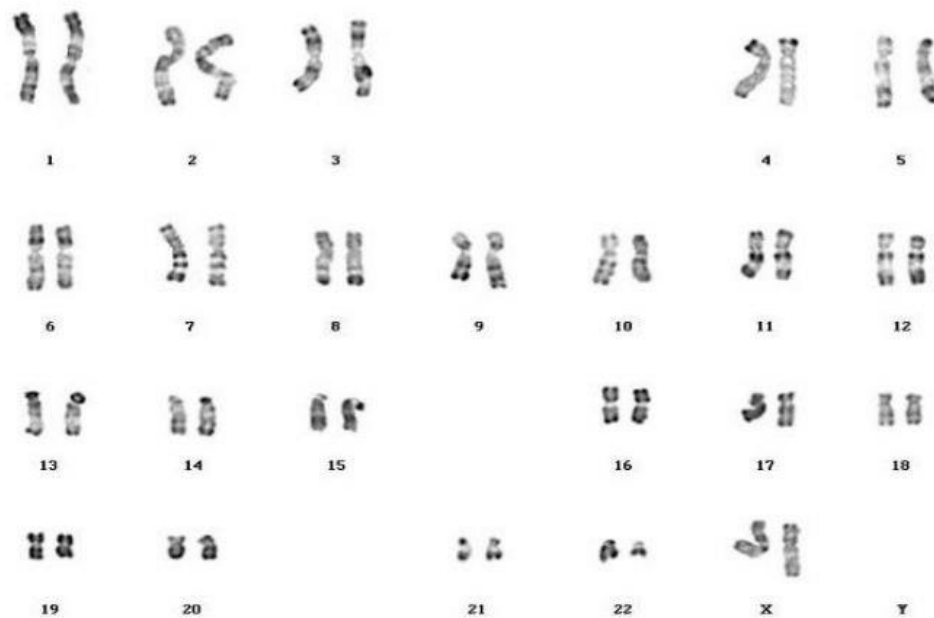


**Figure 3.** Myélogramme montrant une hyperplasie granuleuse (75)

### 1.6.2.3. Caryotype :

Un caryotype médullaire conventionnel sera systématiquement réalisé afin de mettre en évidence la présence du chromosome Philadelphie (95 % des cas) et confirmer ainsi le diagnostic. Il permet également la détection d'éventuelles anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) dont les plus fréquentes sont : la duplication du chromosome Philadelphie, les trisomies 8 et 19 et un isochromosome (17q). Ces anomalies clonales surajoutées dans les métaphases Ph1+ (ACA/Ph1+) constituent une évolution clonale de la maladie et sont considérées comme un critère d'échec au traitement et un critère d'évolution de la maladie (27) (figure 4). Cette technique comporte quand même quelques inconvénients : elle nécessite dans la plupart des cas le prélèvement médullaire et elle est longue. En pratique,

on observe le bras d'un chromosome 22 plus court et un des bras long du chromosome 9 de dimension plus importante. Lors de cet examen, l'interprétation se base uniquement sur des anomalies chromosomiques clonales qui doivent être retrouvées à l'identique sur plusieurs mitoses.



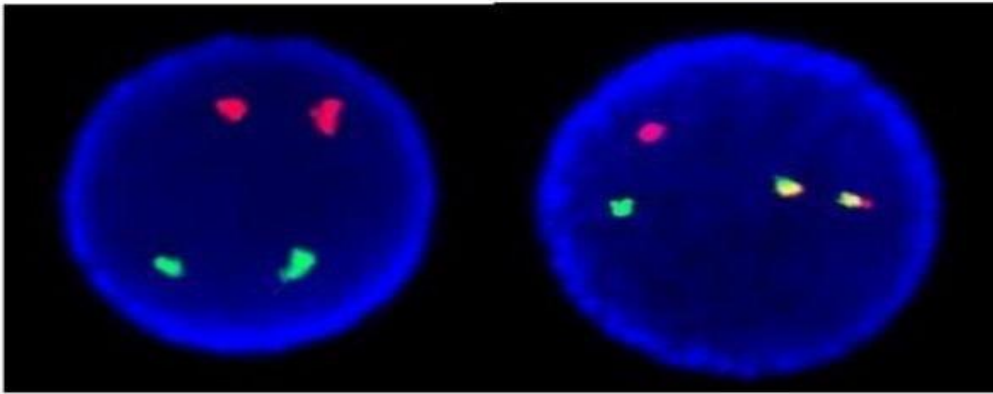
**Figure 4.** Présentation du chromosome Philadelphie sur le Caryotype à la phase chronique de la LCM (3)

### . Technique FISH (Hybridation in situ en fluorescence) :

Ce n'est pas un examen obligatoire mais elle permet de détecter les chromosomes «masqués» non détectés par le caryotype conventionnel. Elle est plus rapide et plus sensible que celui-ci mais ne permet pas de mettre en évidence d'autres anomalies cytogénétiques additionnelles. Le principal avantage de la FISH est la possibilité d'analyser rapidement un grand nombre de cellules même dans les échantillons présentant un nombre insuffisant de métaphase (58). Cette technique consiste à hybrider sur une coupe tissulaire une séquence spécifique d'acides nucléiques (ADN ou ARN) et une séquence complémentaire d'acides nucléiques marquée, ici par fluorescence. Elle a une très forte spécificité mais elle est peu sensible du fait des difficultés d'accessibilité de la sonde vers sa cible. Dans la LMC, on utilise des sondes spécifiques des gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9). La sonde de BCR est verte et celle d'ABL rouge-rosé. Dans une cellule normale, on observe deux couleurs distinctes à deux endroits différents du

génomique. Cependant, en raison de la fusion de la séquence chromosomique appartenant aux gènes lors de la translocation t (9 ; 22), les deux sondes se retrouvent l'une à côté de l'autre. On observe alors une superposition de couleur tirant vers le jaune(54)(figure5)

**Figure 5 : Gène de fusion BCR-ABL1 détecté par FISH. A gauche : cellule normale (sonde BCR en vert, sonde ABL en rouge).**



## CHAPITRE 2 : LMC ET BIOLOGIE MOLECULAIRE :

### 2.1. PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE :

La LMC est due à une prolifération monoclonale provenant d'une mutation de cellule souche hématopoïétique pluripotente, donc une cellule encore peu différenciée. En conséquence, le chromosome Philadelphie (Ph), marqueur de la maladie, est retrouvé dans toutes les cellules d'origine monocyttaire, granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire mais aussi lymphocytaire (B, T, NK).

#### 2.1.1. Le chromosome Philadelphie :

Le chromosome Philadelphie (Ph est visible au caryotype standard dans la quasi-totalité (95 %) des cas de LMC. Ce chromosome 22 raccourci (mentionné 22q-), est issu de la translocation réciproque entre le bras long du chromosome 9 en position q34 et le bras long du chromosome 22 en position q11. Cette translocation  $t(9;22)(q34;q11)$  entraîne, d'un point de vue moléculaire, la juxtaposition du segment 3' de l'oncogène Abelson (c-ABL1) et de la partie 5' du gène BCR (breakpoint cluster region) au niveau du bras long du chromosome 22 (32).

#### 2.1.2. Le gène ABL :

Le gène ABL1 tire son nom du virus d'Abelson de la leucémie murine. Chez l'homme, l'oncogène ABL est situé sur le bras long du chromosome 9 (q34), et il est exprimé dans une grande variété de types cellulaires dont les lignées hématopoïétiques, la rate, le thymus, le testicule. Ce gène occupe un locus de 230 kb et comporte 12 exons dont 2 alternatives de l'exon 1 (1A et 1B). Il est transcrit en deux ARNm de 6 ou 7 kb selon que l'exon 1A ou 1B soit alternativement transcrit, et code pour une protéine de 145 KD. Les cassures chromosomiques sur le gène ABL1 se font en des points variables de la région 5' du gène mais le plus souvent au niveau de l'intron 1 (20) (figure 6)

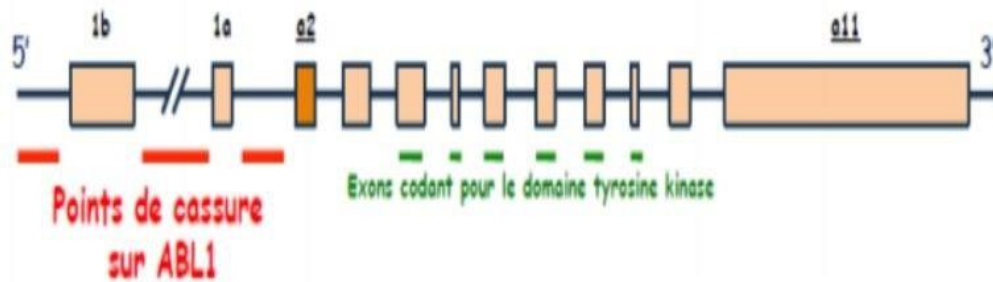


Figure 6. Le gène *ABL* (45)

### 2.1.3. Le gène BCR :

Le nom du gène BCR provient de la détermination du point de cassure du chromosome 22 dans la LMC, qui intéresse une région très limitée, dénommée « breakpoint cluster region ». Le gène BCR occupe un locus de 135kb et comprend 23 exons. Les 5 exons à l'intérieur de la zone de cassure M-bcr (major breakpoint cluster region) correspondent aux exons 12 à 16. Ils sont aussi appelés b1, b2, b3, b4 et b5. Il est transcrit en ARNm de 4,5 ou 6,7 kb et code une protéine cytoplasmique de 160 kb d'expression ubiquitaire. Les cassures chromosomiques de la LMC surviennent presque exclusivement dans la région de 5,8 kb du gène BCR, appelée région M-bcr, en dehors des exons, et essentiellement entre les exons 13 et 14 ou 12 et 13. Néanmoins, des cassures sont possibles dans chacune des cinq zones définies dans le M-bcr. La cassure peut également se situer au niveau de l'intron 1, appelé minorbreakpoint cluster (m-bcr) ou au niveau de l'exon 19, micro breakpoint cluster ( $\mu$ -bcr) (54). Ces différents types de réarrangement peuvent entraîner la production de différentes protéines de poids moléculaire différent avec comme conséquence une activité tyrosine Kinase plus ou moins intense (29) (figure 7).

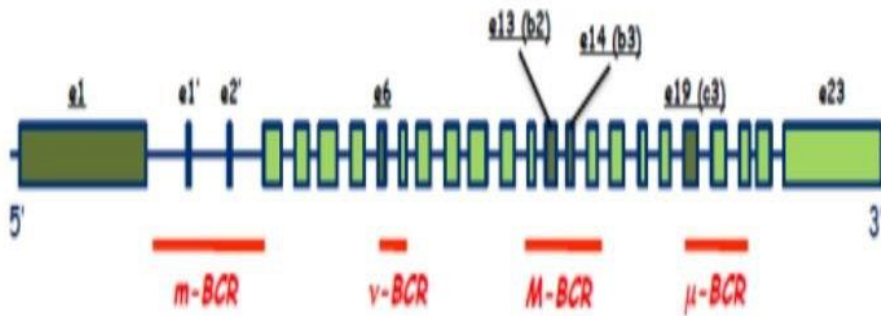


Figure 7. Le gène *BCR* (45)

### 2.1.4. Le gène de fusion *BCR-ABL* :

La translocation  $t(9 ; 22)$  entraîne la formation d'un gène de fusion sur le chromosome 22 et ce gène de fusion hybride comporte la partie 5' du gène *BCR* et la partie 3' du gène *ABL1*. Ce gène *BCR-ABL1* hybride est transcrit en ARNm de 8,5 kb lequel est traduit en une protéine hybride p210 (appelée également oncoprotéine P210 ou P210 *BCR-ABL*) composé de deux variants différents de 25 acides aminés selon que l'exon b3 est incorporé ou non dans le gène hybride. En cas de cassure type *m-bcr*, les exons 2 à 11 disparaissent du chromosome 22, et le transcrit obtenu est plus court (7 kb) (27).

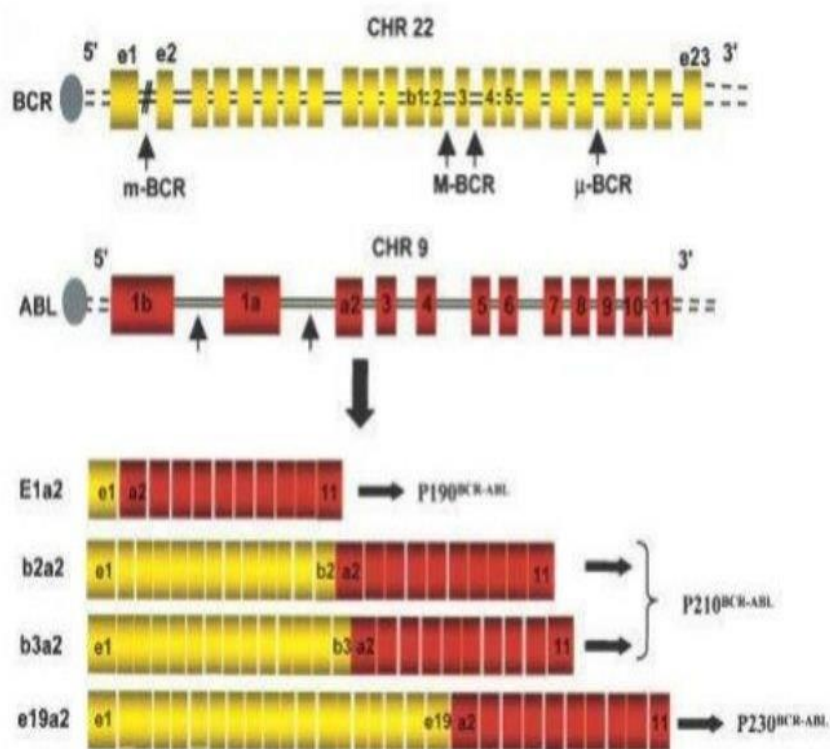
La translocation des chromosomes 9 et 22 forme donc un gène anormal, appelé gène *BCR-ABL1*, issu de la fusion des gènes *ABL1* et *BCR*. Ce nouveau gène va coder pour une nouvelle protéine anormale, appelée protéine de fusion *BCR-ABL1*. Il peut y avoir différents points de cassure au niveau du gène *BCR* entraînant la formation de 3 types de protéines différentes.

Lors des recombinaisons, les protéines chimériques *BCR-ABL1* issues de *M-bcr*, *m-bcr* ou  $\mu$  *bcr*, présentent respectivement un poids moléculaire de 210, 190 ou 230 KD. Ces protéines ne diffèrent entre elles que par leur contenu en domaines de la protéine *BCR* (32).

La protéine *BCR-ABL1* qui est présente chez 95% des patients est de p210 (correspondant aux transcrits a2b2 et a2b3). Cette protéine de fusion p210 *BCR-ABL1* hérite donc à la fois des domaines de phosphorylation de la protéine *ABL1*,



mais également des autres domaines que l'on retrouve sur la protéine BCR (27) (figure 8).



**Figure 8.** Différents gènes de fusion *BCR-ABL* et leurs protéines résultantes (57)

Chez 5 % des patients, BCR/ABL peut être mis en évidence alors que le caryotype est normal. Dans ces LMC Ph- BCR/ABL+, d'aspect et d'évolution habituels, c'est le seul marqueur de la population maligne et on doit recourir à la biologie moléculaire (et/ou l'hybridation in situ)

Pour identifier ces cas et les suivre. Environ 5 % des cas évoquant avant tout au départ des LMC n'ont ni Ph ni fusion BCR/ABL. Des nuances hématologiques distinguent ces hémopathies, d'évolution plus défavorable. Des anomalies chromosomiques additionnelles (chromosomes surnuméraires + 8, + Ph, + 19, présence d'un iso 17q) et/ou géniques (frappant p53, p16, Rb) sont quasi constantes au moment de la TA.

Elles résultent d'une instabilité génomique, qui dépend de BCR-ABL et est partie intégrante de la LMC. Elle pourrait être liée, au moins en partie, à une méthylation anormale de divers sites de l'ADN. Le nombre et la nature de ces anomalies influencent le pronostic, le choix thérapeutique et l'évolution de la maladie.

## 2.2. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE :

La technique du Southern-blot permet la détection de la translocation BCR-ABL mais elle n'est plus guère utilisée. Le diagnostic moléculaire va permettre d'identifier et de quantifier les transcrits BCR-ABL présents dans la moelle osseuse et dans le sang, par RT-PCR-quantitative. Il est absolument nécessaire de réaliser cette étape. Cela permet également, par évaluation par rapport aux taux initiaux, d'apprécier l'évolution de la LMC.

### 2.2.1. Le Southern-blot :

Cette méthode a été la première disponible pour l'analyse moléculaire de la translocation BCR-ABL.

Elle permet la mise en évidence des réarrangements chromosomiques de BCRABL sous forme de modifications des fragments obtenus après digestion enzymatique et hybridation avec une sonde BCR.

Cette technique consiste tout d'abord à digérer l'ADN par des enzymes de restriction, le fragmenter puis le colorer. On effectue une électrophorèse pour séparer les fragments, une dénaturation de l'ADN bicaténaire, puis on réalise le transfert de l'ADN sur une membrane en nitrocellulose. On met en contact l'échantillon avec une sonde marquée (composés radioactifs, fluorescents) spécifique, ici le gène BCR.

Après hybridation, la sonde en excès est éliminée et l'hybridation est visualisée sur un film autoradiographique.

Cette technique est actuellement peu employée en pratique quotidienne et a été largement supplantée par la RT-PCR (54).

### 2.2.2. RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) :

- en temps réel ou quantitative La recherche du transcrit de fusion BCR-ABL1, dans le sang, est indispensable au diagnostic et permet de définir le type de transcrit.

Elle représente indirectement le nombre de cellules leucémiques présentes dans l'organisme. Elle nécessite une étape préalable d'extraction des ARN à partir des globules blancs totaux et une étape de rétrotranscription de l'ARN en ADNc.

La recherche du transcrit se fait ensuite par PCR multiplex (utilisant plusieurs couples d'amorces) en point final permettant d'amplifier tous les types de transcrits BCR-ABL1 quel que soit leur point de cassure. La visualisation de la taille du transcrit amplifié sur gel d'agarose permet de définir les points de cassure.

Le type de transcrit supposé sera confirmé par PCR simplex avec le couple d'amorce adéquat. Le typage du transcrit au diagnostic est fondamental afin de choisir le bon couple d'amorces pour la quantification du transcrit BCRABL1 qui se fait par PCR en temps réel sur l'ADNc obtenu après les étapes d'extraction et de rétrotranscription (RT-QPCR) (retrotranscription quantitative real time polymerase chain reaction). La RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction) met en évidence le transcrit BCR-ABL à partir de cellules médullaires ou plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin (72).

C'est une variante de la PCR classique qui permet de visualiser en temps réel l'augmentation du taux de transcrit que l'on cherche à quantifier, après avoir synthétisé de l'ADN complémentaire à partir d'ARNm. Le principe de la PCR est basé sur un cycle dont chaque étape possède sa propre température qui dépend de la séquence à détecter :

- La dénaturation de l'ADN
- L'hybridation entre la matrice d'ADN et les amorces spécifiques du gène à étudier ;
- La polymérisation où s'effectue la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de l'amorce. Les produits issus du cycle d'amplification servent de matrice pour le cycle suivant. Il y a répétition de ce cycle de synthèse-dénaturation de sorte à obtenir une amplification exponentielle du gène cible. Compte tenu de la grande dispersion des points de cassure sur l'ADN lors d'une LMC, l'amplification directe de celui-ci est impossible.

Il faut donc utiliser une enzyme : la Reverse Transcriptase qui convertit l'ARNm en ADNc (ADN complémentaire, plus stable que l'ARNm). La réaction d'amplification peut alors avoir lieu en utilisant une sonde complémentaire de la séquence BCR et une d'ABL. L'intérêt de la RT-PCR dans la LMC est de pouvoir quantifier de manière précise le taux de

transcrit BCR-ABL et donc de suivre le taux résiduel de la maladie des patients sous traitement.

Le système de détection des molécules amplifiées repose sur deux techniques : les agents intercalants se fixant directement à l'ADN double brin ;

- une sonde fluorogénique s'hybridant de manière spécifique sur le fragment amplifié.
- Les stratégies de quantification sont nombreuses car il est difficile d'obtenir des résultats fiables et reproductibles. La PCR en temps réel permet une détection en « tube fermé » des produits de PCR formés après chaque cycle d'amplification et non plus des produits finaux. Cette technique est donc plus précise car contient beaucoup plus de mesures.

La mesure s'effectue à l'aide d'une molécule reporter fluorescente. L'intensité de la fluorescence émise par la molécule reporter augmente à chaque cycle de PCR. Il est alors possible de tracer une courbe et de repérer les différentes phases de la cinétique PCR. Une relation entre le niveau de la réponse au traitement, le nombre de cellules leucémiques et la valeur du ratio BCR-ABL/ABL a été clairement établie (15).

Même si de grands efforts ont été faits pour standardiser cette technique, son interprétation demande une bonne expertise. Mieux comprendre la signification clinique de la MRD après un traitement par inhibiteur de tyrosine kinases (ITK) permet d'analyser et d'étudier précisément l'impact des ITK sur les cellules leucémiques in vivo. La grande majorité des patients atteints de LMC présentent des réarrangements moléculaires de type BCR-ABL1 au niveau de la région M-BCR du gène BCR sur le chromosome 22. Les réarrangements moléculaires principaux sont de type b2a2 et b3a2. Dans la population adulte, une plus grande prévalence de sujet exprime le réarrangement moléculaire de type b3a2

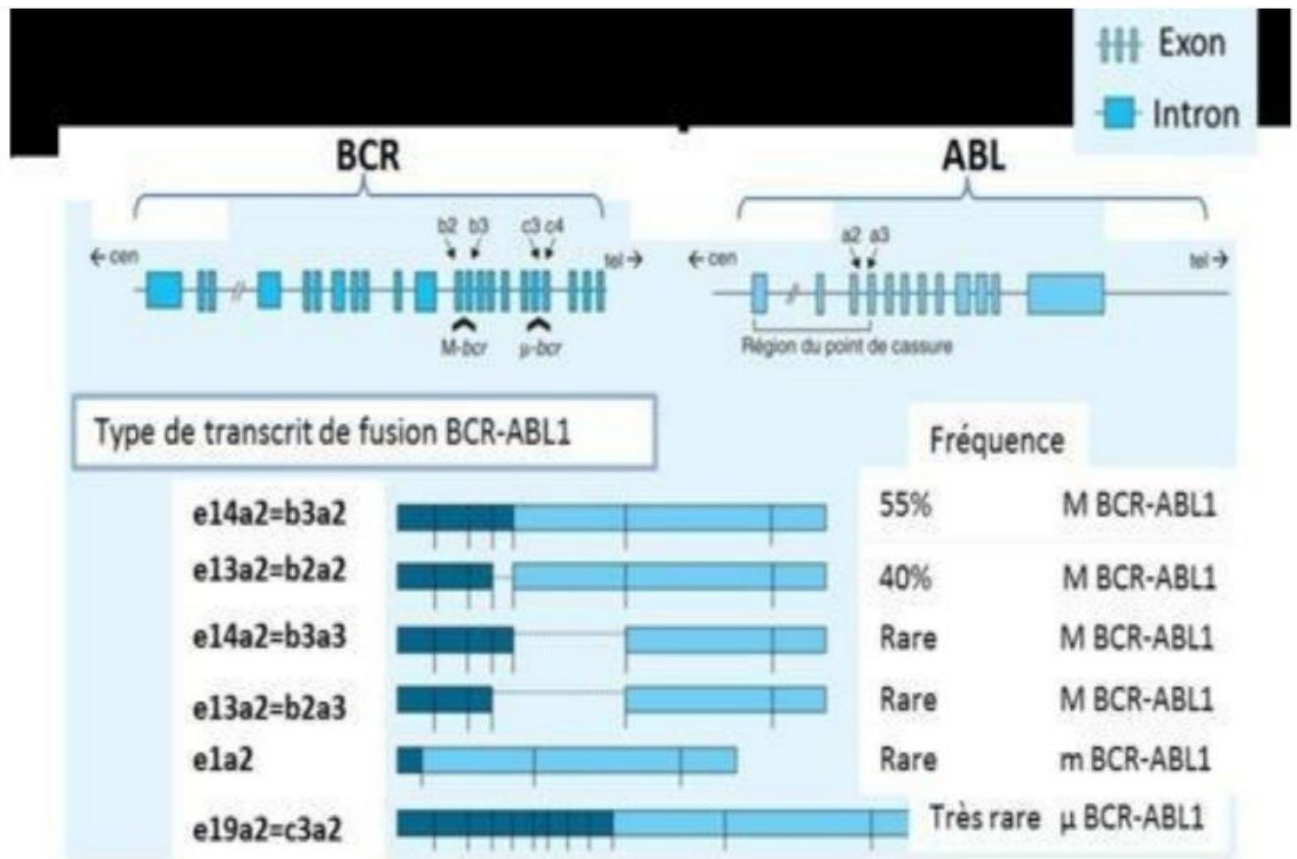


Figure 9. Détection des transcrits par RT-PCR (76)

## **CHAPITRE III : LMC ET TRAITEMENT**

### **3.1. SCORE PRONOSTIQUE :**

Une fois le diagnostic réalisé, les patients atteints de LMC sont soumis à une évaluation de risque de la maladie par des scores pronostiques qui permettent de prédire statistiquement l'évolution de la maladie en se basant sur des caractéristiques cliniques et biologiques et contribuent ainsi à aider le médecin à la prise de décision pour instaurer la thérapie et mettre en place une stratégie pour prévenir ou prendre en charge des possibles complications.

Il existe plusieurs types de scores pour classer les patients en plusieurs groupes de risques différents, mais les plus utilisés sont le score de Sokal et le Score de Hasford (pour l'évaluation du risque avant l'instauration du traitement).

Les facteurs pronostiques calculés dans ces différents types de scoring permettent de déterminer l'issue de la LMC et prévoir les chances de guérison ou le risque de réapparition de la maladie) (33, 53).

#### **3.1.1. Score de Sokal :**

Etabli en 1984, ce score prend en compte au moment du diagnostic des facteurs pronostiques indépendants comme la taille de la rate, le sexe ainsi que différents paramètres de l'hémogramme (les pourcentages de blastes et d'hématocrite et le taux de plaquettes).

Etabli à partir de cohortes traitées par Busulfan et Hydroxyurée, le score de Sokal permet de séparer les patients en trois groupes selon le taux de survie globale, afin d'appréhender l'évolution de patients traités par chimiothérapie conventionnelle.

Le groupe évalué à risque faible comprend les patients dont le calcul de l'indice est  $< 0,80$ . Les patients de ce groupe ont une survie globale médiane de 5 ans et un taux de survie à 2 ans évalué à 90 % avec un risque d'évolution péjoratif  $< 20$  % par an. Pour le groupe à risque élevé, dont l'indice calculé est  $> 1,2$ , la survie globale médiane est de 2,5 ans avec un taux de survie à 2 ans évalué à 65 %.

Le groupe intermédiaire correspond aux patients dont l'indice de calcul est compris entre 0,80 et 1,20 et dont la survie globale médiane est évaluée à 4 ans

### 3.1.2. Score de Sokal modifié :

Etabli 1 an après (1985) pour les patients de moins de 45 ans. L'étude princeps avait pour but de déterminer dans une population de patients plus jeune (625 patients âgés de 5 à 45 ans),

les patients candidats à une greffe de moelle osseuse en fonction du risque associé au traitement conventionnel.

La répartition en trois groupes en fonction du calcul de l'indice est similaire au score de Sokal initial.

Pour les 42 groupes à risque faible et intermédiaire, le taux de survie global à 2 ans était de 89 % et de 74 % à 3 ans.

Pour le groupe à risque faible, il a été observé une mortalité à 2 ans de 9 % et une survie médiane de 5,5 ans. Pour le groupe à risque élevé, un risque de mortalité de 30 % a été observé dans les 2 ans suivant le diagnostic.

Ces indices fournissent une indication sur le potentiel évolutif spontané de la maladie et comme reflet de la masse tumorale mais ils sont moins performants pour donner un pronostic pour les patients traités par Interféron  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ).

### 3.1.3. Score de Hasford :

Etabli en 1998, ce score était adapté aux patients traités par Interféron  $\alpha$ , les classant en trois groupes statistiquement différents concernant la survie globale. Cet indice est calculé à partir de l'âge, de la taille de la rate, du pourcentage de blastes circulants, de l'éosinophilie, de la basophilie et du taux de plaquettes. Le groupe à risque faible comprend les patients avec indice calculé  $\leq 780$  et dont la médiane de survie est évaluée de 96 mois. Le groupe intermédiaire comprend les scores entre 781 et 1480 et présente une survie médiane de 65 mois. Tandis que le groupe à risque élevé, score  $> 1481$ , présente une survie médiane de 42 mois.

Score EUTOS (European Treatment and Outcome Study for chronic myeloid leukemia) développé en 2011 et testé sur un groupe de patients traités en première intention par Imatinib et dans le but de prédire la rémission cytogénétique complète (RCC) à 18 mois après le début du traitement. Une RCC

(0% de métaphases Ph1+) à 18 mois a en effet été associée à une survie sans progression plus importante. A 5 ans, la survie sans progression du groupe à risque élevé était de 82 % contre 90 % pour le groupe à risque faible.

Les principaux facteurs prédictifs d'une RCC à 18 mois sont la taille de la rate (mesurée en cm du débord costal) et le pourcentage de polynucléaires basophiles circulants dans le sang.

Ce score permet de classer les patients en deux groupes en fonction du risque de non obtention de la RCC à 18 mois. Si le score est  $> 87,43$  alors le risque est considéré comme élevé tandis que le risque est considéré comme faible si l'indice calculé est  $\leq 87$ .

### 3.1.4. Score ELTS :

Etabli en 2015, à partir des données au diagnostic de 2205 patients adultes atteints de LMC en phase chronique.

Ainsi, ce score sert de référence pour l'évaluation prospective de l'efficacité anti-leucémique à long terme et de la survie globale des patients traités par l'Imatinib en première ligne.

Ce score établi pour la population adulte inclut les paramètres accentuant significativement la probabilité de décès imputable à la LMC. Parmi les facteurs de risque de progression et décès on retrouve un âge plus avancé, un fort pourcentage de blastes circulants, un faible taux de plaquettes et une augmentation de la taille de la rate.

Ce score classe les patients en trois groupes :

risque faible (score  $\leq 1,5680$ )

intermédiaire ( $1,5861 < \text{score} < 2,2185$ )

et élevé (score  $> 2,2185$ ).

## 3.2. HISTORIQUE DU TRAITEMENT :

Lorsqu'une LMC est suspectée chez un patient, il est toujours orienté vers un centre hospitalier spécialisé en hématologie ou en cancérologie.

Après confirmation du diagnostic, le médecin hospitalier choisit la thérapie la plus adaptée au stade de la maladie et au patient.



En dehors de la greffe de moelle osseuse, dont l'indication reste limitée, la LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique. La splénectomie et l'arsenic ont constitué les tout premiers traitements. Le busulfan en 1953 puis l'hydroxyurée (HYDREA®) dans les années 1970 ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique.

Le traitement reposait alors sur une cytoréduction grâce à ces agents alkylants. La durée moyenne de la phase chronique était de l'ordre de 3 ans et la LMC était une affection constamment mortelle.

Ce n'est qu'en 1980 que l'interféron-alpha (IFN-G) a permis une amélioration de la survie globale des patients avec obtention de rémissions cytogénétiques complètes et durables (59).

Au début des années 1980 également, il a été établi que la greffe de moelle allogénique était un traitement curatif permettant la disparition du chromosome Ph mais applicable chez une minorité de patients en raison de leur âge avancé ou de l'absence de donneur.

La possibilité de faire disparaître le chromosome Ph a permis alors d'envisager des stratégies d'autogreffe avec ou sans mobilisation de cellules souches avec une amélioration de la survie démontrée dans une méta-analyse (démarche consistant à rassembler les résultats de plusieurs essais cliniques conduits séparément).

Néanmoins le taux de rechute étant plus important, l'allogreffe classique ou non-myéloablative ou encore à conditionnement d'intensité réduite est aujourd'hui la référence en matière de greffe. La démonstration de l'effet synergique entre l'IFN-G et l'aracytine par le groupe d'études de la LMC en France a représenté, jusqu'à l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), le traitement standard hors greffe. La découverte récente des ITK, plus spécifiques, tel que le mésylate d'imatinib (IM) a réellement bouleversé la prise en charge des malades en modifiant leur médiane de survie mais également la surveillance du traitement

. Néanmoins certains patients sous IM présentent des résistances ou une absence de réponse thérapeutique en dépit de l'expression avérée de la molécule cible. Même si cette proportion reste faible, celles-ci font actuellement l'objet de recherches, ce qui a mené à la seconde génération d'ITK : dasatinib et nilotinib, et de bien d'autres molécules encore à l'essai (31)

### 3.3. LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE :

Les ITKs sont le traitement de référence de la LCM quel que soit la phase de la maladie. Ils sont divisés en 3 générations (63) (figure 10) :

- Première génération (Imatinib),
- Deuxième génération (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib)
- Troisième génération (Ponatinib)

#### 3.3.1. Imatinib (Gleevec®) :

Se fixe au domaine kinase de BCR-ABL1 sous sa forme inactive, interrompant ainsi les signaux de prolifération cellulaire. L'imatinib bloque également d'autres kinases, comme celles du PDGFR et de KIT. Il est indiqué dans le traitement des adultes et des enfants atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique, de même que chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique après échec du traitement par l'interféron.

#### 3.3.2. Dasatinib (Sprycel®) :

Plus puissant que l'imatinib. Se fixe aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de la kinase de BCR-ABL1 pour bloquer les signaux de prolifération cellulaire. Le dasatinib inhibe également les kinases de la famille SRC, du PDGFR et de KIT. Approuvé chez les adultes qui ont récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique Ph+. Également approuvé chez les adultes ayant affiché une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, ainsi que chez les enfants et adolescents atteints de LMC en phase chronique Ph+.

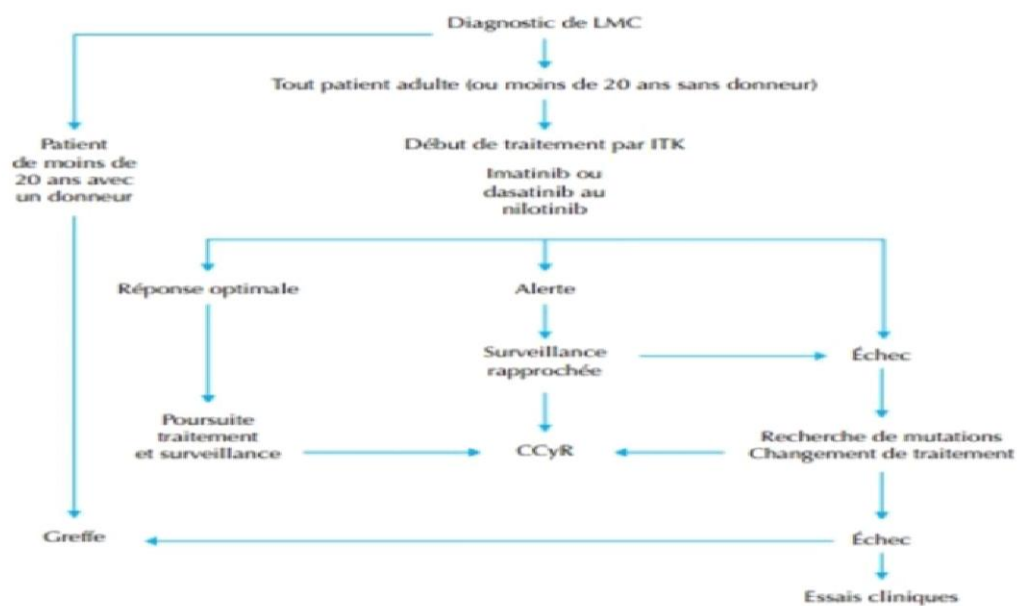
#### 3.3.3. Nilotinib (Tasigna®) :

Agit de manière très semblable à l'imatinib, mais est plus puissant. Le nilotinib bloque également les kinases du PDGFR et de KIT. Il est indiqué chez les adultes et les enfants de 1 an et plus dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée; dans le traitement de la LMC en phase chronique ou accélérée chez les adultes résistants ou intolérants à un traitement antérieur; et chez les enfants âgés de 1 an et plus résistants ou intolérants à un traitement antérieur par un ITK. 3.3.4. Bosutinib (Bosulif®) Se fixe aux sites actifs et inactifs de la protéine BCR-ABL1 pour bloquer les signaux de prolifération cellulaire. Agit aussi sur les kinases de la famille SRC. Le bosutinib est approuvé

dans le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée et dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.

### 3.3.5. Ponatinib (Iclusig®) :

Inhibe de nombreuses tyrosines kinases, y compris BCR-ABL1. Actif sur toutes les mutations de BCL-ABL1, y compris T3151. Le ponatinib est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique ou encore chez des adultes atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique porteurs de la mutation T3151. Non recommandé pour la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée (37).



**Figure 10.** Schéma thérapeutique pratique d'un nouveau cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) diagnostiquée en phase chronique.

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; CCyR : réponse cytogénétique complète (43)

### **3.4. REPONSE AU TRAITEMENT :**

La surveillance de l'efficacité du traitement de la LMC se fait par des analyses sanguines et médullaires. On définit différents niveaux de réponse, pour chacun desquels il existe un délai d'obtention maximal considéré comme une réponse optimale. La notion de réponse « suboptimale » qui a été employée est à présent délaissée au profit de la notion d'alerte, qui doit entraîner une surveillance rapprochée (42, 43, 55) (tableau 3).

#### **3.4.1. Réponse hématologique :**

La réponse hématologique complète (CHR) est définie comme l'obtention d'une normalisation de la numération et de la formule sanguine. Elle doit être obtenue en trois mois de traitement pour qualifier d'une réponse optimale. La surveillance de l'hémogramme se fait par deux semaines jusqu'à CHR puis tous les trois mois.

#### **3.4.2. Réponse cytogénétique :**

La réponse cytogénétique est évaluée sur l'analyse d'au moins 20 métaphases médullaires. Elle est dite minimale pour la persistance de 66 à 95 % de métaphases médullaires comportant le chromosome de Philadelphie, mineure pour la persistance de 36 à 65 % de métaphases positives, partielle pour la persistance de 1 à 35 % de métaphases positives et complètes (réponse cytogénétique complète (CCyR)) en l'absence de chromosome de Philadelphie sur toutes les métaphases observées.

Dans le cadre d'une réponse optimale, le patient sous traitement doit présenter une réponse cytogénétique au moins minimale à trois mois, partielle à six mois et complète à 12 mois.

Si la réponse est seulement mineure à six mois, il s'agit d'une alerte. Les autres cas et la perte de la CCyR sont des échecs du traitement qui doivent motiver une nouvelle ligne thérapeutique.

Cette importance de la réponse cytogénétique est confirmée par les études de cohortes : 78 % des patients ayant atteint une CCyR sont en vie dix ans après le diagnostic. La CCyR est donc considérée comme l'objectif du traitement. Jusqu'à son obtention, un caryotype médullaire doit être réalisé tous les trois à six mois,

puis sa persistance et une éventuelle évolution clonale doivent être évaluées par caryotype tous les 12 à 24 mois.

### **3.4.3. Réponse moléculaire :**

Il a été montré que parmi les patients ayant atteint la CCyR, deux groupes se distinguent encore sur le plan pronostique, selon que le transcrit de fusion BCR-ABL reste ou non détectable : la réponse moléculaire majeure (MMR) a donc été définie comme un rapport d'expression de BCR-ABL et d'un gène de contrôle inférieur ou égal à 0,1 % (15).

La MMR doit être atteinte en 18 mois de traitement dans le cadre d'une réponse optimale. Cependant, les patients n'obtenant pas de MMR ne sont pas considérés en échec du traitement : il s'agit d'une alerte nécessitant un suivi rapproché.

La perte de la MMR est en revanche considérée comme un échec du traitement. Une réponse moléculaire dite complète (CMR) a été définie comme l'indétectabilité de BCR-ABL en RT-PCR. Les recommandations de l'European Leukemia Network (ELN) guident le clinicien confronté à des alertes ou à des échecs (15, 33).

En cas d'échec du traitement, un changement d'ITK doit être immédiatement réalisé et une allogreffe peut être proposée en fonction des patients.

### **3.5. ROLE DE L'INSTABILITE GENETIQUE DANS LA RESISTANCE AUX ITK :**

La possibilité de suivre des cellules leucémiques par des outils moléculaires a permis de démontrer de manière claire l'évolution clonale de la LMC avec survenue successive de mutations du domaine ABL-kinase : En effet, les techniques de PCR avec des oligonucléotides spécifiques ou l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit permettent de montrer que plusieurs sous-clones peuvent émerger du clone Ph1 initial, avec l'apparition de mutations additionnelles qui sont sélectionnées sous l'effet du traitement (17).

La présence d'un excès de stress oxydatif associé à des défauts de réparation d'ADN favorise la survenue permanente d'altérations génomiques avec notamment des mutations du domaine kinase du gène BCR-ABL.

La conséquence clinique de ce phénomène est l'apparition d'une résistance à l'ITK utilisée avec augmentation des niveaux du transcrit BCR-ABL éventuellement suivi d'une rechute cytogénétique ou hématologique.

On connaît actuellement plus de 100 mutations du domaine ABL-kinase et la disponibilité des ITK de 2ème et 3ème génération permet d'utiliser le traitement adéquat après détection d'une mutation donnée.

Tableau 1. Définition des critères de réponse au traitement<sup>1</sup>.

| Réponse                                | Définition   | Bilan                         | Délai d'obtention réponse optimale                        | Alerte                                   | Échec  |
|--|--|-------------------------------|---|--|--|
| Réponse hématologique complète (CHR)   | Normalisation de la numération et de la formule sanguine                         | NFS                           | 3 mois  |  | Absence ou perte de CHR  |
| Réponse cytogénétique minimale         | t(9;22) sur 66 à 95 % des métaphases observées                                   | Caryotype médullaire          | 3 mois  |  | Non obtenue à 3 mois   |
| Réponse cytogénétique mineure          | t(9;22) sur 36 à 65 % des métaphases observées                                   | Caryotype médullaire          |   |  | Non obtenue à 6 mois   |
| Réponse cytogénétique partielle (pCyR) | t(9;22) sur 1 à 35 % des métaphases observées                                    | Caryotype médullaire          | 6 mois  | Non obtenue à 6 mois                     |  |
| Réponse cytogénétique complète (CCyR)  | Absence de t(9;22) sur toutes les métaphases observées                           | Caryotype médullaire          | 12 mois pour imatinib, 6 mois pour dasatinib et nilotinib |  | Non obtenue à 12 mois ou perte de CCyR quel que soit le moment |
| Réponse moléculaire majeure (MMR)      | Transcrit <i>BCR-ABL</i> détecté avec un ratio < 0,1 % par rapport au contrôle** | Biologie moléculaire sur sang |   | Perte de la MMR, quel que soit le moment |  |
| Réponse moléculaire complète (CMR)     | Absence de détection du transcrit <i>BCR-ABL</i>                                 | Biologie moléculaire sur sang |   |  |  |

NFS : numération, formule sanguine.

\* « La MMR était initialement définie comme une diminution de 3 log du transcrit *BCR-ABL* par rapport à une valeur référence établie chez des patients nouvellement diagnostiqués et non encore traités. Pour des raisons de standardisation, elle est actuellement définie par rapport au niveau d'expression d'un gène de contrôle dit "domestique" [34] ».

La mutation T315I, qui empêche la fixation de l'IM, de Dasatinib et de Nilotinib à leur site, entraîne une résistance à toutes ces drogues et seul Ponatinib reste efficace chez ces patients.

L'une des questions essentielles concernant la résistance aux ITK a été au cours des dernières années, la question du niveau hiérarchique des altérations génomiques au niveau de l'hématopoïèse. En effet, si les anomalies identifiées surviennent dans une cellule souche très primitive, l'éradication de celle-ci pourrait être plus difficile. L'équipe de Skorski a pu montrer que l'instabilité génomique entraînant une résistance aux ITK a son origine dans la cellule souche primitive.

En effet, cette équipe a utilisé un modèle murin de LMC pour montrer que le stress oxydatif qui est à l'origine de l'instabilité génomique était plus élevé dans les cellules souches primitives quiescentes et moins élevé dans les progéniteurs hématopoïétiques (18).

Le traitement par les ITK entraîne une réversion de ces anomalies dans les progéniteurs mais pas dans les cellules souches primitives qui continuent à accumuler les anomalies génétiques additionnelles. Il a été étudié par des techniques moléculaires associées à des techniques de détection de cellules souches, la présence d'une mutation ABL-kinase dans les cellules souches leucémiques (10).

Ces dernières, ne sont détectables et quantifiables que par des tests fonctionnels, soit *in vitro*, soit *in vivo* par leur capacité de générer des cellules capables de s'autorenouveler et de se différencier. Ainsi, il a été montré que les cellules souches les plus primitives permettant d'initier les cultures à long-terme (LTC-IC) étaient porteuses de mutations T315I.

Ces études ont montré la coexistence, dans la moelle osseuse de patients ayant développé une mutation T315I, des cellules souches exprimant BCR-ABL sauvage et celles ayant BCR-ABL muté, démontrant l'existence d'une évolution clonale sous traitement (3).

D'autres mécanismes de résistance aux ITK ont été démontrés au niveau des CSL de LMC, avec notamment la quiescence, qui est une des fonctions essentielles des cellules souches hématopoïétiques. La dormance prolongée des cellules souches leucémiques est une cause majeure de résistance et de persistance (18).

Les mécanismes qui sont responsables de la persistance des CSL sont probablement intrinsèques et extrinsèques, avec notamment des signaux de survie fournis par la niche hématopoïétique.



## Partie pratique :

### 1 \_ Objectif de l'étude :

Notre travail consiste en une recherche bibliographique concernant la leucémie myéloïde chronique .

Nous avons trouvé intéressant de présenter en un premier temps les caractéristiques épidémiologiques de la LMC telles que le sexe ,l'age , les caractéristiques biologiques et cliniques , le score pronostic en nous basant sur des résultats émanant de notre étude effectuée au niveau du centre anti cancer Tlemcen englobant des approches épidémiologiques .

Dans un deuxième volet , nous avons présenté l'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic et le suivi de la maladie en prenant compte des résultats émanant d'étude algérienne .

### 2 \_ MATERIEL ET RESULTATS :

Etude rétrospective réalisée sur un total de 127 patients au niveau du service d'hématologie de centre anti cancer de Tlemcen

Une fiche de renseignement a été remplie pour chaque patient incluant des informations telles que l'age , le sexe , la région , la profession , les premiers symptômes apparait au debut de la maladie , l'évolution hmatologique au cours de la maladie et le suivi après la mise en route du traitement , la recherche de transcrit BCR-ABL .

#### 2.1 \_Caractéristiques épidémiologiques :

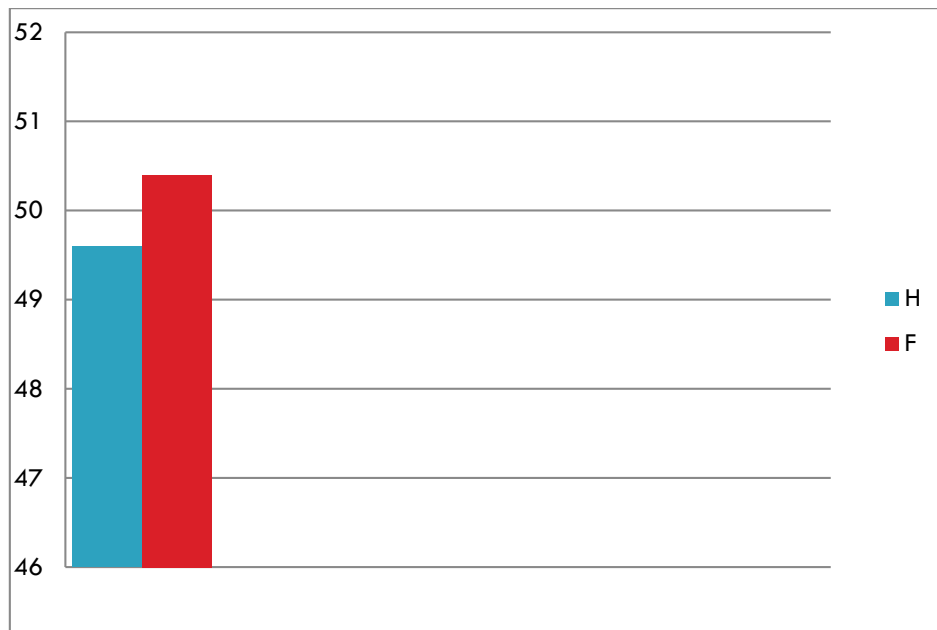
##### 2.1 .1 \_ LMC et SEXE :

La répartition des cas de LMC selon le sexe retrouve une très légère prédominance féminine avec 64 femmes et 63 hommes et un sexe ratio de 0.98

Etude 1

| sexe        | H     | F     | Total | Sexe ratio H/F |
|-------------|-------|-------|-------|----------------|
| Effectif    | 63    | 64    | 127   | 0.98           |
| Fréquence % | 49.60 | 50.40 | 100   |                |

Répartition des cas de LMC selon le sexe

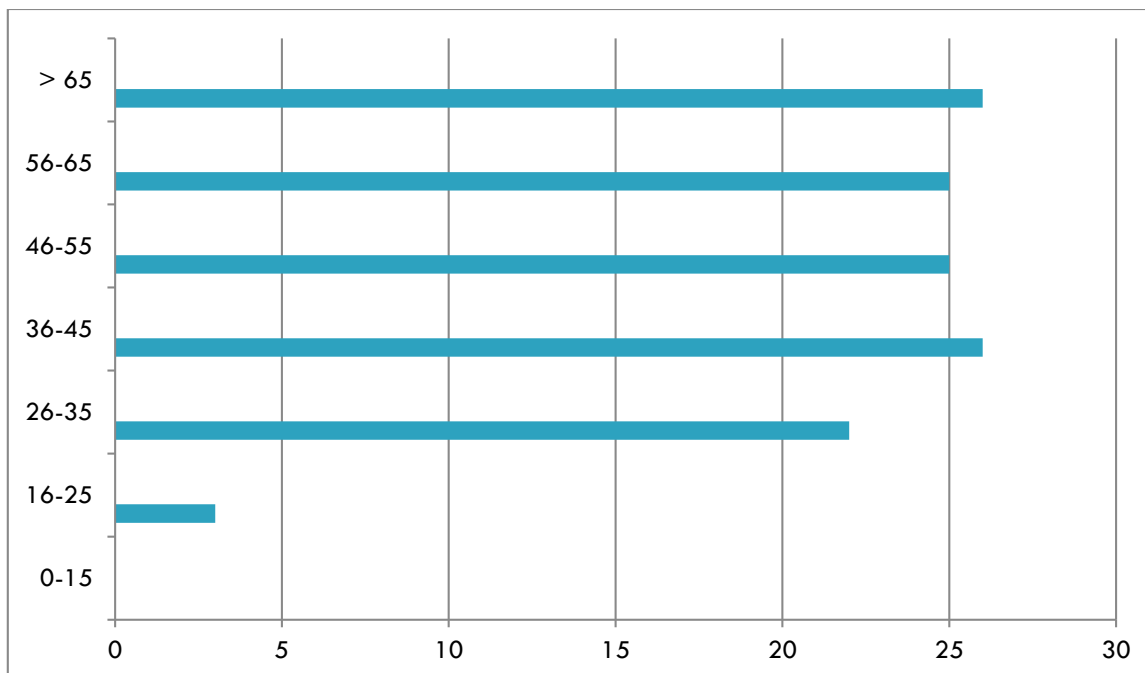


Répartition des cas de LMC selon le sexe

### 2.1.2 \_ LMC et AGE :

L'age est indiqué dans 127cas ,l'age moyen est de 50 ans . la répartition selon les tranches d'age retrouve une fréquence élevé a partir de l'age de 25 ans dans notre étude .

| Tranche d'Age ( ANS) | 0-15 | 16-25 | 26-35 | 36-45 | 46-55 | 56-65 | > 65  | Total |
|----------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| effectif             | 0    | 03    | 22    | 26    | 25    | 25    | 26    | 127   |
| Fréquence %          | 0    | 2,36  | 17,32 | 20,47 | 19,69 | 19,69 | 20,47 | 100   |



Répartition des cas de LMC selon la tranche d'âge

## 2.2\_ LMC et CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES :

Les caractéristiques biologiques sont perturbées au cours de la LMC, ce qui est observé dans notre étude :

Une hyperleucocytose est observée chez 100% des patients avec une moyenne de 162,123 leucocytes / mm<sup>3</sup>

La myélémie est retrouvée avec extrême allant de 5 à 80 d'après notre étude .

## 2.3 Caractéristiques cliniques :

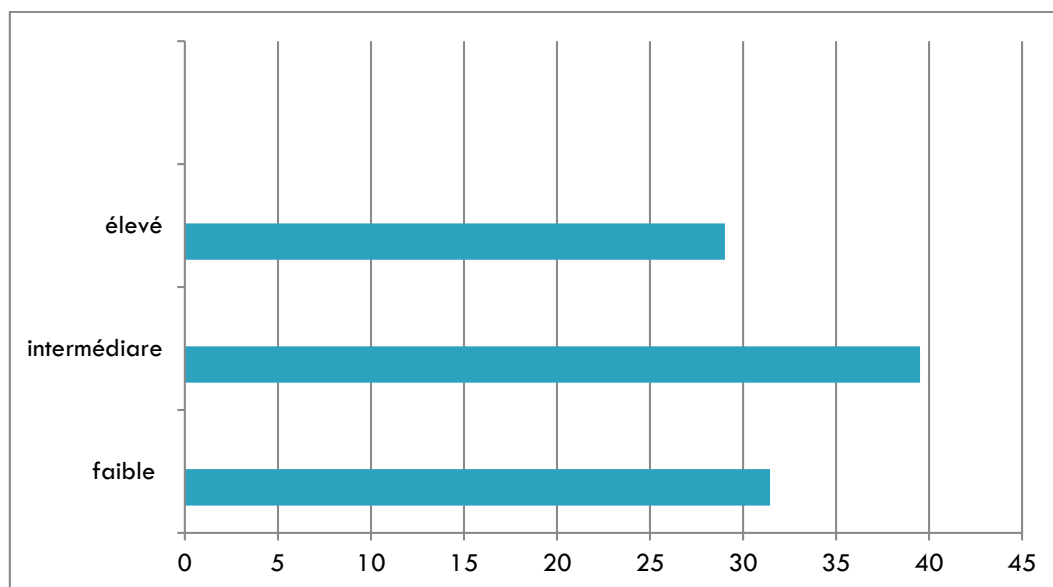
Les caractéristiques cliniques ont été mentionnées tel que les douleurs abdominales, la splénomégalie SPM dans 66,93% des cas à ses différents stades d'après notre étude .

## 2\_4 Le score pronostic :

### 2\_4\_1 Le score de SOKAL :

En se basant sur le score de SOKAL, sur 124 patients, 39,51% présentaient le risque intermédiaire, 31,45% présentaient le risque faible et 29,03% présentaient un haut risque. On note la prédominance de risque intermédiaire qui présente un taux de 39,51% pour le score de SOKAL d'après notre étude.

|                      |              |
|----------------------|--------------|
| Effectif score sokal | 124          |
| Faible               | 39 ( 31,45%) |
| Intermédiaire        | 49 ( 39,51%) |
| élevé                | 36 ( 29,03%) |



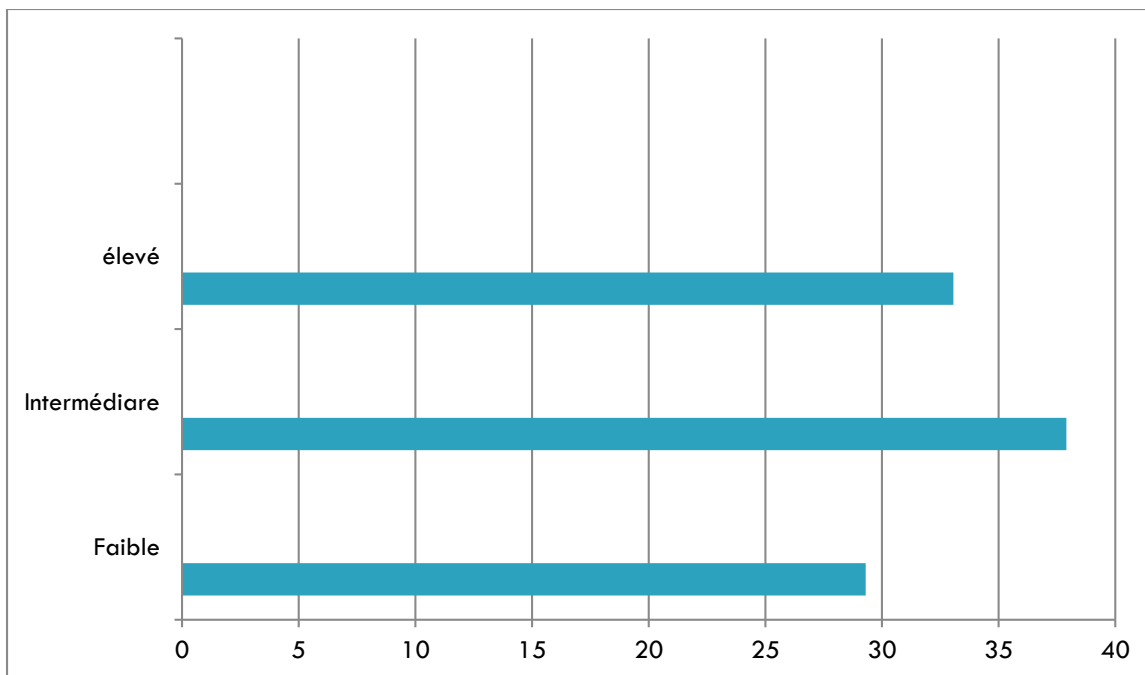
Répartition des cas de LMC selon le score de sokal

## 2\_4\_2 Le score de ELTS :

En se basant sur le score de ELTS , sur 124 patients, 37,90% présentait le risque intermédiaire, 33,06% présentait le risque élevé et 29,03% présentait le risque faible.

On note la prédominance de risque intermédiaire qui présente un taux de 37,90% pour le score de ELTS d'après notre étude.

|                     |              |
|---------------------|--------------|
| Effectif score ELTS | 124          |
| Faible              | 36 ( 29,03%) |
| Intermédiaire       | 47 ( 37,90%) |
| élevé               | 41 ( 33,06%) |



On note qu'il y a la superposition de risque intermédiaire pour les deux score de SOKAL et ELTS, mais il n'y a pas de superposition pour les risques faibles et élevé

Pour le risque élevé est plus observé pour le score de ELTS que le score de SOKAL

Alors que le risque faible est plus observé pour le score de SOKAL que le score de ELTS.

## **2.5 Apport de la biologie moléculaire :**

### **2.5.1. Recherche de transcrit BCR-ABL :**

Dans notre étude qui comporte 127 malades , l'étude moléculaire a confirmé le DC de la leucémie myéloïde chronique chez 69 malades où le transcrit BCR-ABL a été détecté avec un taux de 54,33% .

Parmi ces 69 patients, 62 patients ont présenté le transcrit majeur b3a2 .

## 2.6 FREQUENCE et TYPE DE REPONSE MOLECULAIRE :

On a fait la recherche de transcrit BCR-ABL après le début du traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase et on a observé une évolution thérapeutique remarque presque chez la plupart des patients de notre étude qui ont une bonne observance du traitement.

On a fait la recherche de transcrit BCR-ABL chez 9 malades à 06 mois dont on a observé une réponse moléculaire majeure RMM chez 8 patients et une réponse moléculaire profonde 5 RM5 chez un patient

On a fait la recherche du transcrit BCR-ABL chez 21 malades à 12 mois dont on a observé une réponse moléculaire majeure RMM chez 11 patients, une réponse moléculaire profonde RM4 chez 5 patients , une réponse moléculaire profonde RM4.5 chez 2 patients et une réponse moléculaire profonde RM5 chez 3 patients.

| <b>statut</b>                      | <b>N % à<br/>12 mois</b> | <b>N % à<br/>06 mois</b> |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Réponse moléculaire majeure RMM    | 52,38                    | 88,89                    |
| Réponse moléculaire profonde RM4   | 23,80                    | –                        |
| Réponse moléculaire profonde RM4.5 | 9,52                     | –                        |
| Réponse moléculaire profonde RM5   | 14,29                    | 11,11                    |

### LMC et traitement :

Dans notre étude ,parmi 127 cas 119 avec un taux de 93,70% ont débuté leur traitement par des inhibiteurs de tyrosine de première ligne : Imatinib 400mg ; alors que 2 patients seulement ont débuté par des inhibiteurs de tyrosine kinase de 2ème ligne : nilotinib .

Pour l'imatinib 600mg , 16 cas parmi 127 ont débuté leur traitement avec .

On note que 39 malades avec un taux de 32,77% ont switcher aux inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième ligne parmi 127 cas en raison de la maltolérance du malade ou en raison des effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine de première ligne mal supportés par le malade.

On note que 32 malades avec un taux de 40% ont switcher aux inhibiteurs de tyrosine kinase de troisième ligne dasatinib

### **3. DISCUSSION :**

LMC et caractéristiques épidémiologiques :

La leucémie myéloïde chronique LMC est une hémopathie maligne dont le pronostic a transformé à partir des années 2000 par les inhibiteurs de tyrosine kinase.

La répartition des cas LMC selon le sexe retrouve une légère prédominance féminine d'après notre étude effectuée au niveau du centre anti cancer Chetouane - Tlemcen avec un sexe ratio de 0,98 , en comparant avec une autre étude épidémiologique nationale de la LMC en Algérie faite sur 1927 cas où ils ont trouvé une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,05.

Donc une légère différence entre cette étude nationale et la nôtre émanant à conclure que la répartition des cas de LMC selon le sexe ne trouve pas un grand écart entre les deux sexes masculin et féminin.

L'âge est indiqué dans 127 cas , l'âge moyen est de 50 ans ; la répartition selon les tranches d'âge retrouve un pic de fréquence à partir de l'âge de 36 ans

Presque les mêmes résultats sont retrouvés dans une étude menée en France en 2018, sur 383 patients atteints de LMC, l'âge moyen est de 47 ans (36).

L'âge moyen des patients est plus avancé dans une étude marocaine, il est de 54,5 ans avec des extrêmes allant de 30 à 73 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans (40%) (6).

L'hémogramme est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'orienter le diagnostic.

L'hyperleucocytose lors d'une LMC est franche, supérieure à 20 109

Leucocytes/L, majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles, associée à une basophilie et à une éosinophilie. La myélémie est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation, et la

blastose est faible lors de la phase chronique (< 5 %) (7).

Dans notre étude effectuée au niveau du centre anti cancer l'hyperleucocytose est observée chez tous les patients avec une moyenne de 162,123 leucocytes/mm<sup>3</sup>

L'hyperleucocytose a été observée avec des taux moyens de 196,9 (54 à 284) et 296 G/L

(extrêmes : 85-342) dans deux études africaines (6, 41). Les valeurs d'hémoglobine variaient

entre 7,6 et 12,7g/dl avec une moyenne de 10,4g/dl et 9,35 g/dl (extrêmes : 6-12,1). Le taux

moyen des plaquettes était plus élevé, de 575 G/L (extrêmes : 158-740) et de 632,2 (168-

1 600).

La myélémie est retrouvée à un taux de 100% avec des extrêmes allant de 5 à 80% d'après notre étude.

La myélémie (c'est-à-dire le passage dans le sang de cellules myéloïdes à tous les stades de différenciation) est constante, sans hiatus de différenciation représente 10 et 50% des éléments (44), constituée de métamyélocytes, de myélocytes et quelques promyélocytes et plus rarement de myéloblastes .

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients atteints de LMC sont souvent asymptomatiques au début; La maladie est donc généralement découverte fortuitement, à l'occasion d'un bilan sanguin ou d'une échographie de la région abdominale. Puis la survenue insidieuse de symptômes non spécifiques (par exemple, fatigue, asthénie, anorexie, amaigrissement, sudations nocturnes, sensation de plénitude abdominale particulièrement



dans l'hypochondre gauche, d'une arthrite goutteuse, de symptômes de leucostase tels que des acouphènes, une stupeur et une urticaire), peut motiver une consultation.

Initialement, il est inhabituel de constater une pâleur, des hémorragies et des adénopathies;

mais la mise en évidence d'une splénomégalie (modérée ou plus rarement volumineuse) est

plus fréquente (60 à 70% des cas). Avec la progression de la maladie, la splénomégalie peut

devenir très volumineuse et s'accompagner d'une pâleur et d'hémorragies. La fièvre, des

adénopathies et une atteinte cutanée maculo-papuleuse sont des signes traduisant l'évolution

de la maladie (49).

La splénomégalie est observée dans 66,93% à ses différents stades dans notre série.

Pour l'évaluation pronostique, les deux études algériennes ont utilisé le score de Sokal retrouvant ainsi 55% et 40% des patients à risque intermédiaire. Ces résultats coïncident avec ceux retrouvés dans d'autres études ou des taux de 52% et de 49% sont retrouvés concernant le risque intermédiaire (1, 26)

Il faut souligner le fait que dans certaines études, les taux de patients à risque de Sokal élevé sont retrouvés comme l'étude de menée en 2018 au Maroc ou ce taux a atteint 60%

La différence constatée entre ces séries peut être expliquée par le retard du diagnostic.

D'autres scores pronostiques ont été élaborés dans le contexte de traitements différents

et leur significativité dépend du traitement institué. Cependant, le score de Sokal reste le plus utilisé en pratique, bien qu'il soit antérieur aux thérapeutiques

actuelles. Cette classification est nécessaire voire indispensable d'autant plus que son application est aisée puisqu'elle tient compte de paramètres très simples et rapidement disponibles (âge, taille du débord splénique en cm, % de blastes sanguins, taux de plaquettes, taux d'hématocrite et sexe).

Dans notre étude, on note qu'il y a la superposition de risque intermédiaire pour les deux scores de SOKAL et ELTS, mais il n'y a pas de superposition pour les risques faibles et élevés.

Pour le risque élevé est plus observé pour le score de ELTS que le score de SOKAL.

Alors que le risque faible est plus observé pour le score de SOKAL que le score de ELTS.

Le risque élevé présent pour le score ELTS peut être dû au retard du diagnostic.

LMC et biologie moléculaire :

Le suivi moléculaire est réalisé en quantifiant les transcrits BCR-ABL par la technique RQ-PCR, méthode de référence pour la quantification des transcrits de fusion BCR-ABL nécessaire pour le suivi moléculaire permettant de quantifier avec une grande spécificité et sensibilité (une cellule leucémique sur un million de cellules analysées) les ARN messagers.

BCR-ABL. Ceci permettra l'évaluation de la qualité de réponse au traitement dans le temps.

D'après les résultats de la première étude algérienne, le suivi moléculaire a permis de répartir les patients sous traitement en trois groupes :

Patients ayant une réponse optimale (bonne réponse) :

Ces patients avaient une baisse du taux de ratio BCR-ABL, le traitement a permis d'obtenir une rémission moléculaire, d'où l'efficacité du traitement.

Patients ayant une réponse sub-optimale (rechute)

Ces patients ont répondu au traitement au début, mais avec le temps, le taux de BCR-ABL a augmenté, d'où l'acquisition de résistance au traitement.

## Patients en échec thérapeutique

Ces patients avaient une augmentation du taux du transcrit BCR-ABL, après chaque contrôle.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que n'ayant pas bénéficié de la thérapie dès le diagnostic, les patients n'ont pas répondu au traitement.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de première et de seconde génération représentent sans conteste une avancée thérapeutique majeure dans le traitement de la LMC.

Le mécanisme de résistance aux ITK le plus étudié et le plus fréquent semble être le

développement de mutations ponctuelles dans le domaine ITK d'ABL1 (61). Dans l'étude algérienne, une recherche de mutation de résistance a été effectuée chez les 18

patients soit en échec thérapeutique soit qui ont perdu leur réponse moléculaire pendant les

24 mois du suivi et quatre patients ont présenté des mutations (22,22%).

Dans une étude marocaine menée en 2021 (11), 21,42% des patients ont présenté une

Mutation .

## **Conclusion :**

La leucémie myéloïde chronique, modèle en onco-hématologie et anomalie chromosomique décrite dans une affection maligne, est associée à une anomalie génétique récurrente : le chromosome Philadelphie, translocation réciproque équilibrée t(9 ; 22), qui aboutit à un gène de fusion BCR-ABL, puis une protéine anormale à activité tyrosine kinase, responsable de la transformation leucémique.

C'est également la première maladie où la thérapie moléculaire ciblée a été utilisée avec succès; dont l'imatinib qui a bouleversé la prise en charge de la maladie ; et la LMC est passée au statut de maladie chronique.

Néanmoins la résistance à ce médicament a donné naissance au développement des ITK de deuxième et troisième génération, traitements ambulatoires qui ont permis de meilleures réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires, associées à une meilleure qualité de vie des patients.

Cependant, l'apparition de mutants résistants a orienté les chercheurs vers de nouvelles pistes thérapeutiques, pourtant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement curatif à l'heure actuelle.

Le traitement de la LMC par les ITK est efficace, cependant la biologie moléculaire est nécessaire pour le diagnostic et le monitoring pour pouvoir accéder au traitement.

La connaissance des bases moléculaires de cette affection a permis également de développer des techniques plus sensibles et plus robustes pour assurer une prise en charge des patients à partir du diagnostic jusqu'à l'étape du suivi, notamment la RT-PCR et la RQ-PCR ainsi que les différents outils de mise en évidence des mutations du domaine tyrosine kinase, à savoir le séquençage direct et le séquençage haut débit.

La sensibilité, la standardisation et l'automatisation de ces techniques apportent un puissant outil pour assurer le diagnostic chez les patients porteurs des transcrits majeurs et évaluer par la suite la réponse moléculaire, permettant ainsi d'identifier plus rapidement les patients en échec ou à risque élevé d'échec et de mieux appréhender le pronostic pour établir une stratégie thérapeutique optimale.

En effet, la RT-PCR est indispensable au diagnostic et au suivi moléculaire adapté. La QR-PCR représente un outil puissant pour le suivi moléculaire pour évaluer l'efficacité du traitement, surveiller la réponse et déterminer au plus vite les patients résistants. Un diagnostic et un traitement précoce permettent une meilleure stabilisation de la maladie sans aller à l'allogreffe des CSH. Cependant, il reste l'inconvénient du coût du traitement, sa durée et rareté des laboratoires spécialisés dans l'étude moléculaire, surtout en Algérie.

D'autres domaines de recherches devraient être développés dans le domaine de la génétique, concernant l'identification de marqueurs génétiques impliqués dans la réponse moléculaire.

La mise en évidence de ces marqueurs permettra d'identifier les individus ayant plus de chance d'obtenir les meilleures réponses et ceux à haut risque de

développer une résistance. La recherche des polymorphismes génétiques touchant des gènes transporteurs de médicaments serait intéressante.

1. Agharbi FZ. La leucémie myéloïde chronique, avancées diagnostiques et thérapeutiques (à propos de 23 cas), Thèse de doctorat en médecine, FES, Maroc.
2. Apperley JF. (2007). Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *The lancet oncology*. 8(11) : 1018-29.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 127(20):2391-405.
4. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. (2012). Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 23 : 72-7.
5. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, Soverini S, Albeer A, et al. (2019). The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview *Leukemia*. 33 : 1173–1183.
6. Bade MA, Andia A, Djibrilla A, Beydou A, Brah S, Daou M, et al. (2015). Chronic myeloid leukemia treatment with tyrosine kinase inhibitors Experience of Niger. *HealthSci Dis*. 116 (3) 1-4.
7. Baunin V. (2013). La leucémie myéloïde chronique de l'enfant et de l'adolescent : réarrangements moléculaires BCR-ABL1 au diagnostic. Thèse de doctorat en ligne. Université de Poitiers, France. 216p.
8. Benaouda A. (2010). Approches épidémiologiques de la leucémie myéloïde chronique à Tlemcen. Mémoire de Master, Université de Tlemcen, Algérie, 49p.

9. Bennour A, Ouahchi I, Achour B, Zaier M, Youssef YB, Khelif A, et al. (2013). Analysis of the clinico-hematological relevance of the breakpoint location within M-BCR in chronic myeloid leukemia. *Medical Oncology*. 30(1) : 348.
10. Bolton-Gillespie E, Schemionek M, Klein HU, Flis S, Hoser G, Lange T et al. (2013). Genomic instability may originate from imatinib-refractory chronic myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 121:4175-83.
11. Bouarfa W. (2021). Leucémie myéloïde chronique : suivi moléculaire et recherche des mutations de résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase. Université Mohammed V – Rabat, Maroc. 81 p.
12. Bouyer S. (2017). La leucémie myéloïde chronique de l'enfant et de l'adolescent : caractéristiques biologiques et cliniques au diagnostic. 07:3.
13. Brandt L. (1985). Environmental factors and leukaemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 2(1):7-10.
14. Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, et al. (2003). Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 17 (12) : 2401–9.
15. Burmeister T, Reinhadt. (2008). A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR-ABL fusion transcripts. *Leukemia research*. 32(4) : 579-85.
16. Cayuela JM, Huguet F. (2012). Chronic myeloid leukemia (CML) diagnosis in 2012. *Oncologie*. 14 : 561–568.
17. Chomel JC, Sorel N, Bonnet ML, Bertrand A, Brizard F, Saulnier PJ, et al. (2009). Quantitative monitoring of the T315I mutation in patients with chronic myeloid leukemia (CML). *LeukRes*. 33:551-5.
18. Chomel JC, Sorel N, Bonnet ML, Bertrand A, Brizard F, Roy L, et al. (2010). Extensive analysis of the T315I substitution and detection of additional ABL mutations in progenitors and primitive stem cell compartment in a patient with tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 51:2103-11.

19. Chomel JC, Turhan AG. (2011). Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy. *Oncotarget*.2:713-727.
20. Costello R, Bouabdallah R, Sainty D, Gastaut J, Gabert J. (1996). La leucémie myéloïde chronique, aspects biologiques. *Rev Médecine Interne*. 17(3):213-23.
21. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. (1990) Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 247 : 824-30.
22. De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse M-F, Suttorp M, et al. (2014) Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 167(1):33-47.
23. Djouadi-Lahlou K. (2010). Etude Epidémiologique Nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans. À propos de 1927 Cas (1994 – 2009). *Revue Algérienne d'hématologie*. 3 : 1-10.
24. Djouadi K, Abdennebi N, Harieche F, Ahmed Nacer R, Hamladji RM, Bouchakour A, et al. (2017). Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique : Approche épidémiologique de la Leucémie Myéloïde Chronique étude Algéro-Tunisienne à propos de 1349 cas sur 05 ans (2010 à 2014). *Revue Algérienne d'Hématologie*. 13(14) : 7-13.
25. Druker BJ, Tamura S , Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 2(5): 561-6.
26. El mouhdi G. (2015). Les aspects cliniques et cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique, Thèse de doctorat en ligne. Université Sidi Mohammed Ben Abdelah, Maroc. 62p.
27. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. (1999). The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. Epstein FH, éditeur. *N Engl J Med*. 341(3):164-72.
28. Farhat-Maghribi S, Habbal W, Monem F. (2016). Frequency of BCR-ABL Transcript Types in Syrian CML Patients. *Journal of oncology*. 2016 : 1-5.

29. Gendron N, Belhouachi N, Morel V, Azgui Z, Maloum K, Nguyen-Khac F, et al. (2014). Chronic myeloid leukemia with variant e19a2 BCR-ABL1 fusion transcript: interest of the molecular identification at diagnosis for minimal residual disease follow-up. *Ann BiolClin.* 72(3):359-66.
30. Gonon-Demoulian R, Goldman JM, Nicolini FE. (2014). Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. *Bull Cancer.* 101(1) : 56-67.
31. Gratwohl A, Favre G. (2005). La leucémie myéloïde chronique. *Revue Médicale Suisse.* 1 : 1631-5.
32. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, et al. (1984). Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell.*36 : 93-9.
33. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. (1998). A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with 148 interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 90(11):850-8.
34. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M (2007). Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 370 (9584): 342-50.
35. Herlet S. (2010). Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte : Du Glivec® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine. HAL01738807.
36. Heurteau - Foulon S. (2019). Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France. Thèse de doctorat, Santé Publique - Epidémiologie Université ParisSaclay, France. 231 p.
37. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. (2006). Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood.*108 : 28-37.



38. Hijya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. (2016). Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 127(4):392-9.
39. Ichimaru M. (1991). Atomic Bomb and Leukemia. *J. Radiat. Res.* 2 : 14–19.
40. Jabbour E, Kantarjian H. (2014). Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am. J. Hematol.* 89 : 547–556.
41. Jamal Eddine A. (2018). Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, un modèle réussi de thérapie. Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine Marrakech, Maroc. 165p.
42. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, et al. (2003). Imatinibmesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer*. 98 : 2636-42.
43. Ledoux MP, Natarajan-Ame S. (2013). Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions. *Mt.* 19 (2) : 128-38.
44. Leleu P, Moreau X. (2010). Précis d'hématologie et d'oncologie. Springer-Verlag France.
45. Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. (2005). EMC - Hématologie. 2 - (3) : 187-205.
46. Mbethe GG, MOUNGUENGUI D, Magne C, Ondounda M, Yboutsu L, Ibaba J, et al. (2016). Évaluation de l'imatinib dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique au Gabon À propos de dix-sept cas. *Médecineet Santé Tropicales*. 26(2):184-8.
47. Melo JV, Deininger MWN. (2004). Biology of chronic myelogenous leukemia— signaling pathways of initiation and transformation. *HematolOncolClin North Am.* 18(3):545-68.
48. Mukiihi JM, Nyirenda CM, Paul B, Aduwuyi JO., Mzula EIB, Malata HN. (2003). Chronic myeloid leukaemia in central Africans. *East African medical journal*.80(9):470-5.
49. Mupepe MD, Ngwala D, Kabengele OB, Mpwate KS. (2013). Profil épidémio-clinique, aspects thérapeutiques et évolutifs de la Leucémie Myéloïde

chronique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. *Annales Africaines de Médecine*. 6(3).

50. Nachi M. (2017). Intérêt de la quantification par la QRT-PCR dans le diagnostic et le suivi moléculaire de la maladie résiduelle chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par ImatinibMesylate. Thèse de doctorat en Médecine, Université Oran, Algérie. 242p.

51. Nowell PC. (1960). A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science*. 132 1497-501.

52. Osman EAI, Hamad K, Elmula IMF, Ibrahim ME. (2010). Frequencies of BCR-ABL1 fusion transcripts among Sudanese chronic myeloid leukaemia patients. *Genetics and molecular biology*. 33(2) : 229-31.

53. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. (2016). Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 30(1):48-56.

54. Pignon JM. (1998). Translocation bcr-abl : méthodes diagnostiques et intérêt clinique. *Ann Biol Clin*. 56 : 57-63.

55. Radich JP. (2009). How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 114 : 3376-81.

56. Rohrbacher M, Hasford J. (2009). Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res ClinHaematol*. 22(3):295-302.

57. Salesse S, Verfaillie CM. (2002). BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncogene*. 21(56):8547-59.

58. Segbena AY, Kueviakoe IMD, Agbetiafa K, Padaro E, Layibo Y, Dorkenoo A, et al. (2012). Leucémie myéloïde chronique et imatinib, expérience du CHU Campus de Lomé au Togo. *Médecine et Santé Tropicales*. 22(3):307-11.

59. Smith AG, Painter D, Howell DA., Evans P, Smith G, Patmore R, et al. (2014). Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. *BMJ open*. 4(1):e004266.

60. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al. (2006). Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 12 : 7374–79.
61. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, Talpaz M, Deininger MW, Martinelli G, et al. (2014). Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research.* 38(1) : 10-20.
62. Tardieu S, Brun-Strang C, Berthaud P, Michallet M, Guilhot F, Rousselot P, et al. (2005). Management of chronic myeloid leukemia in France: a multicentered cross-sectional study on 538 patients. *Pharmaco epidemiol Drug Saf.* 14(8):545-53.
63. Turhan A. (2005). Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques. *Bull Cancer.* 92 : 75-82.
64. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 114(5):937-51.
65. Voisin T. (2019). État des lieux des Leucémies Myéloïdes Chroniques pédiatriques suivies au CHU de Bordeaux depuis 1993. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Bordeaux, France.
66. Zine S, Guentouri FZ. (2017). Intérêt de la recherche des transcrits BCR-ABL par biologie moléculaire dans la leucémie myéloïde chronique. Mémoire Master, Université Blida 1, Algérie. 94p
67. Leucémie Myéloïde Chronique (hematocell.fr) - Laboratoire d ...  
<https://www.hematocell.fr › index.php › 105-leucemie-..>
68. Leucémie myéloïde chronique (LMC) - MSD Manuals  
<https://www.msdmanuals.com>
69. Leucémie myéloïde chronique - ScienceDirect [Internet].  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1638621305000078>
70. LMC France « Qu'est-ce que la leucémie myéloïde chronique ? »  
<https://www.pactonco.fr/qu-estce-que-la-leucemie-myeloide-chronique>

71. filmc [Internet]. <http://www.lmc-cml.org/fr/pag13-Signes-biologiques-et-bilans.html> 42. La technique PCR — Wiki Auréa [Internet].

[https://wiki.aurea.eu/index.php/La\\_technique\\_PCR](https://wiki.aurea.eu/index.php/La_technique_PCR)

72. Rémission sans traitement chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique The Leukemia&Lymphoma Society. Fiche de renseignement 2018, 34 : 1-8.

73. Leucémies de l'adulte : les symptômes et le diagnostic.

<https://www.fondation-arc.org/cancer/leucemie-adulte/symptomes-diagnostic-cancer>

74. Société Française d'Hématologie. (2007). Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*. 13(5): 328-30.

75. Ponceau JF, Villarese P. Leucémie Myéloïde Chronique : diagnostic et suivi. [http://www.technicienscytogenetique.com/presentations/2008%20et%20anterieures/Diagnosti cetsuiviLMCNeckerEM.pdf](http://www.technicienscytogenetique.com/presentations/2008%20et%20anterieures/Diagnosti%20cetsuiviLMCNeckerEM.pdf)

76. [https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-des-differents-types-detranscrits-BCR-ABL1-retrouves-dans\\_fig5\\_330823438](https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-des-differents-types-detranscrits-BCR-ABL1-retrouves-dans_fig5_330823438) 77.

Diagnostic and Pre-treatment Work-up. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet.

