

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Evaluation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de
leucémie myéloïde chronique en phase myélocytaire au niveau du service
d'hématologie clinique du CHU-Tlemcen-**

Présenté par : - AMIEUR Amira
- MOUS Younes

Soutenu le 18 juin 2013

Le Jury

Président :

Dr MESLI Naïma (Professeur en hématologie)

Membres :

Dr BEZZOU Hanane (Maitre assistante en hématologie)

Dr SIALI Nawel (Maitre assistante en hématologie)

Dr BENAMARA Hocine (Maitre de conférences en pharmacie galénique)

Encadreur

Dr BENZINEB Brahim (Maitre assistante en hématologie)

Résumé

Le principal objectif de cette étude est d'évaluer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) au niveau du service d'hématologie clinique du CHU-Tlemcen.

Au total, 22 patients atteints de LMC en phase chronique ont été inclus dans cette étude, conduisant à des résultats satisfaisants et comparables à la littérature, sinon justifiés (avec des taux de RHC à 3 mois de 95%, de RMM à 18 mois de 31,25%), et une toxicité semblable à celle décrite dans les ouvrages, autant pour l'Imatinib que pour les ITKs de deuxième génération.

L'évaluation des résultats de cette étude, a mis ainsi l'accent sur les informations vagues qu'on avait sur la place des ITKs dans le traitement de la LMC au niveau du service.

Mots clés : leucémie myéloïde chronique, imatinib mésylate, BCR-Abl, Rémission hématologique complète. Rémission moléculaire complète.

Remerciements

A notre cher Encadreur

Ce travail est le votre car vous l'avez dirigé jusqu'au bout sans ménager aucun effort. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre patience et votre amour du travail nous ont conquis. C'est le lieu ici pour nous de vous dire merci. Croyez, cher maître en notre profonde gratitude.

Aux membres du jury.

A notre professeur et présidente du jury Dr MASLI.

Vous nous faites un immense honneur en acceptant, malgré vos multiples occupations, de présider le jury de cette thèse.

Nous croyons à tout le bénéfice que vous apportez à ce travail par votre présence à la tête de ce jury. Soyez assurée de notre gratitude et de notre profond respect.

A Dr BEZZOU, Dr SIALI et notre cher professeur, Dr BENAMARA

Votre participation au jury donne de la valeur à notre thèse, nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

A tout le personnel du service pour nous avoir accueilli au sein de votre famille et pour la collaboration qui a été la votre. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

Dédicace

MOUS Younes

A cœur vaillant rien d'impossible

A conscience tranquille tout est accessible

Quand il y a la soif d'apprendre

Tout vient à point à qui sait attendre

Quand il y a le souci de réaliser un dessein

Tout devient facile pour arriver à nos fins

Malgré les obstacles qui s'opposent

En dépit des difficultés qui s'interposent

Les études sont avant tout

Notre unique et seul atout

Ils représentent la lumière de notre existence

L'étoile brillante de notre réjouissance

Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal

Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal

Espérant des lendemains épiques

Un avenir glorieux et magique

Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis

Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri

Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,

Nous prions ALLAH que cette soutenance

Fera signe de persévérance

Et que nous serions enchantés

Par notre travail honoré merci

 *Je dédie cette thèse ...* 

À ma très chère mère :

Affable, honorable, aimable ; vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Votre prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse ALLAH, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon très chère Père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

À mon frère et ma sœur :

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Sommaire :

Table des tableaux	i
Table des illustrations	ii
Liste des annexes	iii
Liste des abréviations	vi
 Introduction	
I- Introduction	01
 Synthèse bibliographie	
II- Histoire de la LMC	02
III- Epidémiologie	04
IV- Étiologies	04
V- Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique : gènes impliqués et leurs conséquences cellulaires	05
V.A- Gène <i>ABL</i> et sa protéine	05
V.B- Gène <i>BCR</i> et sa protéine	07
V.C- Gène <i>BCR-ABL</i> et protéine de fusion	09
V.D- Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse	11
V.D.1- Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine <i>BCR-Abl</i> dérégulée	12
V.D.2- Activation de signaux mitotiques	12
V.D.3- Inhibition de l'apoptose	12
V.E- Instabilité génomique ou génétique	13
VI- Présentation clinique	14
VI.A- Phase chronique	15
VI.B- Phase accélérée	15
VI.C- Phase d'acutisation ou crise blastique	16
VII- Diagnostic	17
VII.A- Anomalies hématologiques orientant le diagnostic	17
VII.A.1- Hémogramme (FNS + FSP).....	17

VII.A.2-	Myélogramme	18
VII.A.3-	Biopsie Ostéomédullaire	19
VII.A.4-	Caryotype et biologie moléculaire.....	19
VII.B-	Examens nécessaires au diagnostic	21
VII.C-	D'autre testes biologiques	22
VII.C.1-	Une ponction lombaire (PL).....	22
VII.C.2-	L'imagerie médicale	22
VII.D-	Diagnostic différentiel	23
VII.D.1-	Lors de la phase chronique	23
VII.D.1.a-	Myélémies réactionnelles.....	23
VII.D.1.b-	Autres syndromes myéloprolifératifs	24
-	Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive.....	24
-	Thrombocytémie essentielle	24
-	Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	24
VII.D.2-	Lors de la phase aiguë	25
VIII-	Facteurs pronostiques	25
IX-	Traitements de la leucémie myéloïde chronique	27
IX.A-	Critères de réponse	28
IX.B-	Arsenic	30
IX.C-	Hydroxyurée et busulfan	31
IX.D-	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	32
IX.D.1-	Allogreffe géno-identique	32
IX.D.2-	Allogreffe phéno-identique	33
IX.D.3-	Grefe à conditionnement atténué.....	33
IX.E-	Interféron-a	34
IX.F-	Intensification thérapeutique et autogreffe	35
IX.G-	Les inhibiteurs de tyrosine kinase.....	36
IX.G.1-	Imatinib mésylate.....	36
IX.G.1.a-	Formes et présentation	36
IX.G.1.b-	Pharmacocinétique.....	36
-	Absorption.....	36
-	Distribution	36
-	Métabolisme.....	36
-	Elimination.....	37

IX.G.1.c-	Mécanismes d'action	38
IX.G.1.d-	Les échecs de l'imatinib	40
IX.G.1.e-	Résistances à l'imatinib	41
-	La résistance primaire et secondaire.....	41
-	Les causes des résistances.....	41
➤	Résistances non liées à la cellule	41
➤	Résistances liées à la cellule.....	42
IX.G.1.f-	Intolérance à l'imatinib	43
IX.G.1.g-	Traitement des résistances à l'imatinib en 1ère ligne.....	44
-	Devant un échec (selon les critères ELN) et en l'absence de mutation T315I	44
IX.G.2-	Les ITK 2.....	45
IX.G.2.a-	Nilotinib.....	45
IX.G.2.b-	Dasatinib.....	45
IX.G.3-	Choix d'ITK 2	46
IX.G.3.a-	Devant un échec de l'imatinib, comment choisir entre Nilotinib et Dasatinib ?	44
IX.G.3.b-	Cas particulier de la mutation T315I	47
IX.G.3.c-	Place de l'allogreffe de moelle.....	48
IX.G.3.d-	Traitement des patients en réponse sub-optimale à l'imatinib.....	48
IX.G.3.e-	Peut-on arrêter l'imatinib chez les patients en réponse moléculaire « complète » ?	49
X-	Conclusion.....	51

Partie Pratique :

I-	Introduction	50
II-	Objectif	52
II.A-	Objectif principal	52
II.B-	Objectifs secondaires	52
III-	Patients et Méthodes.....	53
III.A-	Cadre d'étude.....	53
III.B-	Choix du thème.....	53
III.C-	Critères d'inclusion	54
III.D-	Critères d'exclusion	54
III.E-	Critères de confusion	54
III.F-	Étapes de l'étude	55
III.G-	Traitement.....	59
III.H-	Surveillance du traitement	60
IV-	Résultats	62
IV.A-	Épidémiologiques.....	62
IV.B-	Cliniques	67
IV.C-	Biologiques	69
IV.D-	Score pronostique.....	72
IV.E-	Traitement	74
IV.F-	Evolution du traitement	76
V-	Discussions	82
V.A-	Épidémiologiques	82
V.B-	Cliniques.....	84
V.C-	Biologiques	85
V.D-	Traitement et suivi thérapeutique	86
V.F-	Toxicité	91
VI-	Conclusion	93

Table des tableaux

Synthèse Bibliographique

Tableau 1 : Critères clinico-biologiques d'accélération selon le registre international des greffes de moelle osseuse (IBMTR)	16
Tableau 2 : Leucémie myéloïde chronique : du symptôme révélateur au diagnostic positif et de gravité	21
Tableau 3 : Critères pronostiques dits de Sokal. Score de Sokal.....	25
Tableau 4 : Critères pronostiques dits de Hasford ou Euroscore.....	27
Tableau 5 : Critères de réponses au traitement	28
Tableau 6 : Définitions des réponses optimales, sub-optimales et des échecs à l'Imatinib	29
Tableau 7 : Score de Gratwohl et résultats obtenus à long terme après allogreffe selon ce score	33
Tableau 8 : La LMC avant et après l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	40

Partie Pratique

Tableau 1 : Score de Pronostique (SOKAL Scor)	58
Tableau 2 : Critères de réponses au traitement : modalités de surveillance	61
Tableau 3 : les résultats cliniques, biologiques et du Score pronostique (Score de Sokal)...	73
Tableau 4 : La rémission hématologique complète et la rémission moléculaire majeure après traitement par l'Imatinib	74
Tableau 5 : la rémission hématologique et moléculaire selon le score pronostique	75
Tableau 6 : Toxicité de l'imatinib	76
Tableau 7 : Rémission hématologique et moléculaire obtenu suite au traitement par le Dasatinib	78
Tableau 8 : Toxicité du Dasatinib.....	79
Tableau 9 : La Rémission hématologique complète suite au traitement par Nilotinib	80
Tableau 10 : Toxicité du Nilotinib	80

Tableau 11 : Patients ayant switchés entre les 3 traitements Imatinib, Dasatinib et Nilotinib	81
Tableau 12 : Variables hématologique avant le traitement de la LMC. Hôpital Hammersmith London	85
Tableau 13 : Comparaison de RHC et RMM entre nos résultats avec la littérature des patients sous Imatinib	88
Tableau 14 : Comparaison de RHC et RMM entre nos résultats avec la littérature des patients sous Dasatinib.....	89
Tableau 15 : Comparaison de RHC et RMM entre nos résultats avec la littérature des patients sous Nilotinib	90
Tableau 16 : Comparaison des toxicités hématologiques de notre étude avec la littérature.	91

Table des illustrations

Synthèse Bibliographique :

Figure 1 : Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t(9;22) entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite appelé : chromosome Philadelphie ; ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique <i>BCR-ABL</i>	05
Figure 2 : gène Abl et BCR & protéine de fusion BCR-Abl	07
Figure 3 : Caryotype montrant la t(9 ;22).....	08
Figure 4 : Représentation schématique de la translocation (9 ; 22).....	08
Figure 5 : La Translocation t(9;22) et ses produits: l'oncogène BCR-Abl sur le Chromosome Ph et son réciproque Abl-BCR sur le Chromosome 9q+ derivative	09
Figure 6 : BCR-Abl : conséquences cellulaires	11
Figure 7 : Voies de signalisation cellulaire	13
Figure 8 : Myélémie dans une leucémie myéloïde chronique. Noter la discrète érythroblastémie et blastémie accompagnant la myélémie à prédominance myélocytaire .	18
Figure 9 : myélogramme lors de leucémie myéloïde chronique	19
Figure 10 : <i>Technique FISH en métaphase</i>	20
Figure 11 : <i>Technique FISH en interphase</i>	20
Figure 12 : diagnostic différentiel	23
Figure 13 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC)	30
Figure 14 : Représentation des liaisons entre l'imatinib et le domaine kinase d'Abl. L'imatinib se lie à Abl uniquement lorsque la boucle d'activation est dans une configuration inactive.....	39
Figure 15 : Résistance liées au médicament.....	41

Partie pratique :

Figure 1: incidence de la leucémie myéloïde chronique par tranche d'âge	62
Figure 2: Répartition des patients atteints de leucémie myéloïde chronique selon la région	63
Figure 3 : Répartition des patients atteints de leucémie myéloïde chronique selon que leurs professions soit à risque ou non	64
Figure 4 : L'incidence annuelle de la leucémie myéloïde chronique depuis 2006 jusqu'à 2013	65
Figure 5 : Incidence de la leucémie myéloïde chronique selon le Sexe	66
Figure 6 : Stade de la splénomégalie lors du diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.....	67
Figure 7 : Pourcentage du syndrome infectieux lors du diagnostic chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.....	68
Figure 8 : Pourcentage du syndrome anémique lors du diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.....	69
Figure 9 : Pourcentage de la thrombopénie et la thrombocytose lors du diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.....	70
Figure 10 : Taux de blaste dans le FSP chez les patients avec LMC lors du diagnostic	71
Figure 11 : Score pronostique (Score de Sokal) chez les patients avec leucémie myéloïde chronique lors du diagnostic.....	72
Figure 12 : traitement de deuxième intention.....	77
Figure 13 : Pourcentage de l'intolérance au Dasatinib	78
Figure14 : Pourcentage d'intolérance au Nilotinib	79
Figure 15 : la survie des patients avec LMC en phase chronique traités au MD Anderson Cancer Center à différentes périodes comparés avec ceux traités par l'Imatinib	87

Liste des annexes

Figure 1 : Exemple d'un bilan de patient atteint de leucémie myéloïde chronique lors du diagnostic.

Figure2 : Correspondance entre le ratio BCR-ABL/ABL, le nombre de cellules leucémiques et la réponse au traitement. RCC, réponse cytogénétique complète ; RMM, réponse moléculaire majeure ; RMC réponse moléculaire complète.

Figure3 : logiciel du calcul du score pronostique.

Tableau1 : Formules de l'incidence annuelle et moyenne.

Figure 4 : Structure moléculaire de l'imatinib.

Figure 5 : Structure moléculaire du Nilotinib.

Figure 6: Structure moléculaire du Dasatinib (inhibiteur Src / Abl).

Tableau 2: Recommandations thérapeutiques : les propositions de travail de M. Baccarani (université de Bologne).

Figure 7 : Propositions thérapeutiques possibles pour la leucémie myéloïde chronique en 2013. ITK2 : inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération.

Tableau3 : Classification selon l'OMS 2009 des grades de toxicité.

Abréviations

Abl	Abelson
ACA	anomalies chromosomiques additionnelles
Bcl-2	B Cell Lymphoma-2
BRC	Breakpoint Cluster Region
CGP	Cyba Geigy Product
EDTA	éthylène diamine tétra-acétique
ELN	European Leukemia Net
FISH	Hybridation in situ fluorescente
FNS	formule numération sanguine
FSP	frottis de sang périphérique
GAP	GTPases-activating protein
GTP	Guanosine Triphosphate
GDP	Guanosine Diphosphate
GVL	greffon versus leucémie
INF	Interferon
ITK	Inhibiteur Tyrosine Kinase
JAK	Janus Kinase
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LCS	liquide céphalospinal
LDH	Lactate déshydrogénase
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
NLS	nuclear localization signal
OCT	Organic Cation Transporter
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PEG	polyéthylène glycol

Ph Philadelphie

PI3K Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase

pRb protéine du Rétinoblastome

RCC Réponse Cytogénétique Complète

RCP Réponse Cytogénétique Partiel

RH Réponse Hématologique

RHC Réponse Hématologique Complète

RMC Réponse Moléculaire complète

RMM Réponse Moléculaire Majeur

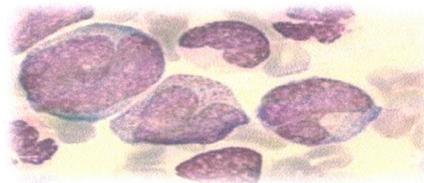
RT-PCR reverse transcriptase-polymerase chain reaction

SOS Son Of Sevenless

STI signal transduction inhibitor

STIM STop Imatinib

TK Tyrosine Kinase.



I- Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif atteignant la cellule souche hématopoïétique, elle représente 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte. Elle 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 (Ph1). La translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-Abl, dont la protéine qui en résulte, par son activité tyrosine kinase dérégulée, est responsable de la maladie dont la manifestation comprend une hyperleucocytose et une splénomégalie.

En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë d'évolution fatale. 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-a) 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'imatinib mésylate, 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 découleront 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.

II- Histoire de la LMC

La LMC a été premièrement décrite par Hugues Bennet, un médecin d'Edinburgh qui pensait que la maladie était une infection [1]. Quelques semaines plus tard, Rudolf Virchow, qui a publié un cas similaire, a postulé que la maladie n'était pas infectieuse. Il a estimé que la cause de la maladie était une altération dans l'hématopoïèse et a inventé le terme descriptif «Weissesblut » ou « sang blanc » qui est devenu en allemand «Leukämie » [2]. Le fait que les cellules leucémiques proviennent de la moelle osseuse a été reconnu par Neumann seulement en 1870 [3]. La prochaine étape importante dans l'histoire de la LMC s'est produite 100 ans plus tard, quand au début des années 1960 et avec l'apparition de la cytogénétique, deux chercheurs de Philadelphie ; Peter Nowell (université de Pennsylvanie) et David Hungerford (Fox Chase Cancer Center) ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de LMC, auquel ils ont donné le nom de la ville d'origine de sa découverte : le chromosome Philadelphie (Ph) [4]. Ce fut la première fois qu'une anomalie chromosomique a été associée à une maladie maligne. Ensuite, en 1973, Janet Rowley a reconnu que le chromosome Philadelphie était en effet le produit d'une translocation réciproque avec échange de matériel chromosomique entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [5]. En 1977, Fialkow et al. Ont mis en évidence la nature clonale de la maladie.

En fait, le chromosome Philadelphie n'est retrouvé que dans les lignées hématopoïétiques [6]. La présence de la translocation t(9;22) dans presque toutes les cellules de la moelle osseuse des patients atteints de LMC a montré que cette anomalie génétique était impliquée dans l'initiation de la maladie. Plus tard et grâce à la biologie moléculaire, le début des années 1980 a vu l'identification de deux gènes qui encadrent le point de fusion de la translocation. John Groffen, Heisterkamp et leurs collègues ont cloné l'ADN génomique de patients atteints de LMC et ont identifié la majorité des points de cassure dans une région chromosomique limitée sur le chromosome 22, qu'ils

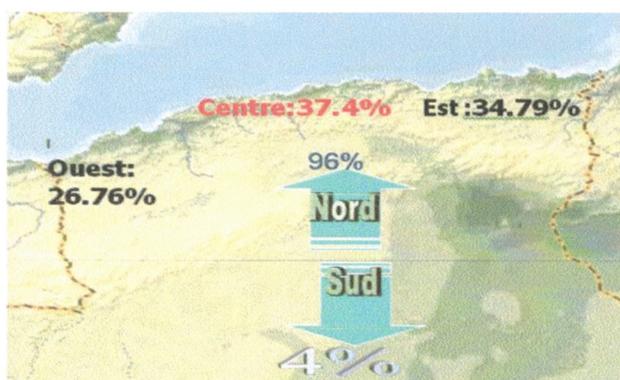
ont surnommé « Break point cluster region » ou gène BCR [7]. Le gène Abl situé sur le chromosome 9, dont le nom est dérivé de son homologue viral, le gène Abelson (v-abl) responsable d'une leucémie chez la souris, code pour une protéine ayant une activité tyrosine kinase strictement régulée [8,9].

La translocation t (9;22) conduit à la formation de deux gènes de fusion : BCR-Abl sur le chromosome 22q et Abl-BCR sur le chromosome 9q.

La découverte du chromosome Philadelphie a été importante dans la compréhension de la pathogenèse, de la biologie et plus tard, de la biologie moléculaire de la LMC. D'une importance primordiale, a été la découverte que la protéine dérivée du gène de fusion BCR-Abl, avait une activité tyrosine kinase accrue, dérégulée par rapport à la protéine normale Abl. Cette activité tyrosine kinase a été corrélée avec la capacité de BCR-Abl à transformer les cellules vers un phénotype malin [10]. En conséquence de cette augmentation de l'activité tyrosine kinase, la protéine BCR-Abl active continuellement un nombre de voies de signalisation. Ainsi la présence de la protéine de fusion BCR-Abl avec son activité tyrosine kinase aberrante dans les cellules leucémiques de pratiquement tous les patients atteints de LMC a fourni des preuves solides sur son rôle pathogénique et a démontré que BCR-Abl était l'agent causal et non pas seulement un marqueur de la maladie.

III- Épidémiologie

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte, avec environ 109 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en Algérie.



Cette affection touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio de 1,01.

Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre trois cas par million d'habitants chez les sujets âgés. L'âge médian au diagnostic est de 43,5 ans, un pic de fréquence entre 36 et 45 ans. [11]

IV- Étiologies

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement *BCR-Abl* après irradiation de lignées cellulaires initialement *BCR-Abl* négatives. [12]

V- Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique : gènes impliqués et leurs conséquences cellulaires

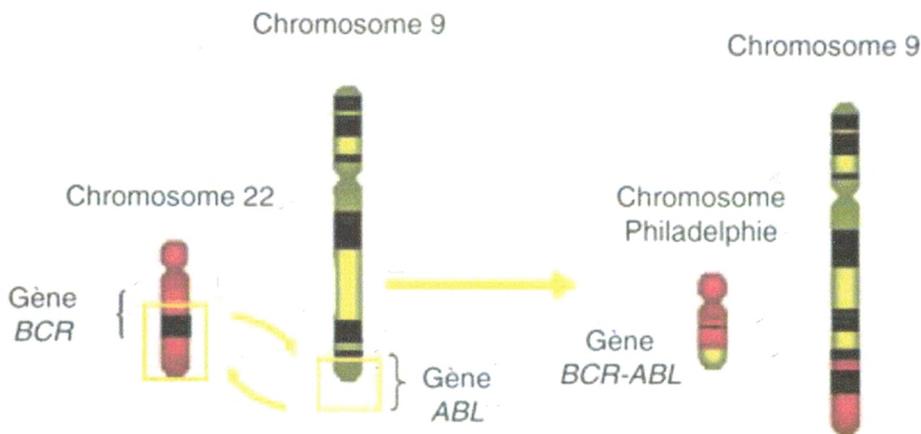


Figure 1. Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t(9;22) entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite appelé : chromosome Philadelphie ; ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique *BCR-Abl*. [80]

V.A- Gène ABL et sa protéine

L'oncogène Abelson (*c-Abl*) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom est dérivé de son homologue viral, le gène Abelson (*v-Abl*), responsable d'une leucémie chez la souris. [13] Il existe deux variantes possibles pour le premier exon, 1a et 1b, et les ARN messagers produits mesurent respectivement 6 et 7 kb. Deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b. [14] La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu glycine dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante. La structure de la protéine cellulaire Abl est hautement conservée. Comme la plupart des protéines

induisant un signal intracellulaire, la protéine Abl possède des domaines d'homologie SH (*Src homology*) semblables à ceux de la protéine Src. Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1, support de l'activité tyrosine kinase de la protéine Abl (Fig. 2). Dans la partie C-terminale de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire (NLS pour *nuclear localization signal*) ainsi que des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine et à l'acide désoxyribonucléique (ADN).

On peut remarquer que la protéine Abl est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments. Son action dépend de sa localisation nucléaire ou cytoplasmique. [15] Dans le compartiment nucléaire, Abl joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Lors de la phase G0, Abl se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telles que pRb (protéine du rétinoblastome). Lors de la transition G1/S, la protéine pRb est phosphorylée et se dissocie d'Abl, ce qui permet son activation. Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine Abl joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance.

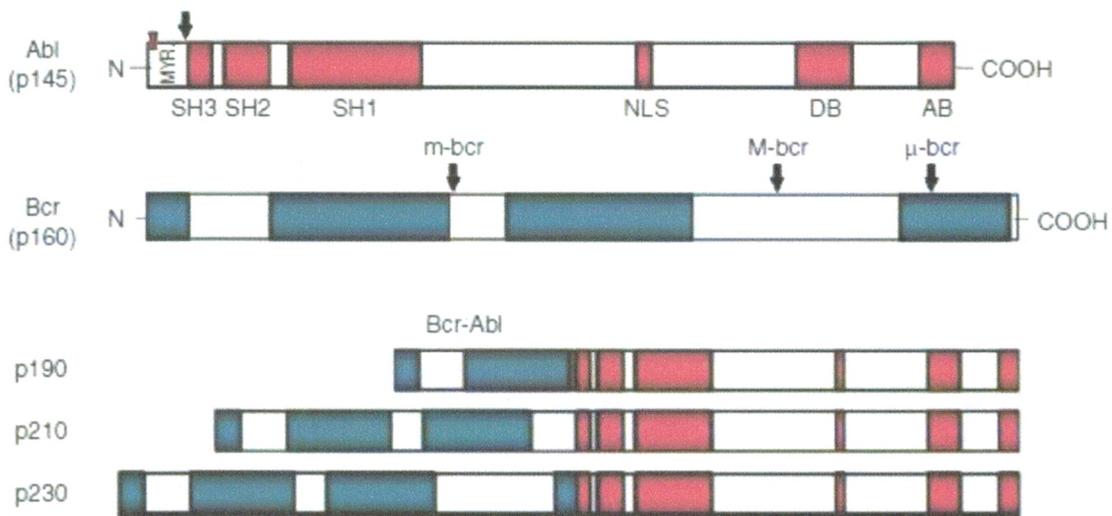


Figure2 : gène Abl et BCR & protéine de fusion BCR-Abl. [80]

V.B- Gène BCR et sa protéine

Le gène BCR, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée major-break point cluster region (M-BCR) où ont lieu la majorité des points de cassure dans la LMC. Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb et qui codent une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire.

Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière périchromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire. [16]

La protéine BCR est constituée de plusieurs domaines:

Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine BCR-Abl conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de

liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine Abl et la protéine Grb2.

La région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Abl (facteur d'échange guanosine triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]). La partie C-terminale de BCR, absente dans la protéine de fusion BCR-Abl, a une fonction GAP (GTPase activating protein) pour les protéines G de type Rac. Cette deuxième partie, qui n'intéresse pas la protéine chimérique BCR-Abl, joue en réalité un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires. Les fonctions réelles de la protéine BCR sont, néanmoins, peu connues.

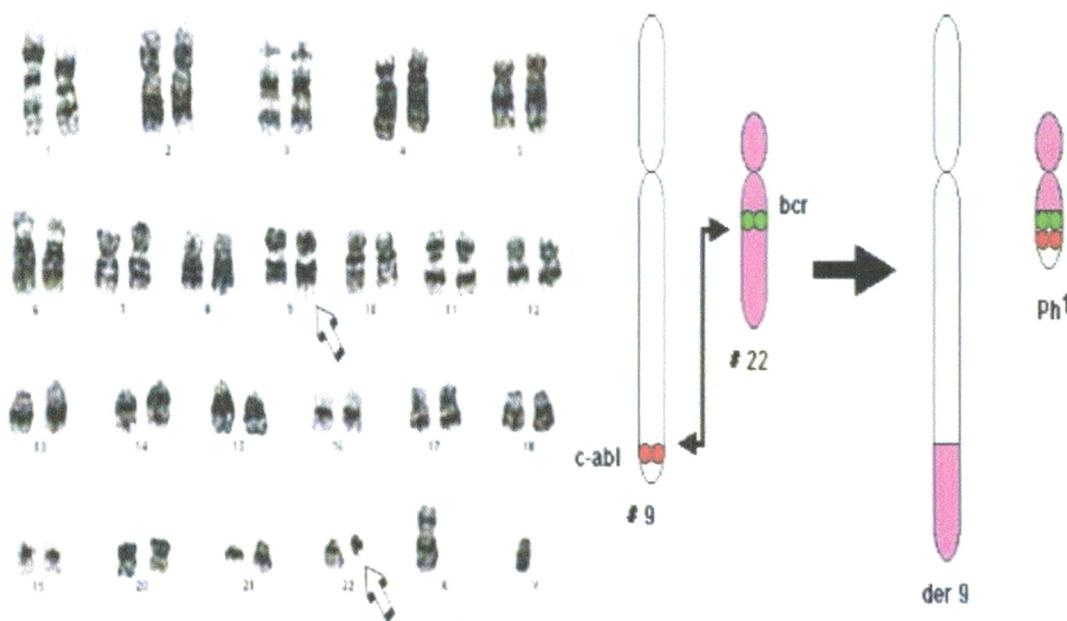


Figure 3: Caryotype montrant la t(9 ;22)

Figure 4: Représentation schématique de la translocation (9 ; 22)

V.C- Gène BCR-Abl et protéine de fusion

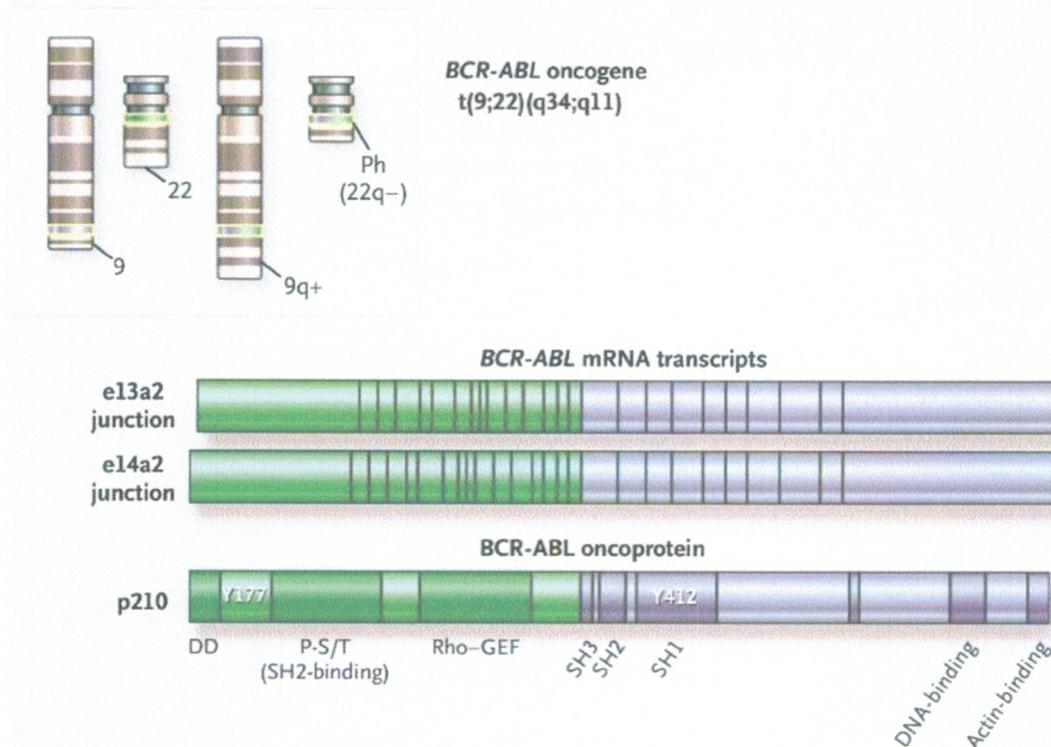


Figure 5. La Translocation $t(9;22)$ et ses produits: l'oncogène BCR-Abl sur le Chromosome Ph et son réciproque Abl-BCR sur Chromosome 9q+ dérivative. [80]

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène Abl rompu entre les exons 1 et 2 et du gène BCR rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR).

Cette région, qui correspond aux exons 12 à 16 du gène BCR, est subdivisée en cinq bandes, de b1 à b5, qui correspondent aux cinq exons impliqués (exons 12= b1, exon 13 = b2..., exon16 = b5). La coupure au sein de

cette région se produit préférentiellement [17] entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4. Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2.

Les ARN messagers ainsi produits codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa. Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes.

Il existe d'autres variant de la translocation t (9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (minor BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de BCR. Elle produit une protéine chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène BCR interrompu dans la μ -BCR (micro-BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa.

Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose [18].

La protéine BCR-Abl de 210 kDa comprend les trois domaines SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'Abl. Du côté BCR, le motif de dimérisation est la partie la plus importante. Cette partie de BCR conduit à la dimérisation de la protéine BCR-Abl et à son auto-activation par trans-phosphorylation. De plus, la perte de la partie N-terminale d'Abl supprime son auto-inhibition.

Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-Abl.

La protéine tyrosine kinase Abl physiologique est autorégulée de manière physique, c'est-à-dire par modification conformationnelle. Sa fusion à BCR modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase.

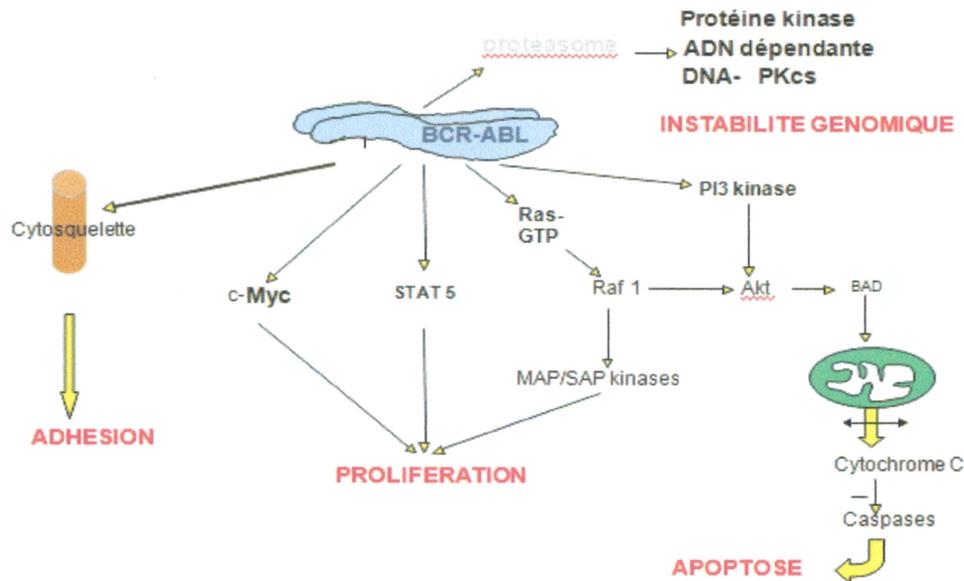


Figure6. BCR-Abl : conséquences cellulaires

V.D- Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse

La phosphorylation d'un nombre très important de substrats est responsable des propriétés de la cellule leucémique, ce qui la distingue d'une cellule normale. En effet, l'auto activation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent l'activation, directe ou indirecte, et le recrutement des voies de signalisation impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire.

V.D.1- Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine BCR-Abl dérégulée

Les cellules tumorales immatures présentent une diminution de leur adhésion au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire. [19] L'adhésion cellulaire est médiée par différentes familles de molécules comme les intégrines. L'expression de ces molécules d'adhésion n'est pas modifiée mais leur fonction et le signal qu'elles induisent sont dérégulés. Ainsi, la phosphorylation par BCR-Abl de protéines comme Crkl, la paxilline ou la talline, jouerait un rôle important dans cette dérégulation. [20]

V.D.2- Activation de signaux mitotiques

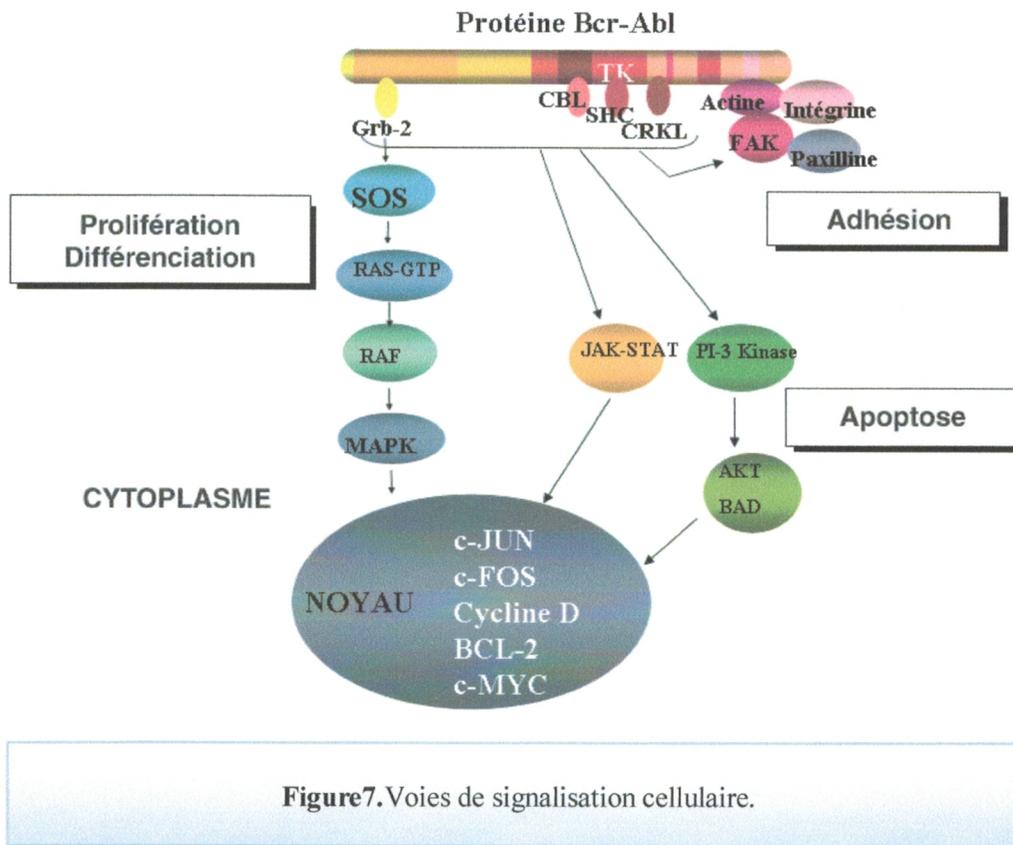
L'autophosphorylation du résidu tyrosine 177 de la protéine BCR-Abl permet la fixation de la protéine Grb-2 qui, liée à Sos, stabilise la forme activée de Ras [21]. Cependant, deux autres protéines, substrats de BCR-Abl, peuvent aussi activer Ras : Shc se liant à SH2 et Crkl se liant à SH3. [22, 23] Ras activée peut, via les protéines Raf, Mek et Erf, activer à son tour d'autres gènes induisant un signal prolifératif.

Une autre voie, celle de Jak Kinase, joue aussi un rôle important. En effet, BCR-Abl peut activer, via Grb-2, les protéines STAT sans passer par la phosphorylation des Jak kinases. [24] De même, la voie des PI3 kinases peut, aussi, être activée [25] via Grb2, induisant un signal prolifératif étant apoptotique via Akt [26].

V.D.3- Inhibition de l'apoptose

BCR-Abl bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui induit l'inactivation de la voie des caspases. [27,28] Cet effet est dû en partie à la phosphorylation de la protéine proapoptotique Bad ou à l'hyperexpression de la protéine antiapoptotique Bcl-2 via des voies de signalisation Ras- ou PI3 kinase-dépendantes. D'autres partenaires moléculaires, telles les protéines

STAT ou encore la voie NFkB, interviennent dans l'inhibition d'apoptose induite par BCR-Abl.



V.E- Instabilité génomique ou génétique

Cette instabilité génétique est illustrée par la progression de la maladie vers les crises blastiques. La responsabilité directe de BCR-Abl n'est pas entièrement démontrée. Cependant, une activité mutationnelle plus intense a été récemment démontrée lors d'apparition de résistances à l'imatinib mésylate dues à des mutations dans le domaine tyrosine kinase. Enfin, de nombreuses protéines oncogéniques peuvent coopérer avec BCR-Abl et participer à la progression de la maladie, par exemple les Src kinases, qui semblent jouer un rôle important dans les transformations lymphoblastiques. [29]

Autre exemple, le gène *Evi-1* a été retrouvé dans des crises blastiques, avec une dysmégacaryopoïèse. De même, de rares mutations du gène *Ras* ont été rapportées, corrélées avec les transformations blastiques et l'apparition

d'atteintes extramédullaires. [30, 31] L'amplification du gène *c-myc* ou du gène *BCR-Abl* lui-même, est aussi, parfois, retrouvée dans les phases avancées de la maladie. [32]

Des gènes suppresseurs de tumeurs, tels p16 et Rb (gène du rétinoblastome), sont parfois inactivés respectivement dans des crises lymphoblastiques ou mégacaryocytaires. Des anomalies du gène p53 ont été détectées au cours des phases avancées de la maladie. [33]

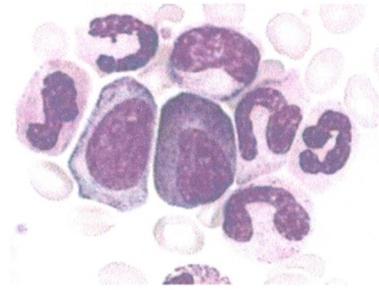
La translocation t (9;22) entraîne la synthèse d'une protéine à activité tyrosine kinase accrue, induit une augmentation de la survie cellulaire par inhibition de l'apoptose et une prolifération cellulaire avec maintien de la différenciation. Cependant, l'instabilité génomique observée, probablement responsable de l'apparition d'anomalies cytogénétiques surajoutées et de l'activation de divers gènes dont la coopération avec BCR-Abl est indispensable, explique le passage de la maladie vers une phase plus avancée (accélération ou crise blastique).

VI- Présentation Clinique

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives: une première phase dite « chronique », paucisymptomatique, suivie d'une deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase, appelée « transformation aiguë », prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, de pronostic péjoratif. Il existe donc un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones). Cette évolution est partiellement expliquée par la physiopathologie de la maladie précédemment décrite. La phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélérée ou blastique.

VI.A- Phase chronique

Cette première phase est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 4 à 5 ans. Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment



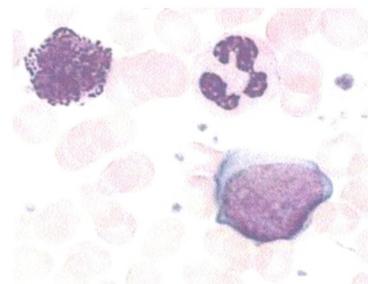
15

du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40 % des cas). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer:

- une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs ;
- un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie indolore, sans signes d'hypertension portale ni adénopathie. (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive ;
- des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels.

VI.B- Phase accélérée

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut cependant être quasi



inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas). L'International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR) a défini des critères cliniques et biologiques de l'accélération, qui précède de peu la phase blastique réfractaire à tout traitement (Tableau 1). [34]

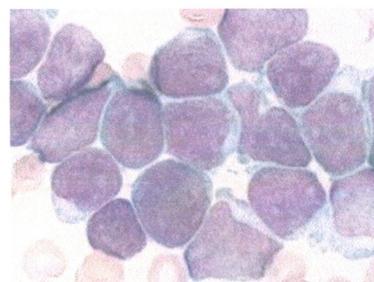
Tableau 1. Critères clinicobiologiques d'accélération selon le registre international des greffes de moelle osseuse (IBMTR).

Leucocytose difficile à contrôler avec un traitement conventionnel: hydroxyurée ou busulfan
Doublent rapide du taux de leucocytes (5 j)
Présence de plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires
Présence de plus de 20 % de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires
Présence de plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins
Anémie ou thrombopénie non due au traitement
Thrombocytose persistante
Anomalies cytogénétiques surajoutées
Majoration brutale de la splénomégalie
Développement d'une myélofibrose ou d'un chlorome
Patient en phase chronique mais ayant présenté une crise blastique

VI.C- Phase d'Acutisation ou crise blastique

Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses. Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous.

Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers est de phénotype lymphoblastique. La probabilité d'obtenir une seconde phase



chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Avec des chimiothérapies intensives, elle est de 20% à 30% pour les transformations myéloblastiques, avec une durée médiane de deuxième phase chronique de 2 à 3 mois, et 60% à 80% pour les transformations lymphoblastiques, avec une médiane de 6 à 9 mois.

VII- Diagnostic

VII.A- Anomalies hématologiques orientant le diagnostic

VII.A.1- Hémogramme (FNS + FSP)

L'hémogramme est l'essentiel de diagnostic. Une forte leucocytose est classique entre $50 \times 10^9 /L$ et $300 \times 10^9 /L$. La formule leucocytaire est caractéristique. Elle montre 90% à 95% d'élément granuleux, une polynucléose neutrophile entre 30% et 40%, une basophilie entre 3% et 10%, une éosinophilie entre 3% et 10 et surtout une myélémie > 20 % des éléments de la formule. La myélémie est constituée surtout de myélocytes, de métamyélocytes, de quelques promyélocytes et très rarement de quelque myéloblaste. Ces cellules ont une morphologie normale. Le chiffre des globules rouges est normal l'anémie (normocytaire et normochrome) est peu courante et modérée. Le chiffre des plaquettes est modérément élevé 500×10^9 à 600×10^9 , Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques.

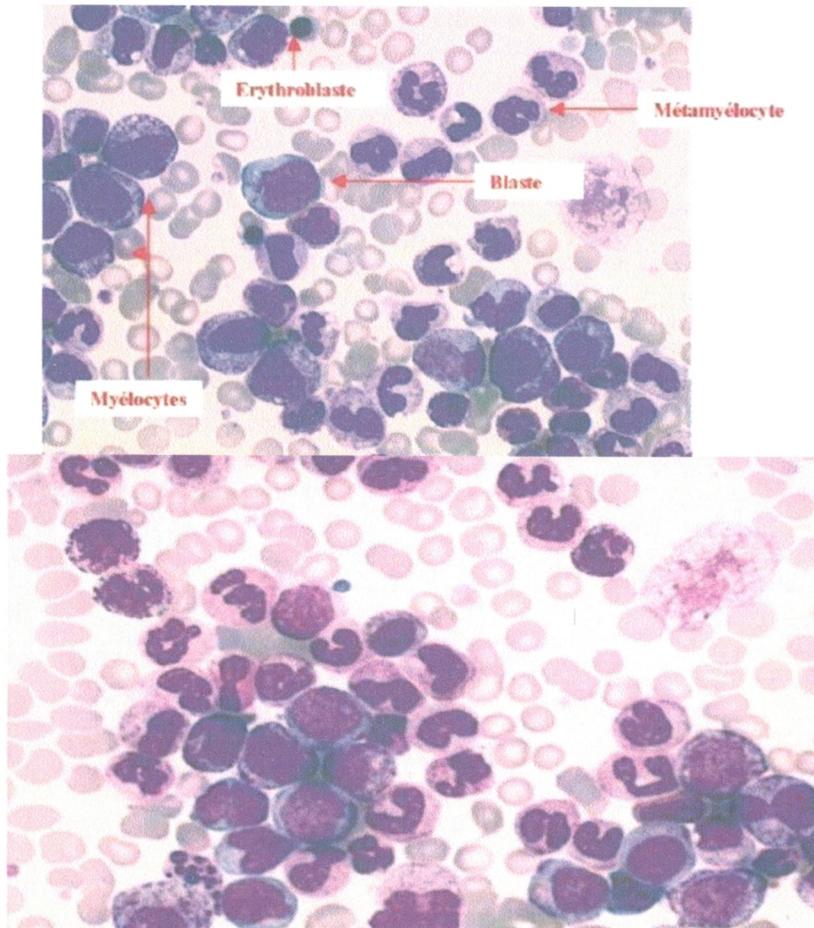


Figure 8. Myélémie dans une leucémie myéloïde chronique. Noter la discrète érythroblastémie et blastémie accompagnant la myélémie à prédominance myélocytaire

VII.A.2- Myélogramme

Le myélogramme affirme le syndrome myéloprolifératif. Il est très riche et comporte plus de 80% de cellule granuleuses. Tous les stades de maturation sont représentés avec un léger excès de myéloblastes et promyélocytes. Une éosinophilie et une basophilie sont constantes. Les érythroblastes sont diminués en pourcentage (<5%). Les mégacaryocytes souvent polymorphes et dystrophiques sont nombreux.

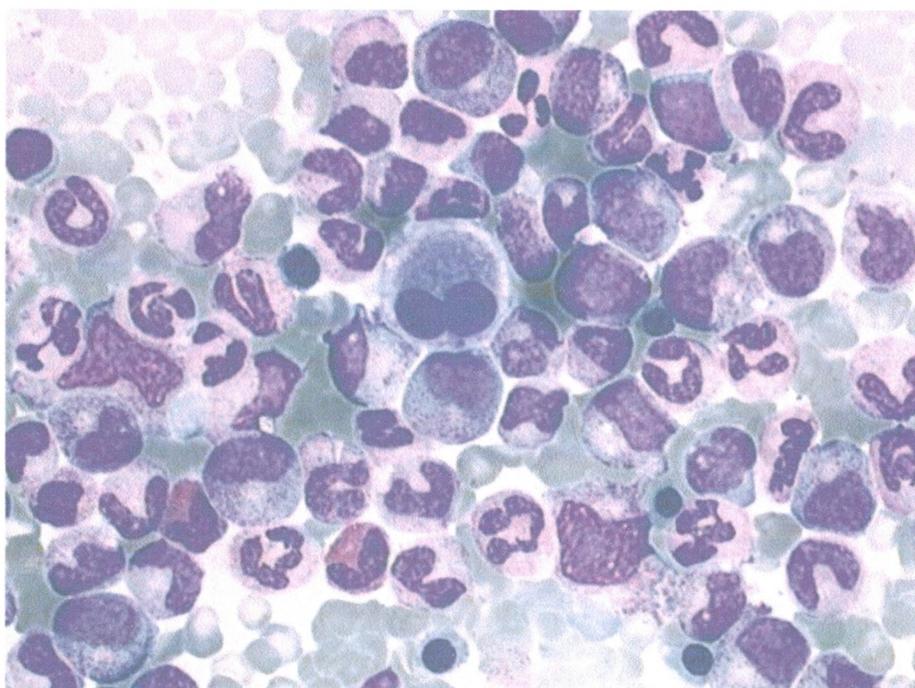


Figure 9 : myélogramme lors de leucémie myéloïde chronique

VI.A.3- Biopsie Ostéomédullaire

Inutile au diagnostic de LMC, elle affirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules adipeuses. Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie.

VI.A.4- Caryotype et biologie moléculaire

L'analyse cytogénétique se fait sur le produit d'aspiration médullaire et/ou sur les cellules de sang, à condition qu'il y ait une myélémie. Le chromosome Ph est présent chez 95% des malades. La translocation est de type standard $t(9q+;22q-)$. Dans 5% des cas, il s'agit d'une translocation variante, intéressant le chromosome 22 et un chromosome différent du 9, donnant un gène de fusion

BCR/Abl. Chez 5% des patients, on ne retrouve pas le Ph. Il s'agit donc un Ph masqué par une translocation complexe ou d'autres anomalies diverses. Dans ces cas et dans d'autres, où le caryotype peut même être apparemment normal, on retrouve un réarrangement du gène BCR en complétant l'étude cytogénétique par une étude en biologie moléculaire. La mise en évidence du gène de fusion utilise une hybridation in situ et la RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction).

L'hybridation in situ fluorescente (*FISH* = Fluorescence In Situ Hybridation) emploie des sondes spécifiques de BCR/Abl en double coloration, permettant de mettre en évidence la fusion dans les cellules en métaphase et les noyaux en interphase. La *FISH* permet l'observation d'un grand nombre de cellules : c'est un de ses avantages.

Le gène BCR sur le chromosome 22 est fixé par une sonde fluorescente verte. Le gène Abl sur le chromosome 9 est fixé par une sonde rose. Le gène de fusion BCR-Abl (chromosome Philadelphie) émet donc un signal jaune.

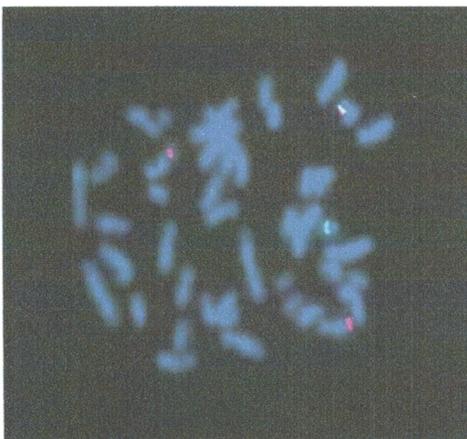


Figure 10 : *Technique FISH en métaphase*

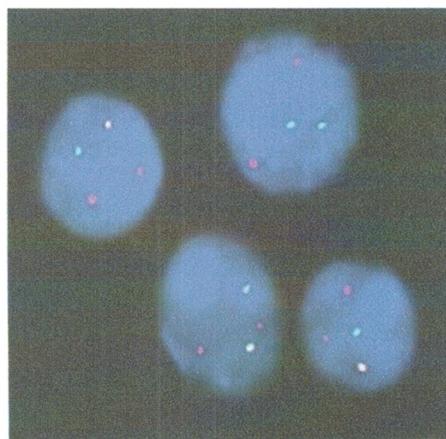


Figure 11 : *Technique FISH en interphase*

VII.B- Examens nécessaires au diagnostic

Tableau 2. Leucémie myéloïde chronique : du symptôme révélateur au diagnostic positif et de gravité :

Symptômes révélateurs	Démarche diagnostique
Syndrome tumoral	Fréquence
Splénomégalie	α 95%
Hépatomégalie	σ 48%
Pesanteur abdominale	α 38%
Douleurs abdominales	σ 33%
Signes généraux	Fréquence
Asthénie	α 83%
Amaigrissement	σ 61%
Fièvre	11%
Diagnostic positif	Hémogramme
Cytogénétique	Présence de la translocation t(9 ;22)
RT-PCR	Présence du transcrit BCR-Abl
Diagnostic de gravité	Score de Sokal

Le critère fondamental du diagnostic est la présence du gène de fusion *BCR-Abl* détecté par biologie moléculaire.

- La *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) met en évidence le transcrit de fusion BCR-Abl dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin. Elle permet de définir le sous-type moléculaire produit. Cet examen est aujourd'hui indispensable au diagnostic de LMC. L'examen peut être techniqué à partir d'un prélèvement sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), et même après 36 heures à température ambiante.

- Le caryotype, réalisé sur échantillon médullaire, met en évidence dans 95 % des cas la présence du chromosome Philadelphie, classiquement présent dans toutes les cellules.

Indispensable au diagnostic, il permet aussi de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées et donc de préciser la phase de la maladie. C'est pour cette raison qu'il doit être effectué à partir de cellules de la moelle osseuse.

- L'hybridation in situ ou FISH visualise directement le gène de fusion *BCR-Abl* sur les noyaux, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas. L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements *BCR-Abl* sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype.

Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur pronostique péjoratif.
[35]

VII.C- D'AUTRES TESTS BIOLOGIQUES...

On mesurera aussi, le taux sanguin de vitamine B12 qui est souvent augmenté ainsi que le taux des LDH, souvent très élevé.

VII.C.1- Une ponction lombaire (PL)

Cet examen est réalisé pour rechercher la présence de cellules dans le liquide céphalospinal (LCS).

VII.C.2- L'imagerie médicale

Elle ne fait partie du bilan standard. Rarement, pour évaluer précisément la taille de la rate ou du foie, ces examens pourront être demandés.

VII.D- Diagnostic différentiel

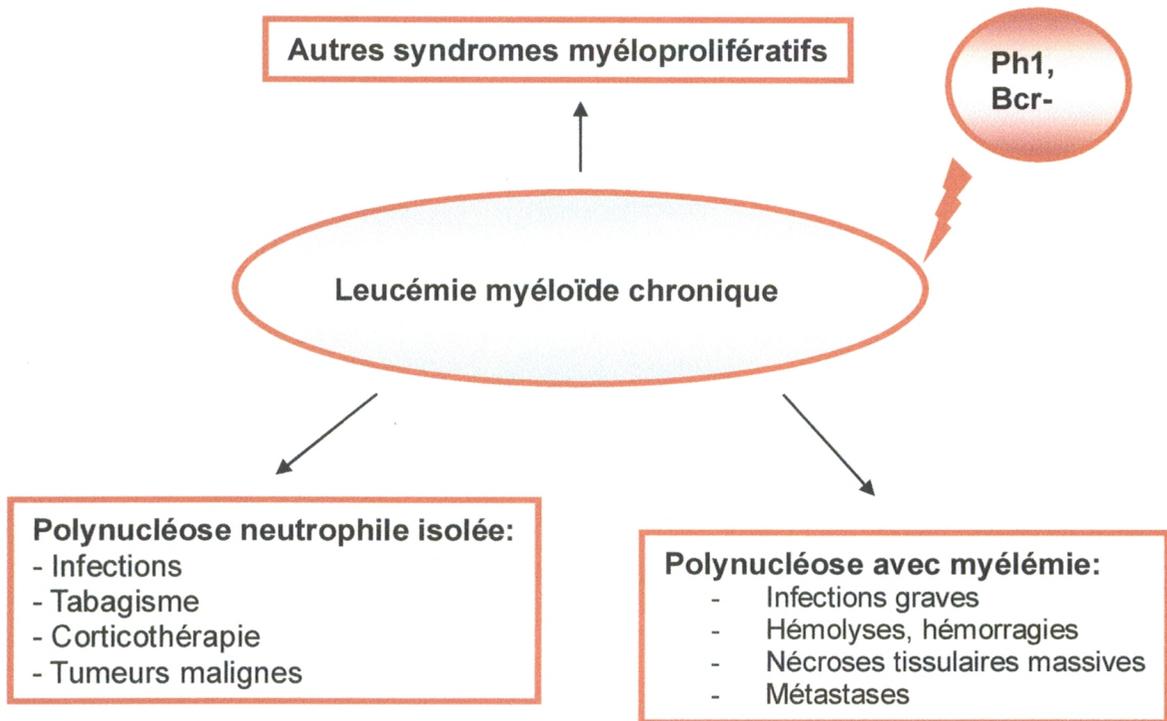


Figure 12 : diagnostic différentiel

VII.D.1- Lors de la phase chronique

Avant la mise en évidence de la translocation t(9;22) par analyse cytogénétique (caryotype) ou la mise en évidence du transcrite de fusion BCR-Abl en biologie moléculaire, les diagnostics différentiels sont ceux d'une hyperleucocytose associée à une myélémie.

VII.D.1.a- Myélémies réactionnelles

Elles sont secondaires à une infection, souvent grave, une corticothérapie ou des métastases médullaires. Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants et le faible nombre de promyélocytes. De plus, on n'observe jamais de chromosome Philadelphie.

VI.D.1.b- Autres syndromes myéloprolifératifs

Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive

Elle se développe plus couramment chez des sujets âgés de plus de 60 ans. Elle se caractérise par une hyperleucocytose avec myélémie et surtout une érythroblastose sanguine aboutissant à l'érythromyélie très caractéristique. La moelle est le siège d'une fibrose plus ou moins importante, rendant difficile la réalisation du myélogramme, et le chromosome Philadelphie n'est jamais retrouvé à l'analyse cytogénétique.

Thrombocytémie essentielle

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée. C'est un diagnostic d'élimination et les autres syndromes myéloprolifératifs doivent être tout d'abord éliminés (pas de chromosome Philadelphie en faveur d'une LMC, pas de myélofibrose en faveur d'une splénomégalie myéloïde primitive, pas de masse sanguine augmentée en faveur d'une polyglobulie vraie).

Leucémie myélomonozytaire chronique (LMMC)

C'est probablement l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles : il s'agit d'une entité frontière entre le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique. Il existe une hyperleucocytose avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose ($> 1\ 000/\text{mm}^3$). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrit de fusion *BCR-Abl* en biologie moléculaire.

VII.D.2- Lors de la phase aiguë

Le problème diagnostique est celui des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à chromosome Philadelphie. La LAL à chromosome Ph constitue le diagnostic différentiel possible d'une LMC en phase de transformation aiguë de phénotype lymphoïde. Si la présence d'une splénomégalie et d'une myélémie associée à une basophilie oriente plutôt vers un diagnostic de LMC acutisée, seul le caryotype réalisé lors de la rémission après chimiothérapie d'induction permettra de trancher, en montrant dans le cas d'une LMC acutisée la persistance du chromosome Ph dans toutes les métaphases analysées.

VIII- Facteurs pronostiques

Sokal et al. ont défini, en 1984, des critères biologiques et cliniques séparant les patients en groupes pronostiques différents.

Tableau 3. Critères pronostiques dits de Sokal. Score de Sokal :

Indice = $\exp \{0,0116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,1)\}$
Âge : âge en années
Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal
Plaquettes : taux de plaquettes en $N 10^9/l$
Blastés : pourcentage de blastés circulants

Un calcul logarithmique complexe à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastés sanguins et le nombre des plaquettes) permet pour chaque malade d'avoir une valeur appelée indice de Sokal (Tableau 3). [36] Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement

différente : un groupe à faible risque avec un indice inférieur à 0,8 et une survie médiane de 60 mois, un groupe à risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 et une survie médiane de 44 mois et enfin, un groupe à haut risque avec un indice supérieur à 1,2 et une médiane de survie de 32 mois. Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans. [37]

Score de Sokal modifié pour les sujets de moins de 45 ans :

*Indice = $\exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastés} - 2,22) + 0,1025[(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{hématocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}$

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Blastes : pourcentage de blastés circulants

Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9/l$

Hématocrite : hématocrite en %

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin

Cet indice, bien qu'il ait été défini à partir de résultats cliniques obtenus sous hydroxyurée ou sous busulfan, est toujours utilisé, au diagnostic, comme reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif. Hasford et al. ont montré, en 1998, chez 1303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron (INF-a). Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) (Tableau 3) permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale. [38]

Cet indice est calculé à partir de l'âge, de la taille de la rate, du pourcentage de blastés circulants, de l'éosinophilie, de la basophilie et du taux de plaquettes. Trois groupes sont ainsi formés : dans le groupe à bas risque, avec un index inférieur ou égal à 780, la médiane de survie est de 98 mois ; dans le groupe à risque intermédiaire, d'index compris entre 780 et 1 480, elle est de 65 mois ;

dans le groupe à haut risque, d'index strictement supérieur à 1 480, elle est de 42 mois.

Tableau 4. Critères pronostiques dits de Hasford ou Euroscore.

Indice = [(0,6666 âge) + (0,0420 rate) + (0,0584 blastes) + (0,0413 éosinophiles) + (0,2039 basophiles) + (1,0956 plaquettes)] × 1 000
Âge : âge en années
Rate : taille en cm sous le rebord costal
Blastes : pourcentage de blastes circulants
Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants
Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas
Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1 500 10⁹/l et 1 dans les autres cas

IX- Traitements de la leucémie myéloïde chronique

Le traitement de la LMC a durant de nombreuses années, évolué au gré des améliorations de la prise en charge des patients et des découvertes thérapeutiques. Il faut, tout d'abord, définir les critères de réponse hématologique et cytogénétique.

En effet, tous les traitements ont pu être comparés selon ces critères et la présence d'un marqueur moléculaire a rendu cette évaluation plus facile. En dehors de la greffe de moelle allogénique, dont l'indication reste assez limitée, la LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique. Cependant, les années 1980 ont vu émerger de nouveaux traitements, comme l'INF- α , permettant une amélioration de la survie globale des malades.

La découverte récente des inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'imatinib mésylate a bouleversé la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

IX.A- Critères de réponse

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie et surtout le marqueur, c'est-à-dire le chromosome Ph et son équivalent moléculaire, permettent de définir les différents critères de réponse au traitement.

Tableau 5 : Critères de réponses au traitement

Réponse hématologique	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique normal (pas de splénomégalie) - Leucocytes $< 10 \cdot 10^9/L$ - plaquettes $< 350 \cdot 10^9/L$ et absence d'anémie
Réponse cytogénétique Pourcentage de t(9 ; 22) sur 20 mitose	<ul style="list-style-type: none"> - mineure : cellule t (9 ; 22) : 35-95% - partielle : cellule t (9 ; 22) : 1-34% - complète : cellule t (9 ; 22) : 0%
Réponse moléculaire (RM) Ratio BCR-Abl / gène contrôle	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse majeure $\leq 0.10\%$ (RMM) - Réponse moléculaire « complète » - RMC4 $< 0.01\%$ - RMC4.5 $< 0.0032\%$ - RMC5 $< 0.001\%$

Tableau 6 : Définitions des réponses optimales, sub-optimales et des échecs à l'imatinib

Temps	Réponse optimale	Réponse sub-optimale	Echec	Clignotants d'alarme
Diagnostic (D)				Del 9q+ Anomalies cytogénétiques additionnelles dans les cellules Ph1+
D + 3 mois	RHC Obtenue	RHC non atteint	Pas de RH	
D + 6 mois		RCP non atteinte	RHC non atteinte pas de RC	
D + 12 mois	RCC obtenue	RCC non atteinte	RCP non atteinte	RMM non atteinte
D + 18 mois	RMM obtenue	RMM non atteinte	RCC non atteinte	
A tout moment		Anomalies cytogénétiques additionnelles dans les cellules Ph1+ Perte de RMM, Mutation	RCC non obtenue Perte de RHC Perte de RCC Mutation résistantes à l'imatinib	Elévation du taux de transcrit Anomalies cytogénétiques additionnelles
RH : réponse hématologique ; RHC : réponse hématologique complet ; RCP : réponse cytogénétique partielle ; RCC : réponse cytogénétique complet ; RMM : réponse moléculaire majeure.				

IX.B- L'Arsenic

L'utilisation de l'arsenic est la seule thérapie bien documentée de la LMC dans le XIXe siècle. La solution de Fowler à base d'arsenic a sans aucun doute réduit le taux de leucocytes, mais n'a probablement eu que peu d'effet sur la survie des patients. Plusieurs préparations à base d'arsenic, en dépit de leur toxicité, ont continué à être utilisées pour le traitement de la LMC jusqu'à l'introduction de la radiothérapie au début de 1900, et même aussi bien plus tard quand en 1938 Forkner. Ont recommandé leur utilisation dans certains cas de leucémies qui étaient devenues réfractaires à la radiothérapie [39]. Des études récentes ont confirmé l'activité de composés arsenicaux contre les cellules de la LMC in vitro et dans un modèle murin [40,41].

Dans la première moitié du XXe siècle, les patients ont été traités principalement par la radiothérapie, un traitement palliatif qui est resté le traitement standard de la LMC pour plus de 50 ans.

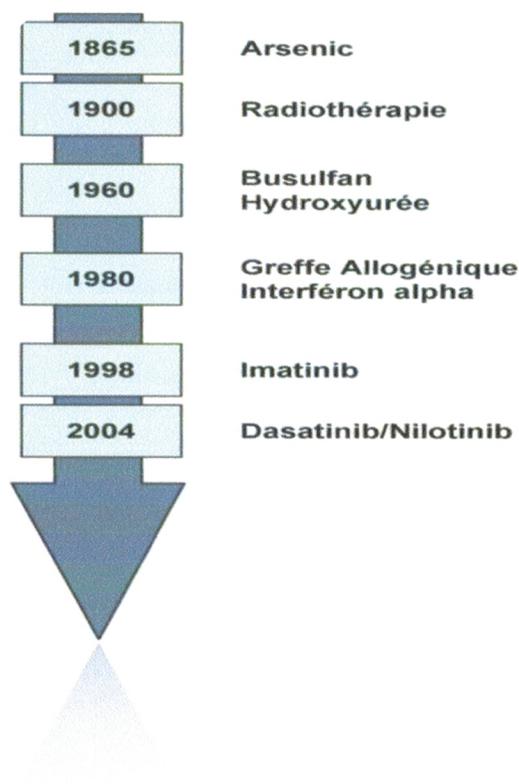


Fig. 13. Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

IX.C- Hydroxyurée et busulfan

L'introduction du busulfan puis de l'hydroxyurée, avait largement remplacé la radiothérapie dans les années 1960, la première molécule utilisée fut le busulfan, à la dose de 0,1 mg/kg/j. Le busulfan a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas [42, 43], mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont pu être rapportées (1 à 2,5 %). Cette thérapeutique est connue pour ces propriétés myélosuppressives tardives. Ce médicament peut aussi provoquer des aplasies médullaires, des fibroses pulmonaires, un taux important de stérilité, une pigmentation cutanée et des cataractes.

Aussi, le busulfan fut-il rapidement abandonné lors de la découverte, dans les années 1970. L'hydroxyurée prescrite à la posologie de 40 mg/kg/j, permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes dans 39 à 53 % des cas. C'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, diminuant la synthèse d'ADN. Les effets indésirables sont moins sévères et se caractérisent par une macrocytose, une atrophie cutanée responsable d'ulcères, une aphtose et une photosensibilisation.

C'est seulement en 1993 qu'une étude randomisée allemande a permis de démontrer la supériorité de l'hydroxyurée sur le busulfan avec un allongement significatif de la médiane de survie. [44]

Aujourd'hui, l'hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique ou de thrombocytose supérieure à $1\ 000\ 10^9/l$. Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée ou d'intolérance aux autres thérapeutiques, car elle est facile à utiliser.

IX.D- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Seul traitement curatif, elle permet, grâce au conditionnement (par cyclophosphamide et busulfan) et à l'effet greffon versus leucémie (GVL), l'élimination des cellules leucémiques et la reconstitution d'une hématopoïèse normale. Aujourd'hui, on recherche l'effet immunologique GVL car il est particulièrement marqué dans cette maladie. C'est pourquoi des recherches sont en cours pour évaluer l'efficacité des greffes à conditionnement atténué, qui permettent de maintenir l'effet GVL tout en diminuant la toxicité du conditionnement prégreffe.

IX.D.1- Allogreffe géno-identique

Les résultats de ces allogreffes réalisées en phase chronique, dans l'année du diagnostic, montrent un taux de survie sans récurrence à 5 ans d'un peu plus de 50%. Les séries les plus récentes, monocentriques, provenant de centres expérimentés, rapportent jusqu'à 60 % de survie sans récurrence à 5 ans (sélection différente des patients, meilleure prise en charge de la greffe).

Le taux de rechute post-allogreffe dans les meilleures conditions (greffe non T déplétée, en phase chronique, dans l'année du diagnostic) est de 10 à 20 % dans les 4 ans suivant la greffe.

Ces rechutes peuvent être « rattrapées » grâce à une immunomodulation (injection de lymphocytes du donneur) afin d'entraîner un effet GVL ou après l'arrêt d'une immunodépression préventive anti-GVH pour récupérer cet effet GVL. Un traitement par INF- α , qui entraîne 20 à 40 % de RCC, ou encore par imatinib mésylate peut être aussi proposé.

En conclusion, on peut dire que l'allogreffe géno-identique constitue le traitement de choix pour les patients jeunes. En effet, les résultats du groupe européen montrent une survie sans maladie à 3 ans de 75 % pour les greffes géno-identiques en première phase chronique. Malheureusement, les patients

jeunes disposant d'un donneur intrafamilial compatible représentent moins de 20 % des patients.

IX.D.2- Allogreffe phéno-identique

D'autres alternatives ont donc dû être développées et parmi elles l'allogreffe avec donneur non apparenté. Comme dans le cas des greffes géno-identiques, de meilleurs résultats sont obtenus si la greffe est réalisée chez un patient jeune, en phase chronique, dans l'année du diagnostic, sans déplétion T. Dans cette optique, un score de risque de l'allogreffe, dit score de Gratwohl, [45] a été établi, permettant d'évaluer à partir de critères simples et reproductibles le bénéfice attendu d'une telle procédure thérapeutique. Ce score est basé sur l'analyse rétrospective d'un grand nombre d'observations (Tableau 7).

Tableau 7. Score de Gratwohl et résultats obtenus à long terme après allogreffe selon ce score.

Score	0	1	2
Stade	1 ^e phase chronique	Phase accélérée	Transformation aiguë
Âge	< 20 ans	Entre 20 et 40 ans	> 40 ans
Sexe donneur/receveur	Identique ou homme/femme	Femme/homme	
Donneur	Géno-identique	Non apparenté	
Diagnostic-greffe	< 1an	> 1an	

IX.D.3- Greffe à conditionnement atténué

L'âge moyen des malades au diagnostic est supérieur à 50 ans. Des alternatives à la greffe classique, selon des procédures expérimentales, peuvent être proposées chez les sujets âgés, dans le but de diminuer la mortalité liée à la greffe tout en conservant l'effet immunologique anti leucémique (GVL). C'est

la raison pour laquelle de très nombreuses équipes proposent la greffe à conditionnement atténué, dont les résultats sont prometteurs.

IX.E- Interféron- α

Talpaz et al, en 1983, ont été les premiers à montrer l'efficacité de l'INF- α leucocytaire puis recombinant dans la LMC. [56]

Cette cytokine permet d'obtenir des réponses hématologiques mais aussi des réponses cytogénétiques, définies selon les critères cités précédemment.

L'INF- α est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales. L'INF « interfère » dans le système immunitaire mais son mécanisme d'action dans la LMC demeure largement inconnu. Administré par voie sous cutanée, il s'accompagne d'effets secondaires gênants, pouvant conduire à une diminution de la posologie (30 à 50 % des cas), voire à un arrêt du traitement (15 à 20 % des cas). Un syndrome pseudo grippal et un syndrome dépressif avec asthénie, insomnie, perte de poids sont fréquents. Des manifestations « immunologiques » d'expression variable constituent des effets indésirables classiques (hémolyse, thrombopénie, collagénose, hypothyroïdie, atteinte rénale). On observe aussi des atteintes cardiaques avec des cardiomyopathies dilatées, des troubles hépatiques, des cytolyses et une toxicité neurologique, qui imposent généralement l'arrêt du traitement.

La dose de 5 MU/m²/j est habituellement préconisée. De rares études, aux résultats contestés, semblent montrer qu'une dose inférieure pourrait être suffisante. Le schéma actuellement le plus utilisé reste celui cité précédemment, en sachant qu'en pratique, la dose réellement administrée sera la dose tolérée par le malade.

Actuellement, quelques firmes pharmaceutiques ont développé une forme retard d'INF- α en le combinant à du polyéthylène glycol (PEG). Le rythme d'administration de cette forme « PEG- INF-a » est d'une fois par semaine car il est bien toléré.

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de l'INF- α en soulignant sa capacité d'induire des réponses cytogénétiques.

Leurs résultats sont assez variables, les chiffres moyens étant les suivants : 60 à 80 % de RCH ; 40 à 60 % de réponses cytogénétiques ; 20 à 40 % de RCM ; environ 10 % de RCC durables et une survie médiane de 60 à 65 mois. Cinq grandes études, de 1993 à 1995, ont montré le bénéfice de l'interféron par rapport à la chimiothérapie. [42-44, 47, 48]

Le groupe français d'étude de la LMC a montré que l'adjonction de la cytarabine, à la dose de 20 mg/m²/j, 10 jours par mois, à l'INF- α (5 MU/m²/j) allonge la survie des patients et améliore la réponse cytogénétique par rapport à ceux traités par l'INF- α seul (taux de survie à 3 ans : 85 % contre 79 % ; taux de RCC à 12 mois : 41 % contre 24 %). [49] Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude randomisée autrichienne, menée selon un schéma très similaire. [50]

Ainsi, il a été montré que l'obtention d'une RCH à 3 mois était un facteur prédictif d'une bonne réponse à l'INF- α . [51, 52]

IX.F- Intensification thérapeutique et autogreffe

Comme nous l'avons vu précédemment, seuls 20 % des malades peuvent bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques a pu dès lors représenter une voie alternative.

Si un effet bénéfique a pu être montré chez des patients non répondeurs à l'interféron et ayant de mauvais facteurs pronostiques, par exemple un score de Sokal élevé, aucun effet sur la survie n'a pu être démontré et les nouveaux traitements tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase ont conduit à abandonner pour le moment cette thérapeutique. [53]

IX.G- Les inhibiteurs de tyrosine kinase

IX.G.1- Imatinib mésylate

IX.G.1.a- FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé pelliculé à 100 mg (rond ; portant l'inscription "NVR" sur une face et "SA" sur l'autre face avec barrette de rupture ; jaune très foncé à brun orangé) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées.
Comprimé pelliculé à 400 mg (ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés ; portant l'inscription "NVR" gravée sur une face et "SL" sur l'autre ; jaune très foncé à brun orangé) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

IX.G.1.b- PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98 %. Il existe une forte variabilité interpatient de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11 % de la Cmax et prolongation de 1,5 h de Tmax), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudié.

Distribution :

A des concentrations d'imatinib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %, sur la base des études in vitro ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alphaglycoprotéines acides et, dans une faible mesure, aux lipoprotéines.

Métabolisme :

Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente in vitro une activité similaire à l'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolisme n'atteint que 16 % de l'ASC de l'imatinib.

L'affinité pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle de la molécule mère.

L'imatinib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65 % du taux circulant de radioactivité (ASC[0-48 h]). Le taux circulant de radioactivité restant correspond à un nombre de métabolites mineurs.

Les tests *in vitro* montrent que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement coadministrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V), seuls l'érythromycine (IC₅₀ 50 µM) et le fluconazole (IC₅₀ 118 µM) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative.

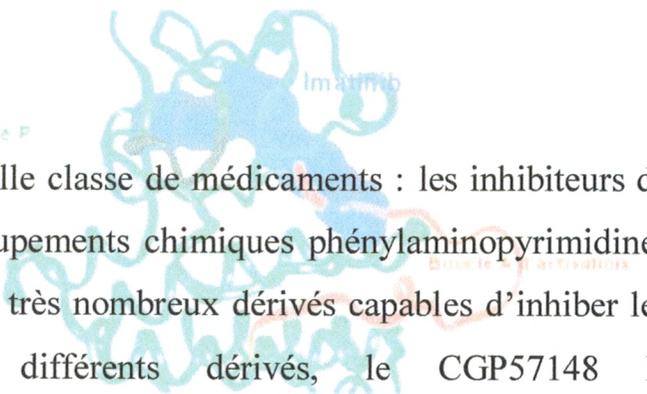
In vitro, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de K_i de 27, 7,5 et 7,9 respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2 - 4 µmol/l.

Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits coadministrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluorouracile mais inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 (K_i = 34,7). Cette valeur de K_i est de loin supérieure aux taux plasmatiques d'imatinib prévisibles chez les patients. Par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas de coadministration de l'imatinib avec le 5-fluorouracile ou le paclitaxel.

Élimination :

Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ¹⁴C, environ 81 % de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant composé de métabolites.

IX.G.1.c - Mécanismes d'action



L'imatinib appartient à une nouvelle classe de médicaments : les inhibiteurs de tyrosine kinase. [54, 55] Les groupements chimiques phénylaminopyrimidines ont servi de base à la synthèse de très nombreux dérivés capables d'inhiber les protéines-kinases. Parmi les différents dérivés, le CGP57148 B (*cybageigyproduct*) a démontré une capacité d'inhibition importante sur l'activité tyrosine kinase d'Abl et sur celle des récepteurs au *platelet-derived growth factor* (PDGF) et au *stem cell factor* (SCF). [58] En 1996, Druker et al. ont montré que cette molécule était capable d'inhiber spécifiquement la prolifération de lignées cellulaires murines et humaines transformées par *BCR-ABL*. [56] Le CGP57148 B, renommé par la suite STI571 (*signal transduction inhibitor 571*), agit par inhibition compétitive de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du site catalytique de la protéine kinase. L'analyse structurale a permis d'expliquer sa spécificité. [57] L'étude en cristallographie du complexe ABL-inhibiteur a en effet montré qu'il existait, au sein du domaine catalytique d'ABL, une poche constituée d'acides aminés dont certains, relativement conservés, sont impliqués dans les interactions avec l'ATP, et d'autres, non conservés (mais variant peu au sein d'un même sous-groupe de kinases), se lient à l'inhibiteur. La formation du complexe kinase-inhibiteur n'est possible que dans une conformation inactive de la protéine (Fig. 14). [58]

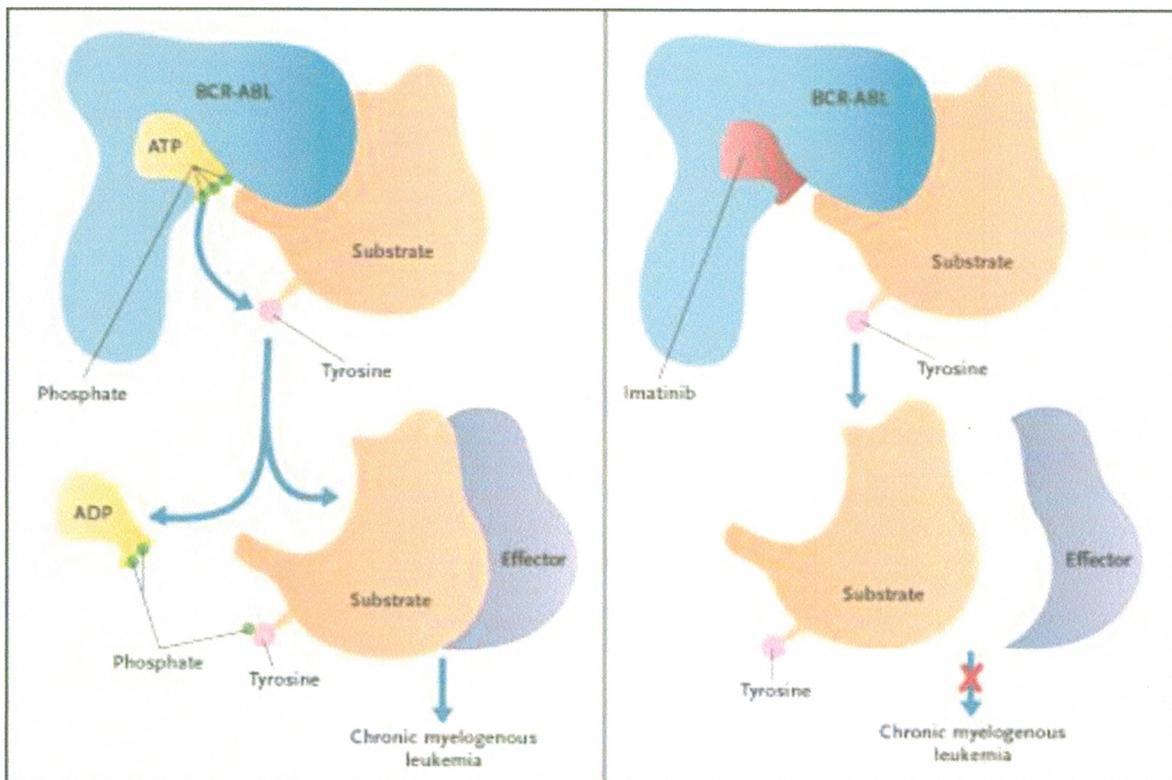


Figure 14. Représentation des liaisons entre l'imatinib et le domaine kinase d'Abl. L'imatinib se lie à Abl uniquement lorsque la boucle d'activation est dans une configuration inactive. D'après [62].

L'imatinib reste encore à ce jour le traitement de référence de la LMC en première ligne. L'étude internationale IRIS, débutée en 2000-2001, avait pour objet de comparer l'imatinib 400 mg/jour au traitement de référence interféron + aracytine (553 patients dans chaque bras). Après avoir très vite démontré la grande supériorité du bras imatinib, cette étude a permis de suivre une importante cohorte de patients traités par imatinib depuis dix ans. En 2009, 322 patients du bras imatinib étaient encore suivis dans le protocole avec une survie globale de 85 % (93 % en excluant les décès non liés à la LMC) [59]. Le taux annuel d'évolution vers la phase accélérée ou la phase blastique était inférieur à 1 %. L'obtention de la réponse cytogénétique complète apparaît comme un facteur essentiel du pronostic et ce pronostic est encore amélioré pour les patients atteignant la réponse moléculaire majeure (RMM) (survie sans

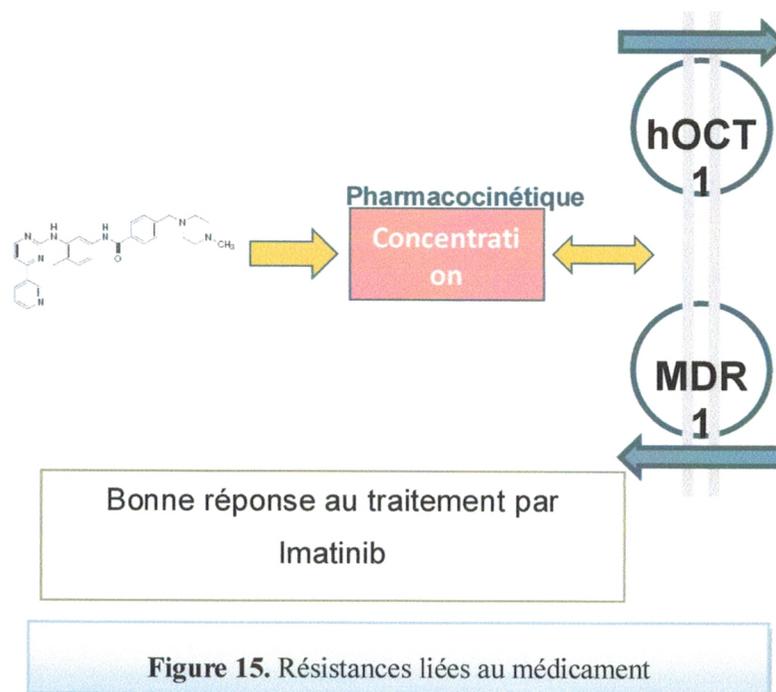
événement à 84 mois, 95 % pour les patients atteignant la RMM au 18e mois). Il faut cependant souligner que sur 553 patients, 221 (40 %) avaient quitté le protocole en 2009 pour divers motifs, 43 (8 %) pour intolérance et 82 (15 %) pour inefficacité ou perte d'efficacité. L'analyse de divers protocoles ou de cohortes de patients suivis en dehors de tout protocole montre en pratique que 30 à 40 % des patients sont déclarés résistants ou intolérants à l'imatinib 400 mg et nécessitent le recours à une modification du traitement.

Tableau 8 :

La LMC avant et après l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).		
Paramètre	Pré-imatinib	Post-imatinib
Cours de la maladie	Fatal	Indolent
Pronostic	Mauvais	Excellent
Taux de survie à 10 ans	10 %	84-90 %
Traitement de première intention	IFN Allogreffe	Imatinib Nilotinib Dasatinib
Traitement de deuxième intention	?	Nouveaux ITK Allogreffe

IX.G.1.d- Les échecs de l'imatinib

Les échecs de l'imatinib peuvent être liés soit à une résistance au traitement, soit à une intolérance.



IX.G.1.e - Résistance à l'imatinib

La résistance à l'imatinib peut être primaire ou secondaire

La résistance primaire est définie par l'absence de réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, de réponse cytogénétique partielle (RCyP) à 6 mois, de réponse cytogénétique complète (RCyC) à 1 an, et de réponse moléculaire majeure (RMM) à 18 mois.

La résistance secondaire correspond à la perte d'une réponse hématologique ou cytogénétique, ou la réascension du taux de BCR-Abl.

Les causes de ces résistances peuvent être multiples

Résistances non liées à la cellule

Le défaut d'observance, longtemps sous-estimé, a récemment été identifié comme un des facteurs principaux de résistance [60].

Le taux sérique résiduel de l'imatinib est influencé par la posologie, mais aussi l'observance du traitement, les capacités d'absorption intestinale, et certaines interactions médicamenteuses. Plusieurs publications ont montré la

corrélation entre le taux résiduel de l'imatinib et la qualité de la réponse cytogénétique et moléculaire. La détermination du taux résiduel de l'imatinib est maintenant disponible dans la plupart des centres d'hématologie prenant en charge les LMC [61].

Résistances liées à la cellule

L'amplification du gène BCR-Abl in vitro a permis d'obtenir des clones cellulaires résistant à l'imatinib [62].

Ce mode de résistance apparaît cependant exceptionnel chez les patients.

Les mutations dans le domaine tyrosine kinase de BCR-Abl sont responsables de la majorité des résistances à l'imatinib. Plus de 100 mutations ont maintenant été décrites, la plupart localisées dans quatre domaines principaux [63] :

- la boucle P (niche de l'ATP),
- le site de liaison aux ITK (acides aminés F311, T315, T317),
- le domaine catalytique,
- la boucle A.

La fréquence des mutations augmente avec le stade évolutif de la LMC atteignant 80% pour les phases blastiques.

Les mutations sont plus fréquentes dans les résistances secondaires que dans les résistances primaires. La mutation T315I pose un problème thérapeutique majeur; elle entraîne, en effet, une résistance non seulement à l'imatinib, mais aussi aux ITK2.

La molécule OCT1 joue un rôle essentiel pour permettre l'entrée de l'imatinib dans la cellule. De nombreuses publications récentes ont montré une corrélation entre la qualité de la réponse à l'imatinib, et l'expression de la molécule OCT1. L'évaluation de l'expression de la molécule OCT1 semble avoir une grande valeur pronostique, mais elle n'est pas disponible actuellement en routine [64].

La résistance peut également être secondaire à l'altération d'autres voies de signalisation et/ou l'acquisition de nouvelles anomalies cytogénétiques au sein de la population clonale Ph+ [65, 66].

IX.G.1.f - Intolérance à l'imatinib

L'imatinib est très rarement responsable d'une toxicité sévère de grade 3 ou 4 justifiant l'arrêt du traitement et la prescription d'un ITK2. Les cytopénies sont transitoires, survenant au cours des premières semaines de traitement.

La persistance d'une anémie peut nécessiter la prescription d'érythropoïétine. La chronicité de certains effets secondaires de grade 1 ou 2 (crampes musculaires, diarrhées, lésions cutanées, rétention hydrique) peut devenir invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement si les traitements symptomatiques sont inefficaces et son remplacement par un ITK2. Les toxicités croisées entre imatinib et ITK2 sont rares.

IX.G.1.g - Réponse au traitement de 1re ligne par l'imatinib

Définition de l'European Leukemia Net (ELN) 2009L'ELN avait en 2006 défini les réponses à l'imatinib en distinguant des réponses optimales, des réponses suboptimales, des échecs, et des situations d'alarme, selon le niveau de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire obtenu à 3, 6, 12 et 18 mois [67].

En 2009, le panel d'experts de l'ELN, tenant compte des multiples publications de recherche clinique et des premiers résultats de l'utilisation des ITK2 en 2e ligne, ont révisé les recommandations de 2006 (tableau 6) [68].

Au 3ème mois, la réponse hématologique doit désormais être complète avec une réponse cytogénétique au moins mineure pour parler de réponse optimale et l'absence de réponse hématologique complète permet d'affirmer l'échec.

Au 6^{ème}, 12^e et 18^e mois, la réponse optimale est définie respectivement par la RCyP, la RCyC et la RMM.

Les recommandations du suivi biologique (tableau I) ont été modifiées. Après obtention de la réponse cytogénétique complète et de la réponse moléculaire majeure à deux reprises, la surveillance moléculaire n'est plus trimestrielle mais semestrielle, le myélogramme et le caryotype ne sont plus nécessaires.

La recherche de mutation de BCR-Abl est indispensable en cas de réponses sub-optimales ou d'échecs, et avant tout changement de traitement.

IX.G.1.h - Traitement des résistances à l'imatinib en 1^{re} ligne

Devant une résistance, le choix thérapeutique est parfois difficile. Il faut tenter d'en préciser le mécanisme : défaut de compliance fréquent, interaction médicamenteuse, mutation de BCR-ABL et entreprendre, si ce n'est pas déjà fait, la recherche d'un donneur pour une allogreffe.

Plusieurs choix sont possibles :

- augmentation de posologie de l'imatinib, remplacement par un ITK2, allogreffe de moelle, association thérapeutique et/ou inclusion dans un protocole
- le choix du traitement devra tenir compte du type de la résistance, du dosage de l'imatinib, des résultats de la recherche de mutation, de la réponse initiale à l'imatinib, du terrain et des risques d'effets secondaires cliniques et biologiques des ITK2.

Devant un échec (selon les critères ELN) et en l'absence de mutation T315I

L'abandon de l'imatinib s'impose et un traitement par un ITK2 est habituellement proposé (une allogreffe ne sera envisagée qu'en cas d'échec des ITK2).

IX.G.2- Les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération :

IX.G.2.a- Nilotinib

L'étude de phase II du Nilotinib a démontré l'efficacité de ce traitement chez 226 patients résistants à l'imatinib et recevant 800 mg de Nilotinib, l'obtention d'une rémission cytogénétique majeure dans 56 % des cas et d'une réponse cytogénétique complète dans 40 % des cas. À 2 ans, la survie globale était de 87 % chez l'ensemble des 321 patients résistants ou intolérants à l'imatinib [69].

Le Nilotinib est actif sur la plupart des mutations de BCR-Abl sauf T315I. Cependant, certaines mutations sont très peu sensibles, en particulier les mutations F359V, E255V, Y253H [70]. Ces mutations contre-indiquent alors le recours au Nilotinib.

Le Nilotinib est bien toléré. Les effets indésirables cliniques de grade 1 ou 2, les plus fréquents, sont les éruptions cutanées, des douleurs osseuses, des céphalées, des nausées, une asthénie et exceptionnellement une pancréatite [71]. La toxicité hématologique est acceptable (30 % de neutropénie et thrombopénie de grades 3 et 4). En revanche, une surveillance biologique rigoureuse s'impose car, outre les cytopénies, on observe assez fréquemment diverses anomalies biologiques de grades 3 et 4 (hyper-bilirubinémie libre 8 %, hyperglycémie 12 %, pouvant nécessiter un traitement hypoglycémiant, hypophosphatémie 16 % et hyperlipasémie 17 % [72]).

IX.G.2.b- Dasatinib

Le Dasatinib, inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-Abl, a un spectre d'action plus large, il inhibe en particulier la kinase SRC. Comme le nilotinib, il est actif contre la plupart des mutants de BCR-Abl sauf T315I.

Plusieurs études de phase II ont démontré son efficacité avec des résultats très proches de ceux du Nilotinib. Avec 100 mg une fois par jour, chez 124 patients,

présentant un échec ou une réponse sub-optimale à l'imatinib, une réponse cytogénétique complète a été obtenue chez 44 % des patients et une réponse moléculaire majeure chez 35 % des patients [73].

Les taux de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 80 et 91 %.

Les réponses étaient pratiquement identiques en l'absence de mutation ou en présence de la plupart des mutations BCR-Abl. En revanche, certaines mutations étaient hautement résistantes au Dasatinib : Q252H, F317L et E355G et associées à des taux de réponse beaucoup plus faibles.

La toxicité hématologique était importante : cytopénies de grades 3 et 4 : 46 %.

La toxicité non hématologique est principalement représentée par des épanchements pleuraux : 24 % avec 4 % d'épanchements pleuraux de grades 3 et 4 chez les patients recevant 100 mg de Dasatinib par jour [74].

Il faut également signaler le risque hémorragique lié à une activité antiagrégante sur les plaquettes.

IX.G.3- Choix de l'ITK2

IX.G.3.a- Devant un échec de l'imatinib, comment choisir entre Nilotinib et Dasatinib



L'existence d'une mutation de BCR-ABL peut guider le choix F317L, Q252H et E355G contre-indiquent le Dasatinib et F359C/V, E255K/V et Y253H contre-indiquent le Nilotinib. Cependant, près de 50 % des patients en échec de l'imatinib n'ont pas de mutation et la plupart des mutations sont aussi sensibles au Nilotinib qu'au Dasatinib.

C'est donc en tenant compte des antécédents du patient, de son examen clinique, des comorbidités constatées et des toxicités connues du Nilotinib et du Dasatinib que sera fait le choix du traitement. Le Nilotinib par exemple sera évité chez les patients diabétiques ou avec antécédents pancréatiques. Le

Dasatinib sera contre-indiqué pour les patients aux antécédents pleuropulmonaires et hémorragiques gastro-intestinaux. Mais le plus souvent, aucun argument rationnel ne permet d'orienter le choix qui dépendra alors des préférences du prescripteur.

La surveillance du traitement par les ITK2 comportera, comme pour l'imatinib, la surveillance trimestrielle du taux de la molécule BCR-Abl ainsi qu'un caryotype tous les 6 mois tant que la réponse cytogénétique complète n'est pas obtenue.

Une surveillance clinique trimestrielle est souhaitable ainsi qu'une surveillance biologique au moins trimestrielle comportant, outre l'hémogramme, un bilan hépatique et, plus particulièrement pour le Nilotinib, un dosage de la glycémie à jeun et de la lipase. Si les perturbations biologiques constatées nécessitent des interruptions thérapeutiques ou des traitements (hypoglycémifiants par exemple), la surveillance biologique pourra être plus fréquente.

IX.G.3.b- Cas particulier de la mutation T315I

Cette mutation a un mauvais pronostic compte-tenu de l'inefficacité de l'imatinib et des ITK2. Elle n'est pas exceptionnelle, elle est présente chez 6 % des patients résistants en phase chronique et plus fréquente dans les formes accélérées ou acutisées (ainsi que chez les patients porteurs d'une LAL PH+). Dans la série rapportée en 2009 par Nicolini [75], la survie moyenne des patients chez qui a été découverte une mutation T315I en phase chronique était en moyenne de 22,4 mois.

La mise en évidence de cette mutation impose l'arrêt du traitement par l'imatinib ou l'ITK2. L'allogreffe de moelle doit être proposée si l'âge le permet et si un donneur est identifié. Pour les patients non greffables, il faut envisager

l'inclusion dans les protocoles thérapeutiques : omacetaxine (homoharringtonine) [76], Ponatinib.

Le Ponatinib est un ITK de 3e génération qui, après une étude de phase I très prometteuse [77], en particulier chez les patients porteurs de la mutation T315I, est actuellement proposé dans une étude de phase II internationale pour les LMC résistantes à 2 ou 3 ITK ou présentant une mutation T315I.

IX.G.3.c- Place de l'allogreffe de moelle

L'allogreffe de moelle est recommandée pour les patients en phase acutisée ou présentant une mutation T315I ainsi que devant les échecs successifs de l'imatinib et d'unITK2.

Afin de pouvoir sans retard proposer une allogreffe si nécessaire, il est très important de faire faire le typage HLA et la recherche d'un donneur dès qu'une réponse non optimale est constatée.

IX.G.3.d- Traitement des patients en réponse sub-optimale à l'imatinib

Pour les patients en réponse sub-optimale à l'imatinib, le choix thérapeutique est plus difficile et reste encore controversé : poursuite du traitement initial imatinib400 mg/j, augmentation de la posologie à 600 ou800 mg/j, ou prescription d'un ITK2. Les réponses sub-optimales à 3 et 6 mois sont indiscutablement péjoratives et justifient certainement l'augmentation de posologie de l'imatinib et pour certains d'emblée le recours aux ITK2.

Une réponse sub-optimale à 12 mois ou surtout à 18 mois (RCC sans RMM) est moins inquiétante et peut permettre d'attendre une réponse moléculaire majeure d'installation parfois tardive.

IX.G.3.e- Peut-on arrêter l'imatinib chez les patients en réponse moléculaire « complète » ?

La plupart des patients porteurs d'une LMC sous traitement par l'imatinib conservent une maladie résiduelle, suivie régulièrement tous les 3 à 6 mois par la détermination du taux de BCR-Abl/Abl.

Certains patients obtiennent une réponse moléculaire dite « complète » (RMC), ce qui signifiait initialement l'absence de transcrite détectable par RQ-PCR.

La définition de la RMC est actuellement controversée ; elle varie selon les publications, selon les laboratoires et selon la sensibilité des méthodes utilisées. Ainsi on parle actuellement de RMC4 devant une réduction de 4 log (BCR/Abl-Abl < 0,01%) et RMC 4,5 une réduction de 4,5 log (BCR/Abl-Abl < 0,0032%) et RMC 5 une réduction de 5 log (BCR/Abl-Abl < 0,001%)

Les premières tentatives d'arrêt de l'imatinib chez les patients en très bonne réponse moléculaire, à l'occasion d'une grossesse ou d'une intolérance majeure (avant l'accès aux ITK2), ont été suivies d'une rapide réascension des taux de BCR-Abl laissant supposer que ce traitement ne pourrait jamais être arrêté. Mahon avec le Groupe français FI-LMC a publié en octobre 2010 [78] les résultats du protocole STIM (Stop IMatinib) qui, après une étude pilote très encourageante [79], a proposé à 100 patients en RMC5 et maladie résiduelle non détectable depuis au moins 2 ans, l'arrêt de l'imatinib (recrutement de juillet 2007 à décembre 2009). L'analyse des 69 patients suivis depuis plus de 12 mois (13 à 30 mois) Met en évidence une probabilité de rémission moléculaire complète persistante de 41 %. Les rechutes moléculaires surviennent principalement au cours des 6 premiers mois après l'arrêt de l'imatinib. Tous les patients ayant rechuté ont répondu à la reprise du traitement.

Ces interruptions thérapeutiques, parfois refusées par des patients très anxieux, ne doivent être proposées que dans le cadre d'études protocolaires avec surveillance moléculaire mensuelle pendant la première année. La confirmation de la rechute avec croissance du taux de BCR-Abl sur 2 examens successifs impose la reprise du traitement. Certaines rechutes sont transitoires, ou se manifestent par un taux de BCR-Abl faible et stable, invitant alors à poursuivre l'abstention avec surveillance.

Actuellement, après un traitement prolongé par l'imatinib, les taux de rémission moléculaire complète rapportés sont très variables d'une étude à l'autre (1/3 à 2/3 des patients).

Les premiers résultats des protocoles de phase III desITK2 ont montré une forte augmentation du taux de RMC dès la première ou la deuxième année ; il en est de même avec le bras imatinib-interféron pégylé du protocole SPIRIT ; on peut de plus espérer des résultats encore supérieurs avec l'association ITK2 + interféron pégylé. Ces réponses moléculaires complètes plus rapides et plus fréquentes devraient permettre non seulement de réduire le risque de résistance par mutation, mais aussi d'augmenter notablement le nombre de patients candidats pour une tentative d'interruption de traitement.

X- Conclusion

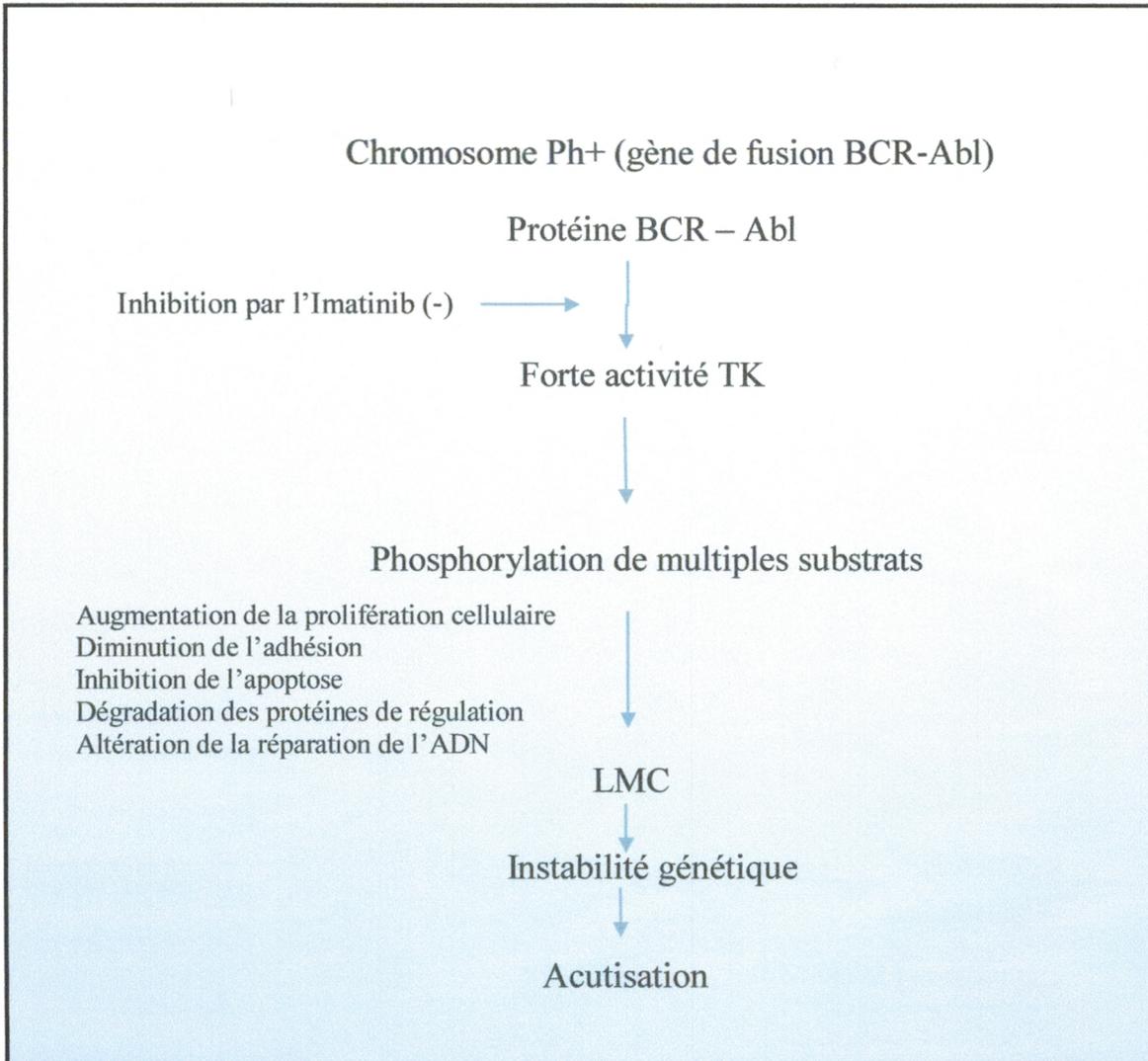
La LMC est une hémopathie maligne dont la leucémogénèse a été particulièrement bien étudiée, permettant des avancées thérapeutiques majeures. En près de 40 ans, ces diverses améliorations ont permis d'obtenir des rémissions cliniques, puis biologiques, puis cytogénétiques et maintenant moléculaires. L'imatinib mésylate a transformé la prise en charge des patients par son efficacité et par sa facilité d'utilisation.

Sa place vis-à-vis de l'allogreffe est à la base de nombreuses discussions. Cependant, bien que sa prescription et sa délivrance soient faciles, que son efficacité soit importante et que ses effets secondaires soient limités, le suivi nécessite une prise en charge hématologique dans un service spécialisé, car il importe d'obtenir le plus rapidement possible une réponse moléculaire, en adaptant les doses si nécessaire, ou de détecter au plus vite les cas de résistance. Cette surveillance est la condition d'une prise en charge optimale afin d'améliorer la survie à long terme. Enfin, d'autres inhibiteurs de tyrosines kinases plus puissants, ciblant aussi BCR-Abl, ont été développés et sont en cours d'évaluation. L'avenir du traitement de la LMC comportera probablement des associations, comme c'est la règle dans d'autres domaines tels que la virologie. De nombreuses questions demeurent sans réponse, en particulier celle qui concerne la durée du traitement. En d'autres termes, on ne sait pas actuellement si ces inhibiteurs peuvent éliminer complètement les cellules souches leucémiques, ce qui nous renvoie à la question relative au déclenchement de la maladie, c'est-à-dire aux événements survenant avant l'apparition du réarrangement *BCR-Abl*.

L'enjeu en 2013 est maintenant l'arrêt du traitement en rémission moléculaire complète et l'éradication des cellules résiduelles, en particulier des cellules souches leucémiques.

**Evaluation de la prise en charge thérapeutique des
patients atteints de leucémie myéloïde chronique en
phase chronique au niveau du service d'hématologie
clinique du CHU Tlemcen**

Etude sur 22 cas



I- Objectifs :

II.A- Objectif principale :

Evaluation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique au niveau du service d'hématologie clinique du CHU-Tlemcen-

II.B- Objectifs secondaires :

- Déterminer la répartition des patients atteints de leucémie myéloïde chronique selon la région, l'âge, les professions et le sexe.
- Définir l'incidence annuelle de la LMC.
- Préciser chez les patients atteints de LMC, les paramètres cliniques et biologiques lors du diagnostic.
- Mettre en évidence l'importance de l'identification du transcrite BCR-Abl pour poser le diagnostic.
- Evaluer le taux de RHC et RMM sous Imatinib et ITK de 2^{ème} génération.
- Justifier les recours thérapeutique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.
- Rechercher l'importance de la toxicité (hématologique, hépatique, rénal..) de l'Imatinib et des ITK de 2^{ème} génération.

II- Patients et méthodes :

III.A- Cadre d'étude :

Nous présentons une étude prospective et descriptive des patients ayant une LMC, diagnostiqués et pris en charge au service d'hématologie clinique de Tlemcen sur une période de 7 ans (de 2006 à 2013).

Tous les patients ont reçu l'imatinib comme traitement de première intention à la dose de 400 mg avec augmentation des doses à 600mg pour les non-répondeurs à la dose initiale. Les ITK de deuxième génération (Nilotinib et Dasatinib) ont été prescrits dans les cas résistants ou intolérants au Glivec. La réponse au traitement a été évaluée selon les critères de l'ELN 2009.

III.B- Choix du thème :

Dès l'introduction de l'imatinib au service d'hématologie, la maladie qu'est la LMC a connu un bouleversement en terme de pronostique, il fallait à un certain moment se poser les questions :

- Sommes-nous dans les mêmes normes de prise en charge que les références internationales ?
- Quel est l'importance de la toxicité de l'imatinib, et qui oblige à la limitation de son utilisation ?
- Les bonnes pratiques d'utilisation de l'imatinib sont-elles respectées ?
- Le passage aux ITKs de deuxième génération est-il justifié ?

III.C- Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude tous les patient adulte diagnostiqués pour une LMC au niveau du service d'hématologie du CHU Tlemcen depuis 2006 jusqu'à Mars 2013.

III.D- Critères d'exclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude

- 1- les malades étant en phase blastique ou accélérée.
- 2- Les malades n'ayant pas reçus de l'imatinib comme traitement de première intention.

III.E- Critères de confusion :

- 1- Les patients perdus de vue puis réapparus lors de complications.
- 2- Les patient ayant subi un remplacement de l'imatinib par l'hydrea pour une raison ou une autre (ex : rupture de l'imatinib).
- 3- Les patients ayant switché entre la prise d'ITK de première génération et de deuxième génération.

III.F- Etapes de l'étude :

Après l'établissement d'un plan d'étude, les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête à partir des dossiers médicaux, ainsi que des séances de consultation de chaque malade ; la saisie et l'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSSV.20 ; les graphes ont été ensuite construits après transfert des données sur Microsoft office Excel 2013 ; on a pu ainsi analyser et discuter nos résultats.

La fiche d'enquête comportait :**Renseignements administratifs :**

Numéros du dossier, nom et prénom, sexe, âge, profession, adresse, motif de consultation, date d'admission au service...

Renseignement clinique et biologique prétraitement :

Splénomégalie (stade).

Hémogramme, FSP.

Transcrit BCR-Abl.

Score pronostique.

Thérapeutique :

- Traitement de première intention :

Date de début du traitement, dose

- Suivie thérapeutique :

Date de control, hémogramme, transcrit BCR-Abl, toxicité (hépatique, rénal, digestive).

- Traitement de deuxième intention :

Type du traitement, date du début du traitement, dose.

- Suivie du traitement de deuxième intention :

Date de control, hémogramme, transcrit BCR-Abl, toxicité (hépatique, rénal, digestif, cardiaque)

Collecte d'information : fiche technique.

→ Diffusion : services Hématologie.

Source d'information : dossiers médicaux, fiches de consultation.

Circonstances de découverte

- Pesanteur ou douleur de l'hypochondre gauche
- Signes généraux (asthénie, syndrome infectieux)
- Fortuite
- Complications

Diagnostic :

- **Examen clinique**
 - Splénomégalie
- **Examen biologique** :
 - FNS/FSP
 - RQ-PCR

Classification pronostique : score de SOKAL

Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente : un groupe à faible risque avec un indice inférieur à 0,8 et une survie médiane de 60 mois, un groupe à risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 et une survie médiane de 44 mois et enfin, un groupe à haut risque avec un indice supérieur à 1,2 et une médiane de survie de 32 mois.

Tableau 1: Score Pronostique (SOKAL Score)

Faible	< 0.8
Intermédiaire	0.8 à 1.2
Elevé	> 1.2

*Indice = $\exp \{0,0116 (\hat{\text{age}} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,1)\}$

Âge : âge en années

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9/l$

Blastes : pourcentage de blastes circulants

III.G- Traitement :

- Traitement symptomatique

Au diagnostic, l'HYDREA (50 mg/kg si GB > 50 000/mm³; 20 mg/kg si GB entre 10 et 50 000/mm³) garde sa place en cas d'hyperleucocytose symptomatique et/ou de thrombocytose > 1 000 000/mm³, pour avoir une chute plus rapide de la leucocytose, avant de débiter un traitement spécifique.

Hypouricémiants systématiquement associés + hyperhydratation alcaline.

Diurétique (lors de complication), Antibiothérapie (si infection)

- Traitement spécifique de 1ère intention

Le traitement de référence reste l'imatinib, à la dose de 400 mg/jour (phase chronique), était prescrit chez tous les patients, avec possible augmentation de la dose à 600mg si réponse insuffisante.

Le traitement peut être débuté d'emblée, en l'absence d'hyperleucocytose symptomatique et/ou de thrombocytose importante

- Traitement de deuxième intention (ITK2) :

Instauré dans les formes résistantes ou en cas d'intolérance à l'imatinib. Ils ont obtenus leur AMM en 1ère intention compte-tenu de leur efficacité supérieure à l'imatinib en terme de RCyC et de RmolM. [81]

- **Dasatinib** à la dose de 100 mg/j en 1 seule prise, efficace sur les mutations de la région de la boucle P mais non sur les mutations touchant l'a.a. 315. [82]

- **Nilotinib** à la dose de 400 mg deux fois par jour (utilisé à la dose de 300 mgx2/j.

III.H- surveillance du traitement

- Surveillance du traitement par l'Imatinib

Clinique : mensuelle.

Biologie: (FNS): Hebdomadaire les 1er mois puis de manière mensuelle.

RQ – PCR:

Les réponses au traitement sont définies par:

Réponse hématologique complète (RHC).

Disparition de la SPM.

GB < 10.10³ /mm³ et myélémie absente. Plq < 450. 10³ /mm³

Réponse moléculaire (RM) : RQ – PCR.

RM majeure (RMM): diminution d'au moins 3 log du transcrit. RM complète (RMC): transcrit indétectable.

Echecs: pas de RHC à 3 mois; pas de RCC à 12 mois; pas de RMM à 18 mois. [83]

A tout moment perte de la RHC ; RCC; RMM; ACA.

Tableau 2: Critères de réponses au traitement: modalités de surveillance.

Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse moléculaire (RM)
Plaquettes < 500×10 ⁹ L	Ratio BCR-Abl / gène contrôle
Leucocytes < 10×10 ⁹ L	Réponse majeure ≤ 0.10% (RMM)
Pas de myélémie	Réponse moléculaire « complète »
Basophiles < 5%	RMC4 < 0.01%
Pas de splénomégalie	RMC4.5 < 0.0032%
	RMC5 < 0.001%
Suivi Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC Puis tous les mois	Suivi Tous les 3 mois si possible jusqu'à RMM Puis tous les 6 mois
Recherche de mutation : en cas d'échec, de réponses sub-optimale, d'augmentation significative du transcrit et avant tout changement de traitement.	

- Traitement de 2^{ème} intention

Dasatinib ou Nilotinib en cas d'échec de l'imatinib (la dose est instaurée selon le cas).

III- Résultats :

IV.A- Epidémiologique

Nous avons entre 2006 et 2013 : recensé 24 patients, dont 2 ont été exclus car ils étaient en phase accéléré. Au total 22 patient inclus présentant une LMC en phase chronique, avec un âge médian de 46 ans (26 à 62 ans), et un pic de fréquence entre 25 et 34 ans (38%), 8% pour ceux entre 35-44 ans, 25% de 45 à 54 ans et 29% pour les plus de 55 ans.

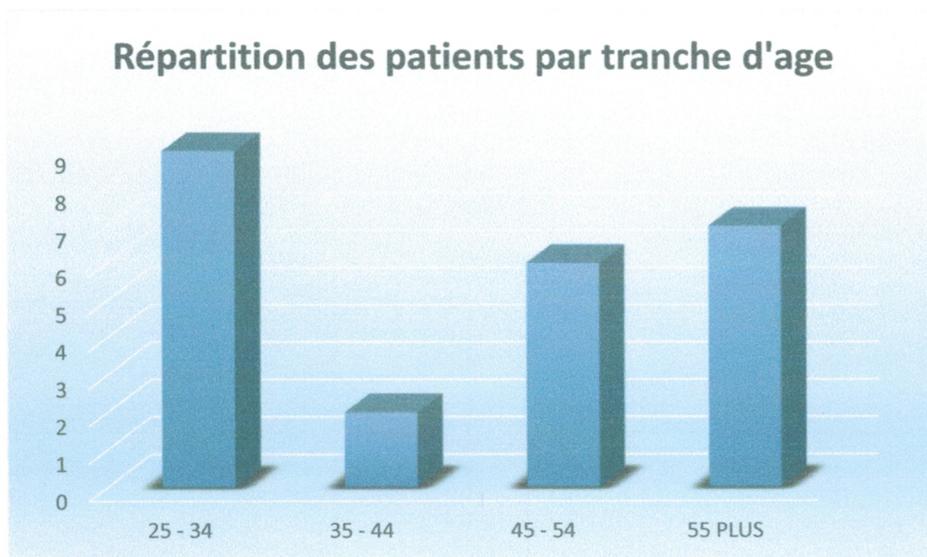


Figure1: Répartition de la leucémie myéloïde chronique par tranche d'âge.

Les patients sont ceux demeurant à Tlemcen et environs, Nous avons bien constaté que les patients les plus touchés par la LMC viennent de Tlemcen (33%) et de Remchi (21%).

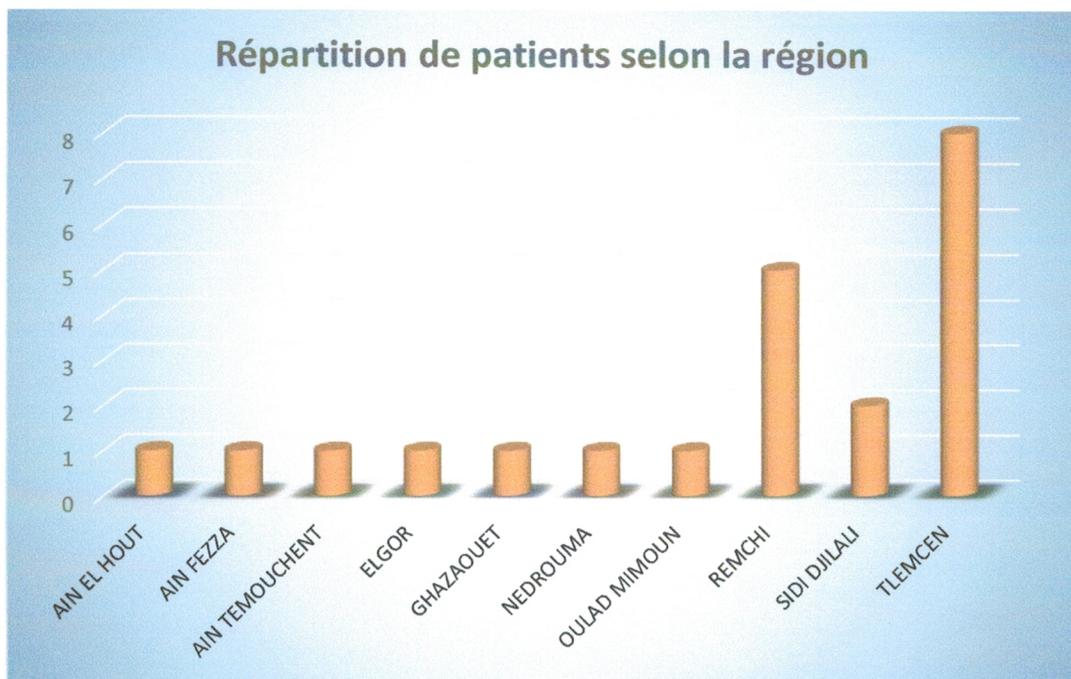


Figure2: Répartition des patients atteints de leucémie myéloïde chronique selon la région.

Les patients les plus touchés sont ceux ayant un contact direct ou indirect avec des produits chimiques, leur pourcentage est de 29% représenté par les professions suivantes : Eboueur (contacte directe avec les déchets), Fellah (les pesticide, insecticides...), Ferrailleur, Maçon, commerçant.

Les professions n'ayant pas de risque représentent 17% : économiste, professeur...

Alors que les patients n'ayant pas de profession sont de 54%.

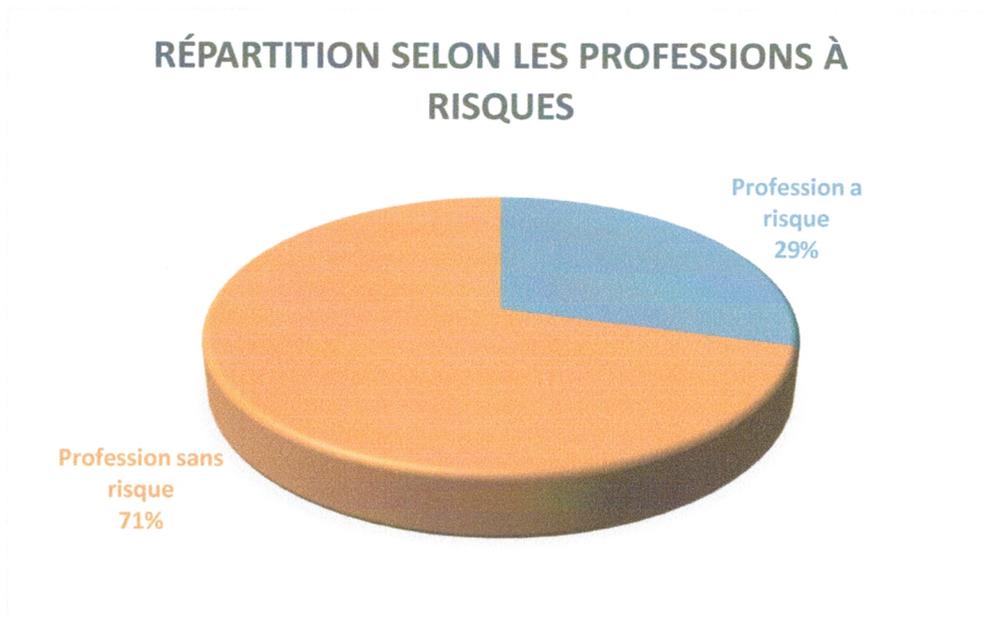


Figure3 : Répartition des patients atteints de leucémie myéloïde chronique selon que leurs professions soit à risque ou non.

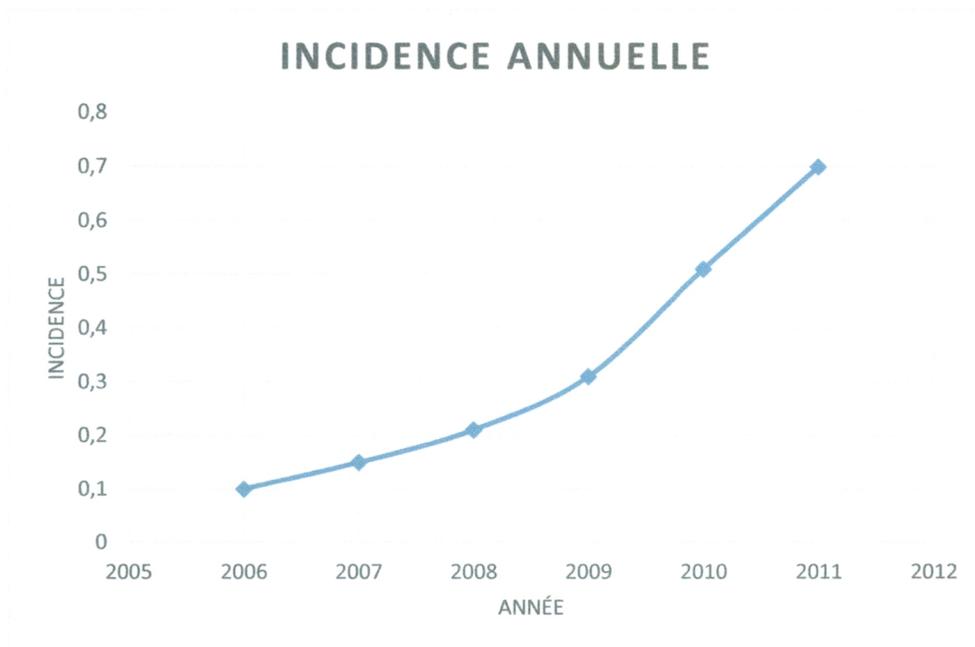


Figure 4 : L'incidence annuelle de la leucémie myéloïde chronique depuis 2006 jusqu'à 2011.

L'incidence moyenne est de 0.33/ habitant/an.

Parmi 22 patients on recense 10 Hommes et 12 Femmes.

Avec un Sex-ratio de 0,85.



Figure5 : Incidence de la leucémie myéloïde chronique selon le Sexe.

IV.B- Clinique

Le tableau clinique était caractérisé par la présence d'une splénomégalie dans 92 % des cas : 9% au stade I, 23% au stade II, 23% au stade III et 45% au stade IV.

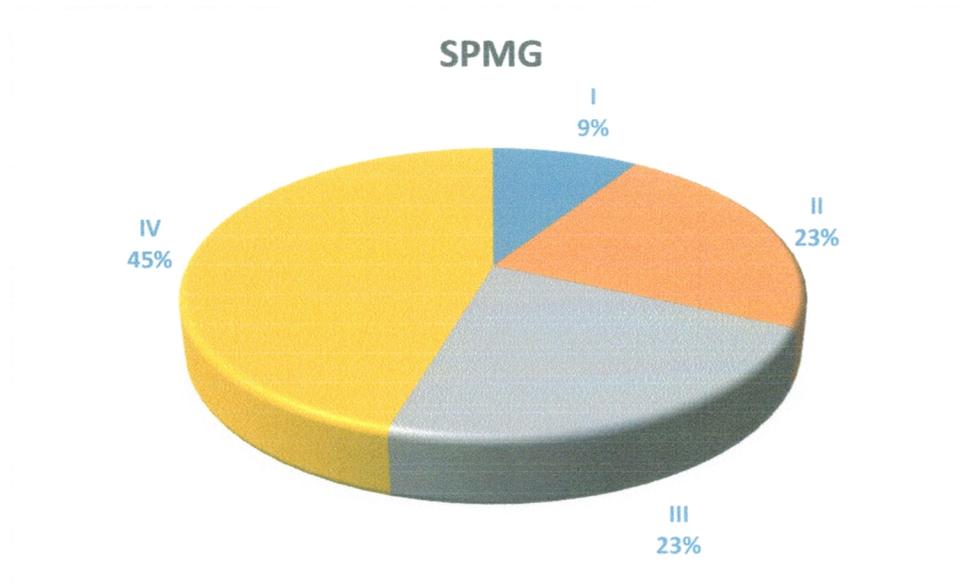


Figure 6 : Stade de la splénomégalie lors du diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

Les signes généraux étaient constatés lors de l'examen clinique chez 8% des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, représenté par des signes généraux (fièvre, sueurs, frissons, amaigrissement...)

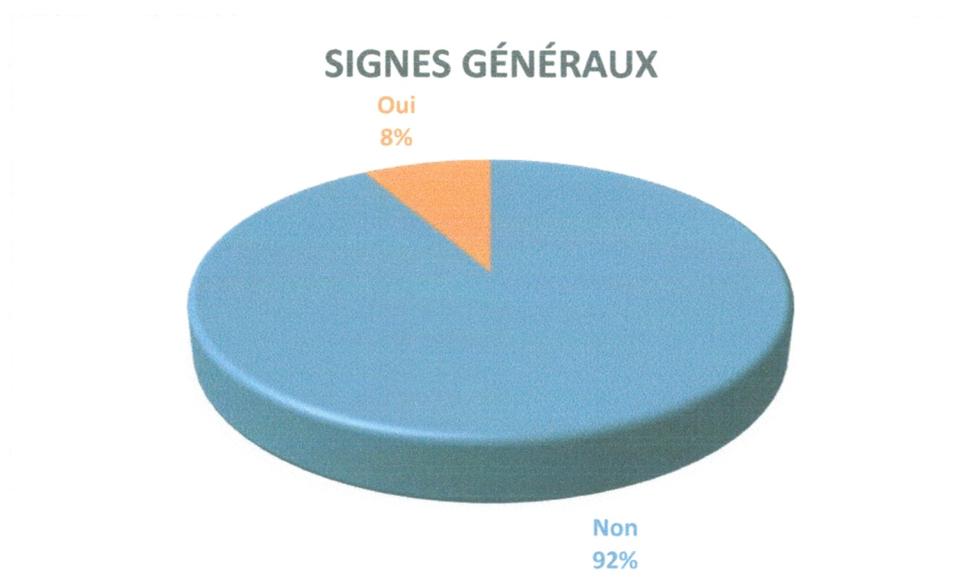


Figure 7 : Pourcentage des signes généraux lors du diagnostic chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

IV.C- Biologie

- Examens biologiques : FNS/FSP

Dans notre étude, l'hémogramme a révélé une leucocytose moyenne de $178.800/\text{mm}^3$ (extrêmes: $19.110-448.000/\text{mm}^3$) avec des chiffres $> 100.000/\text{mm}^3$ dans 67 % des cas. La myélémie moyenne était de 43.85 %. L'anémie a été rencontrée dans 50 % des cas. La thrombocytose et la thrombopénie modérée étaient notées respectivement chez 32 % et 9 % des malades.

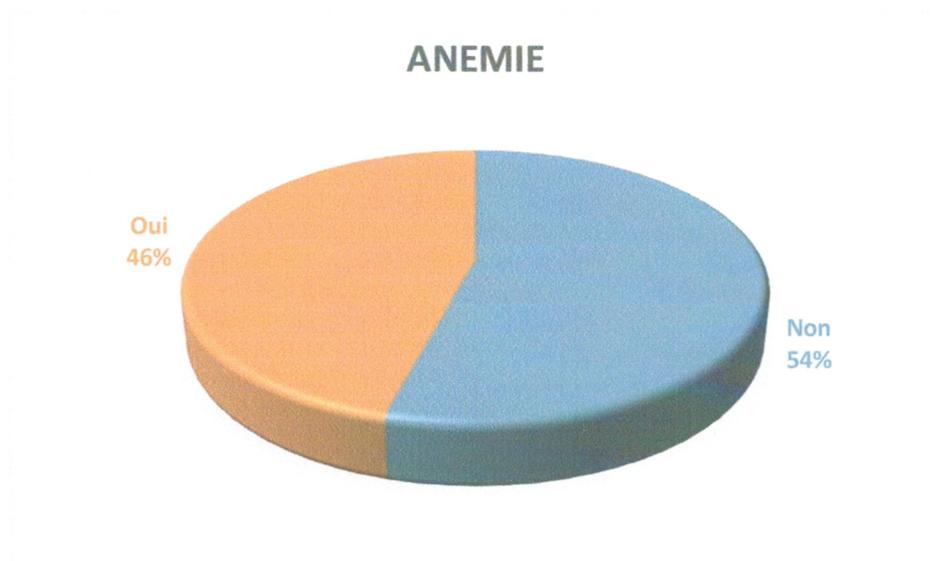


Figure8 : Pourcentage du syndrome anémique lors du diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

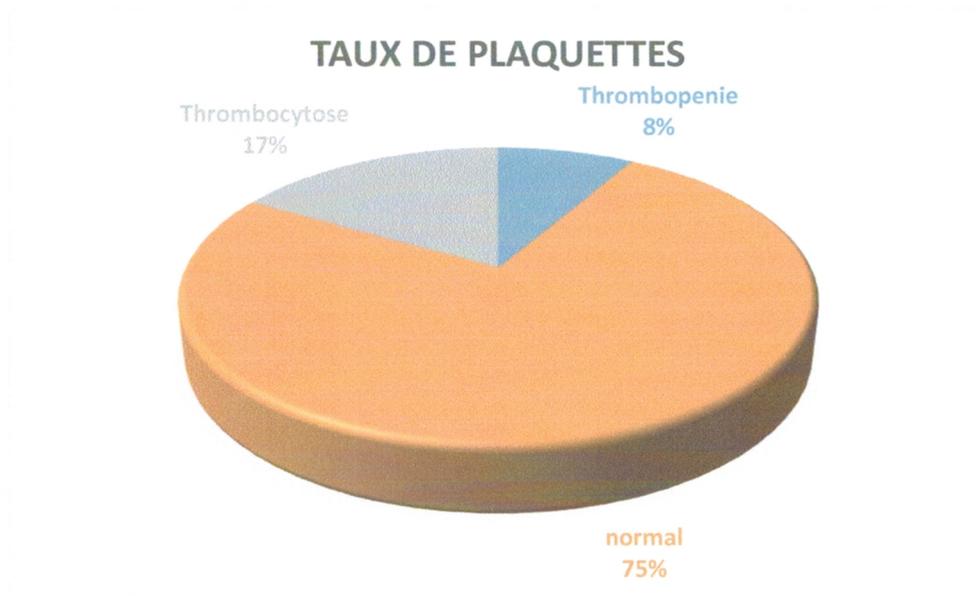


Figure9 : Pourcentage de la thrombopénie et la thrombocytose lors du diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

Le frottis de sang périphérique a révélé la présence de blaste dans 44% des cas chez les patients lors du diagnostic.

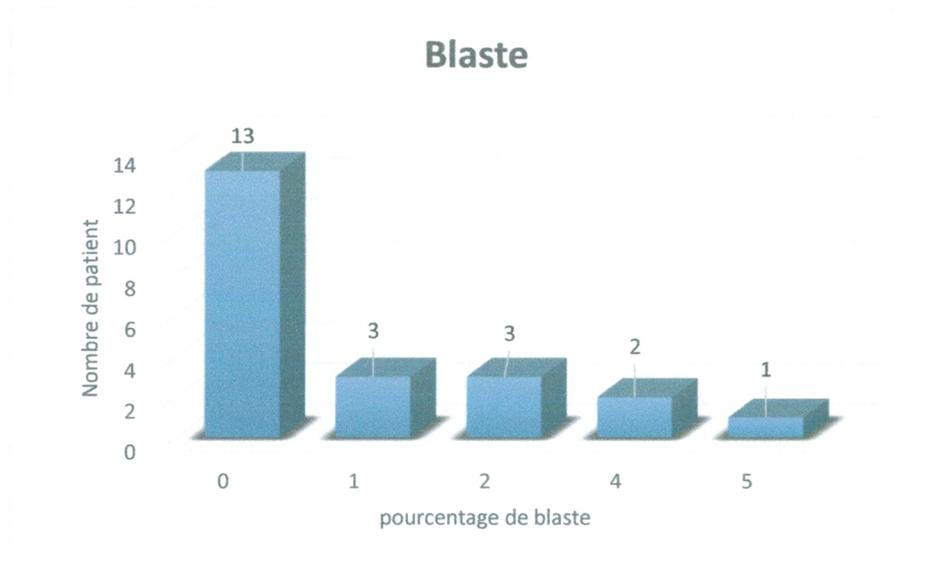


Figure 10 : Taux de blaste dans le FSP chez les patients avec LMC lors du diagnostic.

La moyenne du score de Sokal dans notre série était comprise entre 0,52 et 0,97. Les risques faibles, intermédiaires et élevés ont concerné respectivement 86 %, 14 % et 0 % des patients.

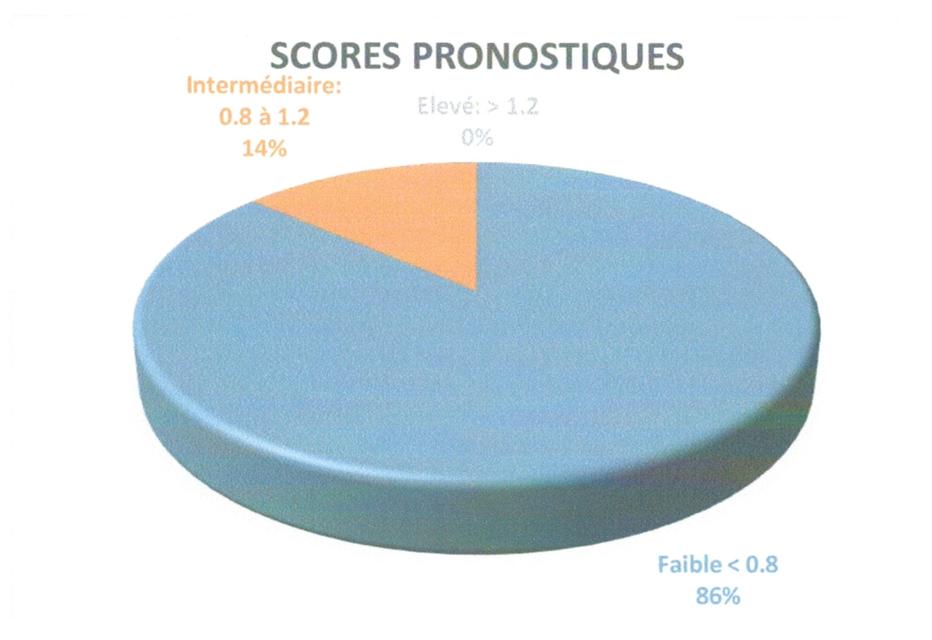


Figure11 : Score pronostique (Score de Sokal) chez les patients avec leucémie myéloïde chronique lors du diagnostic.

Tableau 3 : Les résultats clinique, biologique et le Score pronostique (Score de Sokal) :

Clinique				
Age Médian : 46 (26 – 62) ans				
Sexe Ratio : 0,85% (H : 11, F :13)				
Splénomégalie	22 pts : 92 %			
	Stade I : 9,1% (2 pts)	StadeII : 22,7% (5 pts)	Stade III : 22,7% (5 pts)	Stade IV : 45,5% (10 pts)
Biologie				
Leucocyte /mm³	178800 (19110 – 448000)			
Polynucléaires neutrophiles /mm³	95116 (12033 – 330000)			
Hémoglobine g/dl	11,21 (8 – 14)			
Lymphocyte /mm³	21633 (0 – 229500)			
Plaquette / mm³	343575 (24400- 954000)			
Myélemie %	44 (10 – 88)			
Blastes%	44			
Score de Sokal				
Faible risque	19 pts			
Risque intermédiaire	3pts			
Risque élevé	0 pts			
BCR/Abl %	57 (11 - 110)			

Tous les patients ont fait le test de RQ-PCR pour confirmer le diagnostic, la moyenne du pourcentage BCR /Abl est de 57%.

IV.D- Traitement

L'imatinib a été prescrit à la dose de 400 mg/j en 1^{ère} intention chez les 22 patients, tous en phase chronique. Sans aucun délai entre le diagnostic et l'administration de l'imatinib.

L'hydroxyurea a été administré chez 19 patients avant la confirmation du diagnostic pour palier à l'hyperleucocytose.

Tableau4 : La rémission hématologique complète et la rémission moléculaire majeure après traitement par l'imatinib.

Imatinib	RHC	RMM
3 mois	21/22= 95,50%	
6 mois		
12 mois		1pts
18 mois		4pts
> 18 mois		7pts

Six patients n'ont pas été pris en considération pour la détermination du taux de rémission moléculaire majeure car ils n'ont pas fait de control du BCR/Abl (16 patients sont inclus); pour la rémission hématologique complète, un seul patient n'a pas atteint une rémission hématologique complète.

Une rémission hématologique complète (RHC) a été obtenue après 3 mois chez 21 patients (95,50%). L'évaluation de la réponse moléculaire en moyenne de 17 mois montre 5 patients en réponse moléculaire majeur, et 7 en moyenne de 27mois ; par rapport à 16 patients qui ont pu faire la RT- PCR. Une résistance à l'imatinib a été observée chez 9 patients (41%).

Pour un suivi médian de 30 mois, un échappement thérapeutique à l'imatinib a été noté chez 2 patients : 1 rechute hématologique avec un délai de 6 mois, 1rechute hématologique avec un délai de 12 mois.

- La RHC sous imatinib : 21 pts (95,50%) ; délai moyen : 3mois.
- La réponse moléculaire : RQ-PCR: 7 pts/16 (44%)
- Rechutes hématologiques (échecs): 2 pts (9.1%)

Tableau 5 : la rémission hématologique et moléculaire selon le score pronostique

	Risque faible 19 pts	Risque intermédiaire 3pts
RHC	19 (100%)	2 (66%)
RMM	6 (32%)	1 (33%)

IV.E- Evolution du traitement

- Une augmentation des doses d'Imatinib à 600mg a été réalisée chez 2 pts (9.1%):

- ✓ Rechutes hématologiques : 2 pts (9.1%)
- ✓ Absences de RMM à 18 mois: 11 pts (68.75%)

- 12 mois : 1pt
- 18 mois: 4 pts
- 30 mois : 2 pts

- Toxicité

Tableau 6 : Toxicité de l'imatinib.

Toxicité de l'Imatinib 22pts				
Hématologique			Hépatique	Rétention hydrique
Anémie	Neutropénie	Thrombopénie		
11	4	9	0	2

On a observé une toxicité causé par l'imatinib, la toxicité hématologique étant la plus importante avec une Anémie chez 11 patients (50%), Neutropénie chez 4 patients et une thrombopénie chez 9 patients, aucune toxicité hépatique n'a été observé, par contre deux cas de rétention hydrique ont été signalés.

- **Traitement de 2^{ème} intention :**

A la suite d'une non reponse ou d'une intolerance à l'imatinib, 9 patients ont passés aux traitement de 2^{ème} intention, parmi eux 3 pts ont reçus du Nilotinib et 6 du Dasatinib.

TRAITEMENT DE 2^{ÉME} INTENTION

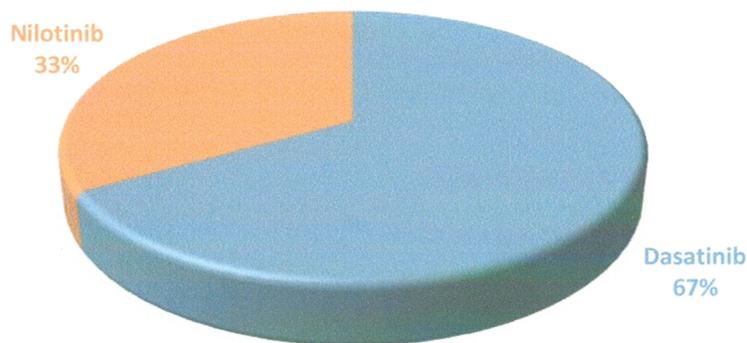


Figure 12 : traitement de deuxième intention.

Dasatinib :

Tableau 7 : Rémission hématologique et moléculaire obtenu suite au traitement par le Dasatinib.

Dasatinib	RHC	RMM
3 mois	(6/6) 100%	/

La rémission hématologique pour le Dasatinib a été obtenue chez tous les patients, la rémission moléculaire n'a pas pu être évaluée car elle n'a pas été exploitée pour tous les patients, un seul patient a apporté cette analyse, cependant il n'a pas eu de RMM (BCR/Abl de 30%).

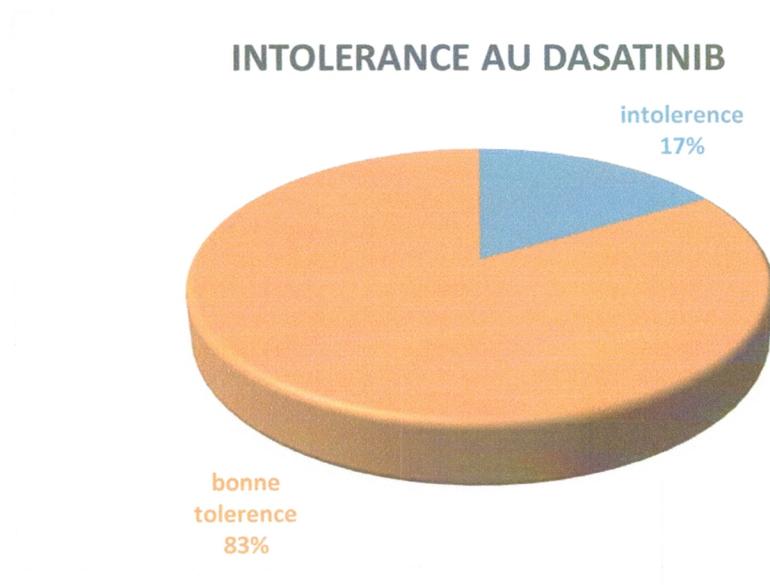


Figure 13: Pourcentage de l'intolérance au Dasatinib.

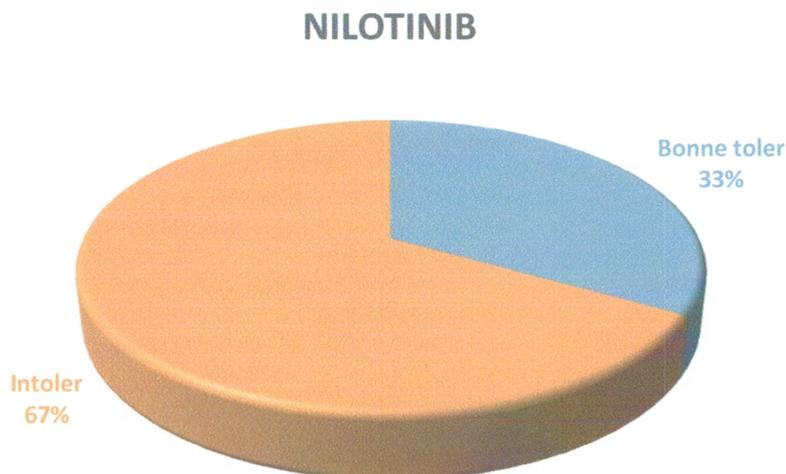
Tableau 8 : Toxicité du Dasatinib.

Toxicité du Dasatinib 6 pts					
Anémie	Neutropénie	Thrombopénie	Hépatique	Rétention hydrique	Cardiaque
1	0	2	1	0	0

Toxicité du Dasatinib : un cas d'anémie (17%), deux de thrombopénie (34%) ; pour la toxicité hépatique un seul cas était rapporté (17%).

Nilotinib :

Parmi les trois patients qui ont passés de l'imatinib au Nilotinib, deux d'entre eux ont présentés une intolérance à ce dernier ; se manifestant par des œdèmes et des insomnies.

**Figure14 : Pourcentage d'intolérance au Nilotinib.**

Tous les patients sous Nilotinib ont fait une rémission hématologique complète, par contre pour la RMM l'exploitation a été réalisée que chez une seule patiente avec un taux de BCR/Abl égal à 0.006%.

Tableau 9 : La Rémission hématologique complète suite au traitement par Nilotinib.

Nilotinib	RHC
3 mois	(3/3) 100%

Pour le Nilotinib, pas de toxicité hématologique ni hépatique, par contre on a observé un cas de rétention hydrique.

Tableau 10 : Toxicité du Nilotinib.

Toxicité au Nilotinib 3pts				
Anémie	Neutropénie	Thrombopénie	Hépatique	Rétention hydrique
0	0	0	0	1

Tableau 11 : Patients ayant switché entre les 3 traitements Imatinib, Dasatinib et Nilotinib.

Patient passé du Nilotinib au Dasatinib	1
Patient passé du Nilotinib a l'Imatinib	1
Patient passé du Dasatinib au Nilotinib	1

V- Discussions :

L'étude, débutée en 2012-2013, avait pour objet d'évaluer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique au niveau du service d'hématologie clinique depuis le début d'utilisation des ITK, C'est-à-dire depuis 2006 jusqu'au 2013.

Cette étude a permis de suivre 22 patients en phase chronique de la LMC ayant tous reçu de l'Imatinib comme traitement de première intention à la dose de 400mg. Les ITKs de deuxième génération (Nilotinib et Dasatinib) ont été prescrit dans les cas résistants ou intolérants à l'Imatinib. La réponse au traitement a été évaluée selon les critères de l'ELN 2009.

V.A- Epidémiologie :

L'analyse des résultats de notre étude, nous a permis de tirer plusieurs constatations :

Selon le pic d'âge, on note une plus grande fréquence entre 25 et 34ans, l'âge médian et beaucoup plus jeune (46ans), que celui rapporte dans la littérature (50ans dans l'Ouest) [84]; ceci s'explique probablement par le caractère jeune de la population Algérienne ; comme c'est le cas également pour certains pays comme l'Inde avec un âge médian au moment du diagnostic considérablement plus faible, environ 36 ans .[84]

Les données géographiques sont concordantes par rapport au recensement de la population, la répartition de la LMC et l'effectif de la population évoluent dans le même sens avec une prédominance au niveau de la Wilaya Tlemcen, suivi de Remchi en deuxième position.

Cependant il faut noter que les patients d'Ain-Temouchent sont pris en charge soit au niveau du service d'hématologie de Tlemcen, ou d'Oran. Pour les patients de Maghnia ; c'est le service d'hématologie de l'EPH Chaabane Hamdoune qui en prend charge.

La distribution selon le sexe révèle une discrète prédominance féminine (sexe ratio : 0.85), ce qui est légèrement différent de la littérature (1,01) [85] ; cette différence peut s'expliquer par le nombre limité des cas, qui ne permet pas de bien apprécier ce paramètre.

Pour la fréquence de la maladie selon la profession, nous avons constaté que les patients ayant un contact direct ou indirect avec des produits chimiques, c'est-à-dire exerçant une profession à risque sont de 29% représenté par les professions suivantes : Eboueur (contacte directe avec les déchets), Fellah (les pesticide, insecticides...), Ferrailleur, Maçon, commerçant. Alors que pour les professions n'ayant pas de risque, le pourcentage est de 17% : économistes, professeurs ; et 54% pour les patients n'ayant pas de professions.

L'analyse des moyens diagnostiques utilisés comparés avec les résultats des enquêtes antérieures, montre une amélioration dans la prise en charge, avec l'utilisation du RQ-PCR, qui permet de confirmer le diagnostic et de faire le suivi des patients au cours du traitement et cela grâce au développement de cette technique à titre privé à Oran, chez 100% des patients, le diagnostic a été posé par la mise en évidence du transcrit BCR-Abl.

Pour ce qui est de l'incidence annuelle, la répartition des nouveau cas de LMC par année sur la période allant de 2006 à 2011, est de 1 cas en 2006 et 2007, 2 cas en 2008, 3 cas en 2009, 5 cas en 2010 et 7 cas en 2011. Nous avons en moyenne 3 nouveau cas de LMC par ans. Le taux d'incidence annuelle est en progression puisqu'il passe de 0.1 en 2006 à 0.7 en 2011, contrairement à la littérature qui montre que l'incidence de la LMC qui est d'environ 1,0 à 2,0 par

100 000 habitants/an est remarquablement constante dans le monde entier [11], ce qui s'explique probablement par une meilleure répartition de la couverture médical mais également par l'augmentation de la densité de la population.

V.B- clinique

La moitié des patients (45 % des cas) atteints de LMC ont été diagnostiqués en phase chronique après une formule sanguine de routine et le reste suite à des signes généraux (lié à l'hypermétabolisme, à l'anémie, au dysfonctionnement plaquettaire et une splénomégalie).

Il était important de définir les premières descriptions des caractéristiques cliniques, en particulier ceux qui semblent influencer la survie ; 166 patients étudiés sur une période de 10 ans par Minot et ses collègues en 1926, ainsi que 19 Différentes études ultérieures[86], tous ont rapporté la présence de fatigue chez environ 60% des patients symptomatiques, suivie par la perte de poids à 30%, de la fièvre et des sueurs à 25%, des saignements dans 20%, et des douleurs osseuses à <10%.

La série allemande a rapporté une splénomégalie dans environ la moitié de tous les patients symptomatiques, tandis que la série Hammersmith dans seulement 2,2% des patients.

V.C- Biologie :

Beaucoup de patients ont une leucocytose, ça peut même être dans certains cas, la seule anomalie de la numération sanguine au moment du diagnostic, cette leucocytose est la conséquence directe de l'hyperplasie granulocytaire, cela est presque universel. Dans notre étude, l'hémogramme a révélé une leucocytose moyenne de $178.800/\text{mm}^3$ (extrêmes: $19.110-448.000/\text{mm}^3$) avec des chiffres $> 100.000/\text{mm}^3$ dans 67 % des cas. La série de Hammersmith a rapporté différents paramètres, le nombre de leucocytes totaux était $> 100 \times 10^9 / \text{l}$ dans plus de 70% et $> 350 \times 10^9 / \text{l}$ dans 19% de tous les patients. Certains patients décrits dans la littérature peuvent présenter une éosinophilie, en ce qui concerne notre étude, aucun cas n'a été signalé.

La thrombocytose et la thrombopénie modérée étaient notées respectivement chez 32 % et 9 % des malades, comparé à 50% et un peu plus de 10% dans la littérature.

L'anémie est généralement normochrome normocytaire, rencontrée dans 46% des cas, ce qui est comparable avec la littérature qui décrit une anémie dans 50% des cas.

Le pourcentage de cellules blastiques augmente en parallèle avec le nombre de leucocytes, sans indiquer la progression de la maladie. Il a atteint les 44% dans notre étude contre 10% pour la littérature. La myélémie est constituée surtout de myélocytes, de métamyélocytes, de quelques promyélocytes et très rarement de quelques myéloblastes ; pour notre série la myélémie moyenne était de 43.85 %.

Tableau 12 : Variables hématologiques avant le traitement de la LMC.
Hôpital Hammersmith London.

		Notre étude %	Littérature %
Leucocyte ($\times 10^9/l$)	< 100	32 %	27 %
	100 – 400	59 %	53 %
	> 400	9 %	20 %
Hémoglobine (g/dl)	≤ 11	53 %	62%
	> 11	46 %	38 %
Plaquette ($\times 10^9/l$)	< 150	9 %	8 %
	150 – 450	59 %	44%
	> 450	32 %	48 %
Blastes	<6%	44%	10%

V.D- Traitement :

L'imatinib a été établie comme étant le traitement de première intention de la LMC, par l'essai international randomisé de la phase III, de l'interféron versus STI571 (IRIS) dans laquelle 1106 patients nouvellement diagnostiqué pour une LMC en phase chronique ; ont été randomisé pour recevoir de l'imatinib (400mg/j) ou IFN α (5million U/m3/j) + cytarabine (20mg/m3/j pendant dix jours, chaque mois).

Pour une médiane de suivi de 18mois, dans le bras Imatinib, la rémission hématologique complète a été obtenue dans 95% des cas versus 56% dans le bras de l'INF α + cytarabine.

La réponse cytogénétique complète était de 68% et 5% respectivement.

Plus importante était la réponse moléculaire, qui était plus significative après 12 mois de traitement représenté par 40% pour l'imatinib versus 2% pour $INF\alpha$ +cytarabine.

Après 5 ans de suivi, l'étude IRIS a pu prouver les bénéfices de poursuivre le traitement par l'imatinib avec une survie sans évènement de 83%.

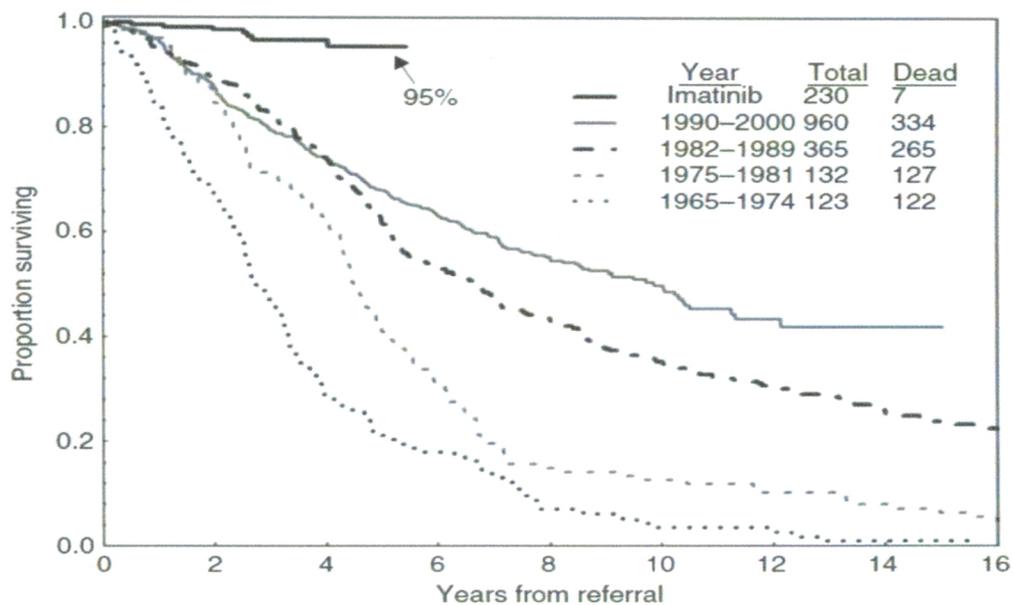


Figure 15 : la survie des patients avec LMC en phase chronique traités au MD Anderson Cancer Center à différentes périodes comparés avec ceux traités par l'Imatinib.

Dans notre étude l'imatinib 400 mg/j était prescrit en première intention chez tous les patients dès la confirmation du diagnostic par la RQ-PCR.

Une rémission hématologique complète (RHC) a été obtenue après 3 mois de traitement, chez 21 patients (95,50%), ce qui est comparable avec la littérature (75% - 90% de RHC).

L'évaluation de la réponse moléculaire faite pour 16 cas a révélé une réponse complète (RMM) dans 7cas.

Cependant, six patients n'ont pas encore fait de contrôle du transcrit BCR/Abl, soit parce qu'ils n'ont pas encore atteints les 18 mois de traitement, soit par manque de moyens financiers (cout élevé).

Tableau 13 : comparaison avec la littérature des RHC et RMM obtenus sous Imatinib par notre étude.

Imatinib	Notre étude	Littérature [87] [88]
RHC (3mois) /22pts	95,50%	75% - 90%
RMM (18 mois) /16 pts	31,25%	50% - 60%

L'obtention de la réponse cytogénétique complète apparaît comme un facteur essentiel du pronostic, alors qu'elle n'a pas été évaluée dans notre étude par non disponibilité, ce qui est un obstacle pour notre suivi.

L'analyse de divers protocoles ou de cohortes de patients suivis en dehors de tout protocole, montre en pratique que 30 à 40 % des patients sont déclarés résistants ou intolérants à l'imatinib 400 mg et nécessitent le recours à une modification du traitement.

Les rechutes hématologiques, et l'absence de RMM peuvent, parfois, être expliquées par la mauvaise observance du traitement (non-respect des prises par les patients). Peut-être dans d'autres, due au développement de résistance au traitement, par des mutations; 33 différents type de mutations, selon les publications internationales.

La résistance à l'Imatinib est due aux mécanismes dépendants ou indépendants de BCR-Abl incluant, parmi d'autres, des mutations dans le domaine kinase de BCR-Abl, une amplification de BCR-Abl ou des altérations des voies de signalisation en aval de BCR-Abl.

L'imatinib 600mg a été prescrit chez deux patients qui étaient en échec à l'imatinib 400mg, avec obtention d'une réponse sub-optimale dans un cas et échec dans le deuxième cas. Ces derniers ont eu recours au Dasatinib atteignant ainsi une repose hématologique complète.

Neufs cas ont été traités par les ITK de deuxième génération : six cas suite à l'échec à l'imatinib, et un cas à l'intolérance à l'imatinib.

Pour le Dasatinib, la rémission hématologique a été obtenue chez les cinq patients (100% de RHC), ce qui va avec la littérature. La rémission moléculaire n'a pas pu être évaluée car elle n'a pas été exploitée pour tous les patients (soit par ce qu'ils n'ont pas encore atteint les 18 mois de traitements, soit par faute de

moyens financiers), le seul patient qui a apporté cette analyse, n'a pas eu de RMM (BCR/Abl de 30%).

Tableau 14 : comparaison avec la littérature des RHC et RMM obtenus sous Dasatinib par notre étude.

Dasatinib	Notre étude	Littérature [89]
RHC (3mois)/ 6pts	100%	92%
RMM (18 mois)/1	Non calculé (5pts non pas encore fait leur control du transcrit BCR/Abl)	48%

Tous les patients sous Nilotinib on fait une rémission hématologique complète, par contre pour la RMM l'exploitation a été réalisée que chez une seule patiente avec un taux de BCR/Abl égal à 0.006%.

Tableau 15 : comparaison avec la littérature des RHC et RMM obtenus sous Nilotinib dans notre étude.

Nilotinib	Notre étude	Littérature [90] [91]
RHC (3mois)	100%	74 %
RMM (18 mois)	/	/

V.E- Toxicité :**V.E.1- Imatinib :**

Tableau 16: Comparaison des toxicités hématologiques de notre étude avec la littérature.

	Notre étude (22 patients)	La littérature [92]
Anémie	50%	42%
Neutropénie	18%	48%
Thrombopénie	41%	42%

La toxicité hématologique de l'Imatinib est comparable à celle publiée dans la littérature, en ce qui concerne l'anémie (50% de nos patients versus, 42% dans la littérature et 41% versus, 42% pour la thrombopénie) alors que les neutropénies sont beaucoup plus faibles par rapport aux données de la littérature (18% versus, 48%).

9% des cas de rétention hydrique sont observés au cours du traitement avec l'Imatinib, manifesté sous forme d'œdème.

V.E.2- Dasatinib :

Toxicité de Dasatinib 6pts			
		Notre étude	La littérature*
Hématologique	Anémie	1 cas (20%)	19%
	Neutropénie	0 (0%)	47%
	Thrombopénie	2 cas (40%)	41%
Rétention hydrique		0 (0%)	40%
Hépatique		1 cas (20%)	/
Troubles digestif		1 cas (20%)	31%
Douleur articulaire		1 cas (20%)	/

Selon la littérature [93, 94, 95] il a été bien démontré que les effets toxiques liés au Dasatinib peuvent être représentés par des Infections, Neutropénie, Maux de tête, dépression, Hémorragie, Épanchement pleural, Diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales, Rétention hydrique.

De notre part, nous avons observé quelques toxicités représentées par un cas d'anémie, 2 cas de thrombopénie avec absence de neutropénie et thrombopénie. Un cas de toxicité hépatique (perturbation du taux de TGO et TGP) avec des troubles digestif, et quelque cas présentant des signes généraux et des arthralgies.

V.E.2- Nilotinib :

Toxicité au Nilotinib 3pts				
Hématologique			Troubles digestifs	Rétention hydrique
Anémie	Neutropénie	Thrombopénie		
0	0	0	1 cas (33%)	1 cas (33%)

Selon la littérature, le Nilotinib entraîne des effets indésirables semblables à ceux provoqués par l'Imatinib. Toutefois, les éruptions cutanées, les démangeaisons, les maux de tête et l'alopecie sont plus fréquemment rapportés lors du traitement avec le Nilotinib. Quant aux troubles hématologiques, de grades 3 ou 4 sont noté de 49 % et 38 %, cependant, 28 % et 9 % de thrombopénie et de leucopénie respectivement ont été signalés dans la littérature [96] [97]. Tous ces effets indésirables sont jugés gérables.

D'après notre suivie nous avons remarqué des troubles digestif chez une patiente, un cas de rétention hydrique, et quelques cas d'allergie, représenté par un œdème. Aucun des patients n'a présenté une toxicité hématologique, hépatique ou cardiaque.

VI- Conclusion :

Le pronostic, autrefois très sombre, de la LMC a été radicalement transformé au début de ce siècle par la première thérapeutique ciblée, l'Imatinib, puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de BCR-Abl, est devenu le traitement de référence de la LMC avec des résultats de remissions hématologiques et moléculaires satisfaisants, classant ainsi la leucémie myéloïde chronique dans le rang des maladies chroniques.

L'introduction de l'imatinib dans l'arsenal thérapeutique de la LMC en 2006 au niveau du service d'hématologie a permis d'améliorer de manière spectaculaire la survie des patients atteints de LMC en phase chronique au moyen de traitements peu astreignants et très bien tolérés le plus souvent.

L'analyse de nos résultats d'étude et leurs comparaison avec la littérature, nous ont permis de prouver que ces résultats d'évaluation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LMC sont comparable avec la littérature et les évaluations internationales qui ont été faites dans le même thème (avec des taux de RHC à 3 mois et de RMM à 18 mois satisfaisants, et une toxicité semblable à celle décrite dans les ouvrages, autant pour l'Imatinib que pour les ITKs de deuxième génération. Nonobstant les obstacles qui nous ont entravés pour pouvoir achever une étude pro solide, tel que la non disponibilité de la cytogénétique et l'inaccessibilité de la biologie moléculaire pour tous les patients, afin de poser le diagnostic et de suivre l'évolution de la maladie sous traitement.

En pratique, le passage aux ITKs de 2^{ème} génération a été justifié sur la base des réponses moléculaires, ou sur le fait d'intolérance à l'Imatinib.

Le dosage plasmatique d'Imatinib (Bordeaux ; pris en charge par Novartis) pourrait conduire en cas d'une non réponse, à augmenter la dose avant de

changer d'ITK et seulement si le traitement permet d'obtenir au moins une réponse cytogénétique mineure (taux plasmatique cible de 1000 ng/ml) ; Une pratique qui pourrait éviter un passage inutile aux ITKs de deuxième génération.

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase de 2ème génération (ITK 2) indiqués initialement dans les formes résistantes ou en cas d'intolérance à l'imatinib, ont obtenus leur AMM en 1ère intention compte-tenu de leur efficacité supérieure à l'imatinib en terme de RCyC et de RmolM (NEJM juin 2010), ils ont un profil de tolérance différent et semblent globalement mieux tolérés que l'Imatinib. Leur prescription en 1ère ligne devrait tenir compte du budget comparé à celui de l'imatinib, en sachant par ailleurs qu'il y'a un manque de données des effets 2aires à moyen et long terme, pour ces raisons, ils sont utilisé principalement dans le service, afin de surmonter la résistance à l'Imatinib. Comprendre le contexte dans lequel émerge la résistance à l'Imatinib, c'est comprendre les mécanismes physiopathogéniques de l'évolution de la maladie puisque dans le modèle LMC, le traitement par l'Imatinib cible l'anomalie moléculaire à l'origine de la maladie.

Des inhibiteurs de tyrosine-kinase de 3ème génération prometteurs, « Ponatinib » dont l'intérêt est d'être efficace sur la mutation T315I, sont encore en cour d'essais clinique.

La greffe de moelle osseuse qui reste jusqu'aujourd'hui le seul traitement curatif ; a été abandonnée du fait de son remplacement par les ITKs.

En arrivant au terme de ce projet, nous nous devons de préciser, qu'à travers notre étude, nous avons pu saisir l'importance de la pharmacie clinique "soins pharmaceutiques", cette discipline qui vise à assurer une thérapie médicamenteuse sûre, efficace, et d'un bon rapport coût/bénéfice, tout en respectant les choix du patient.

L'application réelle de cette discipline est en pleine progression en Europe, alors qu'elle fête ses trente ans d'existence dans les pays Anglo-saxons.

Une telle spécialité nécessite d'être prise en considération par l'état ou plus précisément par le ministère de la santé.

Notre conclusion se résume par la formulation d'un vœu qui est celui de ne pas voir notre travail classé au fond d'un tiroir ou au archives, ni d'être une conception orpheline voire stérile, nous souhaitons qu'elle ne soit une œuvre inachevée, et qu'elle soit un début pour d'autres études prospectives permettant une épidémiologie descriptive et analytique plus vaste et plus fine de cette affection ; Qu'il y ait un accomplissement réalisé par les personnes responsables de la prise en charge de cette maladie, qui prendraient et iraient plus loin, pour compléter les connaissances actuelles sur l'efficacité clinique d'ITKs, et surtout à fin de permettre à ces patients de vivre sans handicap et avec dignité.

Références

- [1] **Bennett JH.** Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg* 1845;J64:413–23.
- [2] **Virchow R.** *Weissesblut. FroriepsNotizen* 1845;36:151–6.
- [3] **Neumann E.** *Ein Fall Von Leukämie Mit Erkrankung Des Knochenmarks.* *Archive der Heilkunde* 1870.
- [4] **Nowell P, Hungerford D.** A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;32:1497.
- [5] **Rowley JD.** A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290–3.
- [6] **Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T.** Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977;63(1):125–30.
- [7] **Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G.** Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984;36:93–9.
- [8] **Abelson HT, Rabstein LS.** Lymphosarcoma: virus-induced thymic-independent disease in mice. *Cancer Res* 1970;30:2213–22.
- [9] **Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, van Agthoven T, Geurts van Kessel A, Bootsma D, et al.** Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983;306:277–80.
- [10] **Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON.** Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247: 1079–82.
- [11] **Pr Ahmed Nacer Redhouane, Pr Hamladji Rose Marie, Pr Belhane Meriem** *Revue Algérienne d'hématologie Sous l'égide de la société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine . 2009 N°00*

- [12] **Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV.** Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res* 1998;58:421-5.
- [13] **de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al.** A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982;300:765-7.
- [14] **Thijssen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, Ossenkoppele G.** Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia* 1999;13:1646-74.
- [15] **Hantschel O, Superti-Furga G.** Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:33-44.
- [16] **Goldman JM, Melo JV.** Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349: 1451-64.
- [17] **Melo JV.** The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88:2375-84.
- [18] **Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al.** Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88:2410-4.
- [19] **Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF.** Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1987;328:342-4.
- [20] **Deininger MW, Goldman JM, Melo JV.** The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3343-56.
- [21] **Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON.** BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine dependent manner. *Cell* 1991;66:161-71.
- [22] **Oda T, Heaney C, Hagopian JR, Okuda K, Griffin JD, Druker BJ.** Crkl is the major tyrosine-phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. *J Biol Chem* 1994;269:22925-8.

- [23] Pelicci G, Lanfrancone L, Salcini AE, Romano A, Mele S, Grazia Borrello M, et al. Constitutive phosphorylation of Shc proteins in human tumors. *Oncogene* 1995;11:899-907.
- [24] de Groot RP, Raaijmakers JA, Lammers JW, Jove R, Koenderman L. STAT5 activation by BCR-Abl contributes to transformation of K562 leukemia cells. *Blood* 1999;94:1108-12.
- [25] Skorski T, Bellacosa A, Nieborowska-Skorska M, Majewski M, Martinez R, Choi JK, et al. Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI-3k/Akt-dependent pathway. *EMBO J* 1997;16:6151-61.
- [26] del Peso L, Gonzalez-Garcia M, Page C, Herrera R, Nunez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997;278:687-9.
- [27] Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR/Abl delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood* 1998;91:2415-22.
- [28] Amarante-Mendes GP, Naekyung Kim C, Liu L, Huang Y, Perkins CL, Green DR, et al. Bcr-Abl exerts its anti-apoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood* 1998;91:1700-5.
- [29] Thijsen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, Ossenkoppele G. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia* 1999;13:1646-74.
- [30] Le Maistre A, Lee MS, Talpaz M, Kantarjian HM, Freireich EJ, Deisseroth AB, et al. Ras oncogene mutations are rare late stage events in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1989;73:889-91.
- [31] Tanaka K, Takauchi K, Takechi M, Kyo T, Dohy H, Kamada N. High frequency of RAS oncogene mutation in chronic myeloid leukemia patients with myeloblastoma. *Leuk Lymphoma* 1994;13:317-22.
- [32] Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Iwama H, Hayashi S, Shay JW, Toyama K. Telomerase activity and cytogenetic changes in chronic myeloid leukemia with disease progression. *Leukemia* 1997;11:190-4.

- [33] **Ahuja H, Bar-Eli M, Advani SH, Benchimol S, Cline MJ.** Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6783-7.
- [34] **Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldman JM, Herzig RH, McGlave PB, et al.** Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet* 1984;1:665-8.
- [35] **Huntly BJ, Bench A, Green AR.** Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003;102:1160-8.
- [36] **Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al.** Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
- [37] **Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rozman C, et al.** Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. *Blood* 1985;66:1352-7.
- [38] **Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al.** A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
- [39] **Forkner CE.** Leukemia and allied disorders. New York: Macmillan; 1938.p. 126–35.
- [40] **Puccetti E, Guller S, Orleth A, Brüggenolte N, Hoelzer D, et al.** BCR-ABL mediates arsenic trioxide-induced apoptosis independently of its aberrant kinase activity. *Cancer Res* 2000;60:3409–13.
- [41] **Ito K, Bernardi R, Morotti A, Matsuoka S, Saglio G, Ikeda Y, et al.** PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature* 2008;453(7198): 1072–8.
- [42] **Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al.** A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995;86:906-16.
- [43] **Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al.** Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994;84:4064-77.

- [44] Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999;94:1517-36
- [45] Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-92.
- [46] Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman JU. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983;62:689-92.
- [47] Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:820-5.
- [48] Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, Trujillo JM, Keating MJ, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:1065-9.
- [49] Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:223-9.
- [50] Kuhr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, Linkesch W, Seewann H, Fridrik M, et al. A randomized study comparing interferon (IFN alpha) plus low-dose cytarabine and interferon plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). *Leuk Res* 2003;27: 405-11.
- [51] Montastruc M, Mahon FX, Faberes C, Marit G, Bilhou-Nabera C, Cony-Makhoul P, et al. Response to recombinant interferon alpha in patients with chronic myelogenous leukemia in a single center: results and analysis of predictive factors. *Leukemia* 1995;9:1997-2002.
- [52] Mahon FX, Faberes C, Pueyo S, Cony-Makhoul P, Salmi R, Boiron JM, et al. Response at three months is a good predictive factor for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated by recombinant interferon-alpha. *Blood* 1998;92:4059-65.

- [53] **McGlave PB, De Fabritiis P, Deisseroth A, Goldman J, Barnett M, Reiffers J, et al.** Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: results from eight transplant groups. *Lancet* 1994;343: 1486-8.
- [54] **Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, et al.** Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996;56:100-4.
- [55] **Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al.** Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.
- [56] **Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J.** Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;289:1938-42.
- [57] **Pluk H, Dorey K, Superti-Furga G.** Auto inhibition of c-Abl. *Cell* 2002;108:247-59.
- [58] **Nagar B, Hantschel O, Young MA, Scheffzek K, Veach D, Bornmann W, et al.** Structural basis for the auto inhibition of c-Abl tyrosine kinase. *Cell* 2003;112:859-71.
- [59] **Smith KM, Yacobi R, Van Etten RA.** Auto inhibition of Bcr-Abl through its SH3 domain. *Mol Cell* 2003;12:27-37.
- [60] **Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al.** Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term therapy. *Blood* 2011;117:3733.
- [61] **Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al.** imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a sub analysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022-8.
- [62] **Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, et al.** Evidence that resistance to Nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp or Src kinase over expression. *Cancer Research* 2008;68:9809-16.
- [63] **Preudhomme C, Cayuela JM, Chomel JC, et al.** Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie. *Hématologie* 2010 ;16(1) : 65-79.

- [64] **Apperley JF**. Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8:1018-29.
- [65] **Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, et al**. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000;96:1070-9.
- [66] **Pacaly M, Lagarde V, Etienne G, et al**. Overexpression of the heat shock protein 70 is associated to imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2007;21:93-101.
- [67] **Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al**. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia : Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809-20.
- [68] **Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al**. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia-Net. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.
- [69] **Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KN, et al**. nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase with imatinib resistance or intolerance: 2-years follow-up results of a phase II study. *Blood* 2008;112(11):Abstract 3238.
- [70] **Hochhaus A, Dong-Wook K, Martinelli G, et al**. nilotinib efficacy according to baseline BCR-ABL mutations in patients with imatinib-Resistant chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008.112(11):Abstract 3216.
- [71] **Nicolini FE, Alimena G, Al-Ali HK, et al**. Final safety analysis of 1.793 cml patients from ENACT (expanding nilotinib access in clinical trials) study in adult patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2009;94(suppl 2):255:Abstract 0630.
- [72] **Etienne G, Milpied B, Rea D, et al**. Recommendations du groupe Fi-LMC pour la gestion des effets indésirables du traitement par nilotinib (Tasigna®) au cours de la leucémie myéloïde chronique. *Bull Cancer* 2010;97(7).
- [73] **Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al**. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95:232-40.

- [74] **Porkka K, Khoury J, Paquette R, et al.** dasatinib 100 mg once daily(QD) maintains long-term efficacy and minimizes the occurrence of pleural effusion: an analysis of 24-month data in patients with resistance, suboptimal response, or intolerance to imatinib (CA 180-034). *Blood* 2008;112(11):Abstract 3242.
- [75] **Nicolini FR, Mauro MJ, Martinelli G, et al.** Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood* 2009;114(26):5271-8.
- [76] **Nicolini FE, Chomel JC, Roy L, et al.** The durable clearance of the T315I BCR-ABL mutated clone in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients on omacetaxine allows tyrosine kinase inhibitor rechallenge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(5):394-9.
- [77] **Cortes J, Talpaz M, Bixby D, et al.** A phase 1 trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myelogenous leukemia (CML) and other hematologic malignancies: emerging safety and clinical response findings. *Blood* 2010;116(21):Abstract 210.
- [78] **Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al.** Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicenter Stop IMatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029-35.
- [79] **Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al.** imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109:58-60.
- [80] From the Department of Hematology, Faculty of Medicine, Imperial College London, London. Address reprint requests to Dr. Goldman at Hammersmith Hospital, Imperial College London, Du Cane Rd. London W12 0NN, United Kingdom, *New England Journal Medicine* 2003;349:1451-64.
- [81] **Giuseppe Saglio, M.D., Dong-Wook Kim et al.** Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia from *NEJM* June 17, 2010 vol. 362. 24
- [82] **Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al.** Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95:232-40.

- [83] **Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al.** Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia : Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809-20.
- [84] **Claude Preudhomme, M.D., Ph.D., Joëlle Guilhot et Al.** Imatinib plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2514.
- [85] **DJOUADI –LAHLOU,** Étude épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique en Algérie. Travail coopératif et multicentrique. A propos de 1927 Cas (1994 –2009).
- [86] **Minot GR , Buckman TE , Isaacs R .** Chronic myelogenous leukemia: age incidence, duration and benefit derived from irradiation. *JAMA* 1924 ; 82 : 1489 – 94 .
- [87] **Kantarjian H , Sawyers C , Hochhaus A et al.** Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 645 – 52 .
- [88] **Druker BJ , Guilhot F , O ’ Brien SG et al.** Five-years follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2408 – 17 .
- [89] **Radich JP, Kopecky KJ, Kamel-Reid S, et al.** A randomized phase II trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP): The S0325 Intergroup Trial [Abstract]. *Blood*. 2010;116:LBA-6.
- [90] **Kantarjian HM , Gattermann N , Hochhaus A et al.** A phase II study of nilotinib a novel tyrosine kinase inhibitor administered to imatinib-resistant or intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in accelerated phase (AP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006 ; 108 : 615a .
- [91] **Larson R , Ottmann O , Kantarjian H et al.** A phase II study of nilotinib administered to imatinib resistant or intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in blast crisis (BC) or relapsed/refractory Ph + acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 367s , abstract 7040 .
- [92] **Roy L , Guilhot J , Krahnke T et al.** Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon- α plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006 ; 108 : 1478 – 84
- [93] **Hochhaus A, Kantargian HM, Baccarani M, et al.** Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007;109:2303-2309.
- [94] **Guilhot F, Apperley JF, Kim DW, et al.** Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*. 2007;109:4143-4150.

[95] **Talpaz M, Rousselot P, Kim DW, et al.** A phase II study of dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in myeloid blast crisis who are resistant or intolerant to imatinib: First results of the CA180006 'STARTB' study. *Blood*. 2005. Abstract 40

[96] **Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S.** Nilotinib versus imatinib for newly Diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010, 362:2251-2259

[97] **Kantarjian H, Giles F, Wunderle L.** Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia chromosome-Positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354:2542-51.

Annexes

LABORATOIRE D'ANALYSES DE BIOLOGIE MEDICALE

Dr Choukri MEZIANE

COMPTE RENDU D'ANALYSES

MECHERNENE Bounouar

Patient agé de 41 ans

Dossier du 11/01/09 - N°7901-554

Nb analyse(s): 4

Analyses demandées	Résultats	Normes adultes
HEMATOLOGIE		
FNS		
Globules Blancs	153 Milliers/mm3	· 4.0 - 10.0
Globules rouges	3.65 Millions/mm3	· 4.5 - 5
Hémoglobine	12.2 g/100ml	· 14 - 16
Hématocrite	35.7 %	· 40 - 54
VGM	97.8 fl	80 - 100
TCMH	33.4 pg	· 27 - 32
CCMH	34.2 g/100ml	· 30 - 34
Plaquettes	242 milliers/mm3	150 - 450
VS		
1ere Heure	08 mm	2 - 8
2e Heure	25 mm	· 6 - 16
BIOCHIMIE		
Glycémie à jeun	0.63 g/l	· 0.70 - 1.15
<small>Photométrie</small>		
Bilan Lipidique		
Cholesteroi total	0.57 g/l	· 1.40 - 1.90
Cholesterol HDL	0.20 g/l	· 0.40 - 0.70
Cholesterol LDL	0.55 g/l	0.50 - 1.55
Triglycerides	1.10 g/l	0.40 - 1.60

Dr. MEZIANE Choukri
Laboratoire d'Analyses
Médicales
REMCHI - Tel: 040 91 93 57

Figure 1 : Exemple d'un bilan de patient atteint de leucémie myéloïde chronique lors du diagnostic.

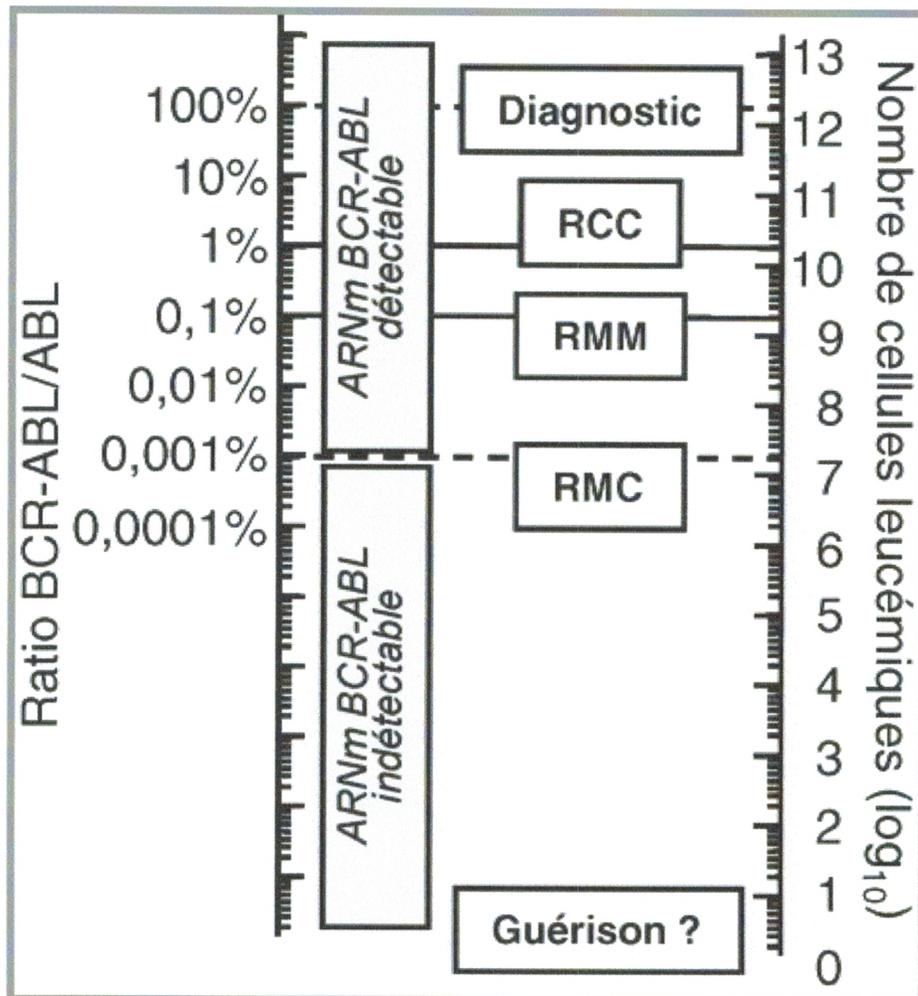


Figure2 : Correspondance entre le ratio BCR-ABL/ABL, le nombre de cellules leucémiques et la réponse au traitement. RCC, réponse cytogénétique complète ; RMM, réponse moléculaire majeure ; RMC réponse moléculaire complète.

**CHRONIC MYELOID LEUKEMIA
CALCULATION OF RELATIVE RISK (RR)**

Age: years

Spleen: max. distance from costal margin cm x 10 (e.g. 6 cm = 60)

Platelet: $\text{Plt} \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ (e.g. 350000 μl^{-1} = 350)

Blood Basophils: % x 10 (e.g. 1.5% = 15)

Blood Eosinophils: % x 10 (e.g. 2.5% = 26)

Blood Myeloblasts: % x 10 (e.g. 0.7% = 7)

Sokal RR:

Hasford RR:

- Sokal JE et al, Blood 1984; 63: 789-799
- Hasford J et al, JNTL Cancer Inst 1998; 90: 850-858

Notice
Spleen size, platelet count and differential must be measured and performed before any treatment No calculation should be made to assess the RR of pretreated or late chronic phase patients

Figure3 : logiciel du calcul du score pronostique.

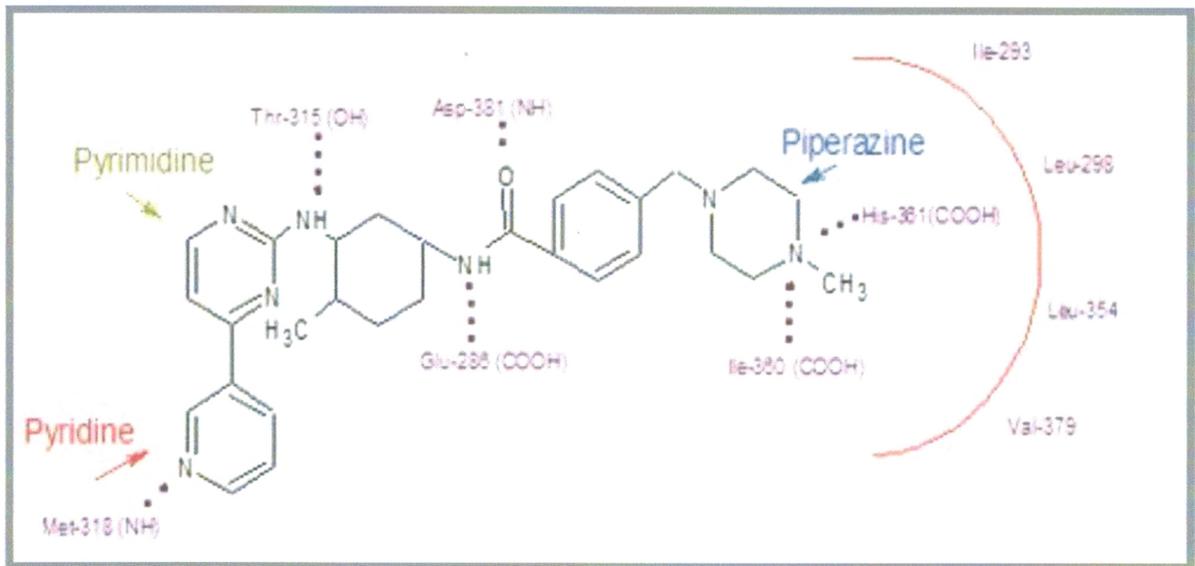


Figure 4 : Structure moléculaire de l'imatinib

Tableau1 : Formules de l'incidence annuelle et moyenne.

Incidence annuelle= (Nbre des malades par ans/Nbre total de la population)
×100.000 habitants.

Incidence moyenne= [(Nbre total des malades de toutes les années/ Nbre
Total d'années)/ Nbre total de la population de l'année médiane] ×100.000
habitants.

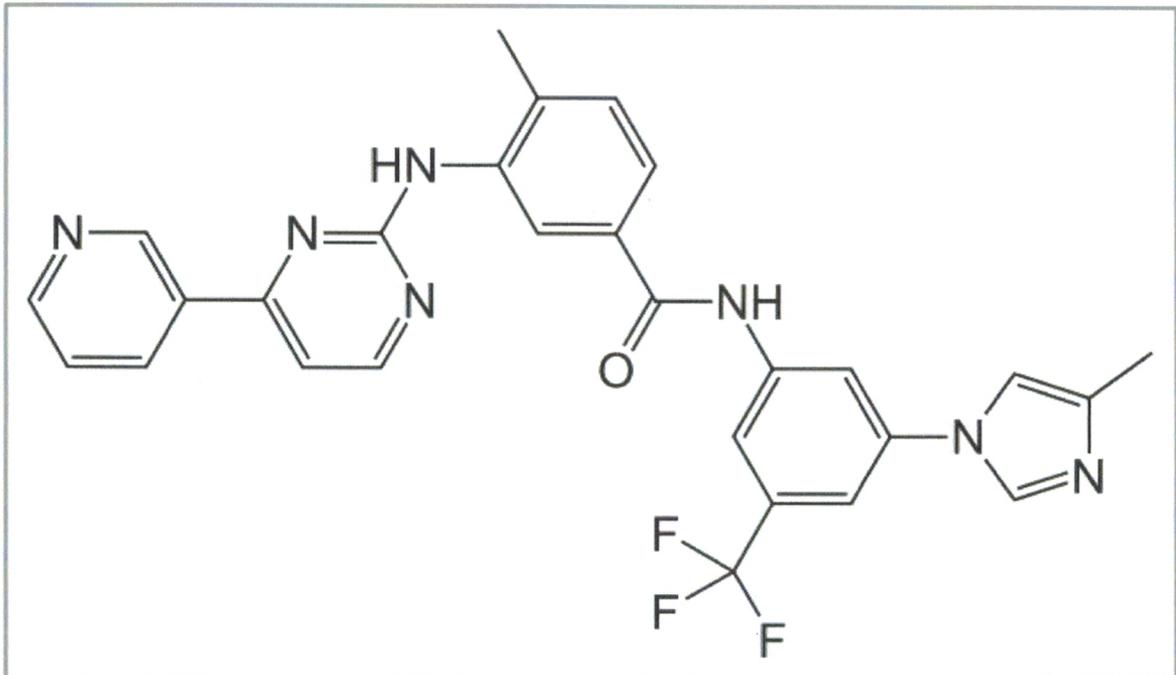


Figure 5 : Structure moléculaire du Nilotinib

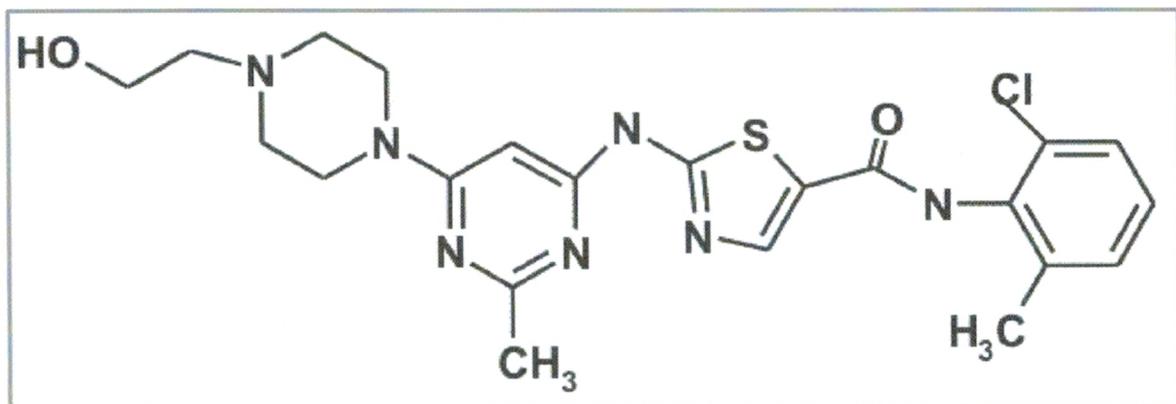


Figure 6: Structure moléculaire du Dasatinib (inhibiteur Src / Abl)

Tableau 2: Recommandations thérapeutiques : les propositions de travail de M. Bacarani (université de Bologne).

Première ligne	Imatinib 400 mg/l
Intolérance à l'imatinib	Dasatinib ou nilotinib
Réponse suboptimale à l'imatinib 400 mg/j	poursuite de l'imatinib ou dasatinib ou nilotinib
Echec de l'imatinib 600-800 mg/j	Dasatinib ou nilotinib
Echec du dasatinib/nilotinib	Allogreffe hématopoïétique
Réponse optimale à l'imatinib	Poursuite de l'imatinib à la même dose

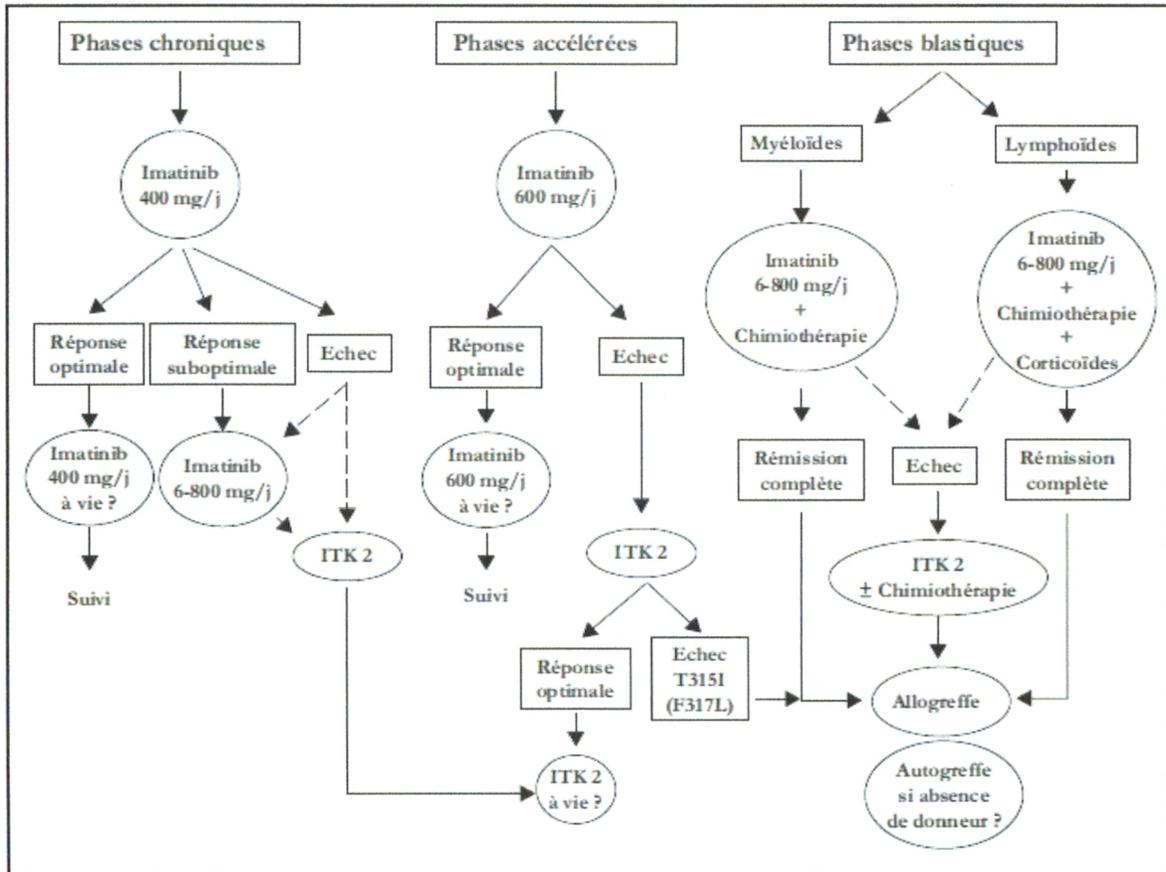


Figure 7 : Propositions thérapeutiques possibles pour la leucémie myéloïde chronique en 2013. ITK2 : inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération.

Critères communs de toxicité (CCT) (suite)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre	Néant	< 38 °C	38,1-40 °C	> 40 °C pour < 24 h	> 40 °C pour > 24 h, Hypotension
Neutropénie fébrile	Néant	-	-	Présente	Affection mettant en danger la vie du malade, sepsis
Infection	Néant	Infection peu sévère ne nécessitant pas de traitement	Infection modérée antibiotiques oraux	Infection majeure, antibiotiques intraveineux	Affection mettant en danger la vie du malade, sepsis
Somnolence	Normal	Somnolence peu sévère	Somnolence modérée	Somnolence prononcée, stupeur	Coma
Confusion	Normal	Confusion passagère, désorientation, défaut d'attention	Confusion, perte d'orientation, attention insuffisante	Confusion, délire	Affection mettant en danger la vie du malade, hospitalisation nécessaire
Fonction sensorielle	Normal	Paresthésie peu sévère, réflexes ostéotendineux profonds ↓	Paresthésie modérée, retentissement objectif	Paresthésie grave, perte fonctionnelle	Perte fonctionnelle totale
Fonction motrice	Normal	Faiblesse subjective peu sévère sans retentissement fonctionnel	Faiblesse objective peu sévère sans retentissement fonctionnel significatif	Faiblesse objective avec retentissement fonctionnel	Paralysie mettant en danger la vie du malade
Cérébelleux/ataxie	Normal	Dysmétrie ou adiadococinésie peu sévère	Tremblement d'intention, dysmétrie, nystagmus, élocution difficile	Ataxie	Nécrose cérébelleuse, perte de fonction
Humeur	Normal	Anxiété ou dépression peu sévère	Anxiété ou dépression modérée	Anxiété ou dépression grave	Suicidaire
Douleur	Néant	Peu sévère, traitement non nécessaire	Prononcé, traitement nécessaire	Grave, morphine nécessaire	Réfractaire
Goût	Normal	Modifications du goût, alimentation normale	Perte de goût, alimentation réduite		
Vision	Normal	Baisse légère	Baisse modérée	Symptomatique, perte de vision subtotale	Cécité
Ouïe	Normal	Asymptomatique, trouble seulement détecté par audiométrie	Acouphènes, hypoacousie subjective peu sévère	Hypoacousie symptomatique, corrigable par une prothèse auditive	Surdité, irréversible

FLVG fraction d'éjection du ventricule gauche, N valeur normale, PTT temps de thromboplastine partielle, RR pression artérielle, TGOs transaminase glutamique-oxalacétique sérum, TGP transaminase glutamique-pyruvique sérique.

Critères communs de toxicité (CCT) (suite)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypertension	Néant	Transitoire, TA diastolique ↑ par > 20 mmHg TA > 150/100 mmHg	Récurrent/persistant, ↑ TA diastolique T par > 20 mmHg TA > 150/100 mmHg	Nécessitant un traitement	Crise hypertensive
Hypotension	Néant	Hypotension orthostatique peu sévère, pas de traitement	Remplissage nécessaire (< 24 h)	Traitement avec hospitalisation nécessaire (≥ 24 h)	État de choc, mettant la vie en danger, défaillance organique
Fonction pulmonaire	> 90 % du niveau de base normal	76-90 % du niveau de base, symptômes peu sévères	51-75 % du niveau de base, dyspnée d'effort	26-50 % du niveau de base, dyspnée de repos	< 25 % du niveau de base, alitement total nécessaire
PO ₂	> 85 mmHg	71-85 mmHg	61-70 mmHg	51-60 mmHg	≤ 50 mmHg
P _{CO₂}	≤ 40 mmHg	41-50 mmHg	51-60 mmHg	61-70 mmHg	> 70 mmHg
Thrombose/phlébite	Néant	-	Thrombophlébite superficielle	Thrombose veineuse profonde	Embolie pulmonaire
Réaction au point d'injection	Normal	Douleur peu sévère, prurit, érythème	Douleur modérée, tuméfaction, phlébite, inflammation	Ulcère, nécrose, traitement chirurgical nécessaire	-
Réaction cutanée, érythème, systémique	Normal	Érythème asymptomatique ou efflorescence maculopapuleuse disséminées	Efflorescence dense, prurit, érythème, desquamation	Transformation maculopapuleuse généralisée, forte desquamation	Dermatite exfoliatrice ou ulcéraire
Syndrome pieds-mains	Néant	Altérations minimales, pas de douleur	Altérations douloureuses, fonction préservée	Altérations douloureuses, retentissement fonctionnel	-
Alopécie	Néant	Pelade modérée, visible	Alopécie complète	-	-
Allergie	Néant	Frissons intermittents, température < 38 °C	Urticaire, frissons, température > 38 °C, bronchospasme modéré	Bronchospasme, maladie sérique, traitement parentéral	Réaction anaphylactique
Fatigue	Néant	Peu sévère	Modérée, activité quotidienne réduite	Sévère, réduction prononcées des activités	Pas d'activité possible

FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche, N valeur normale, PTT temps de thromboplastine partiel, RR pression artérielle, TGO's transaminase glutamique-oxaloacétique sérum, TGPS transaminase glutamique-pyruvique sérique.

Critères communs de toxicité (CCT) (suite)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
TGOS/TGPS	Normal	< 2,5 × N	2,6-5,0 × N	5,1-20,0 × N	> 20,0 × N
Phosphatase alcaline	Normal	< 2,5 × N	2,6-5,0 × N	5,1-20,0 × N	> 20,0 × N
Hyperglycémie	≤ 115mg/dl	116-160 mg/dl	161-250 mg/dl	251-500 mg/dl	> 500 mg/dl, acidocétose
Hypoglycémie	≥ 65 mg/dl	55-64 mg/dl	40-54 mg/dl	30-39 mg/dl	< 30 mg/dl, état de choc
Amylase	Normal	< 1,5 × N	1,6-2,0 × N	2,1-5,0 × N	> 5,0 × N
Nausées	Néant	Peu sévères, alimentation normale	Modérées, alimentation réduite	Graves, pas d'alimentation orale	Mettant en danger la vie du malade
Vomissements	Néant	Peu sévères, 1 ×/j	2-5 ×/j	6-10 ×/j	> 10 ×/j Mettant la vie en danger
Mucite	Néant	Erythème, symptômes banaux, alimentation normale	Erythème, ulcères douloureux, alimentation solide	Ulcères douloureux, alimentation liquide	Mettant la vie en danger, alimentation parentérale, pas d'alimentation orale
Diarrhée	Néant	2-3 ×/j	4-6 ×/j Crampes abdominales modérées	≥ 7 ×/j Incontinence, crampes graves	Mettant la vie en danger, hospitalisation nécessaire
Constipation	Néant	Peu sévère	Modérées, utilisation de laxatif	Prononcé, iléus	Iléus, obstruction, mettant la vie en danger
Arrythmie	Néant	Asymptomatique, pas de traitement	Asymptomatique, pas de traitement	Symptomatique, traitement nécessaire	Mettant la vie en danger, tachycardie ventriculaire, fibrillation
Cardiopathie	Néant	Aplatissement non spécifique de l'onde T	Modifications des segments ST-T asymptomatique	Angine de poitrine sans signes d'infarctus	Infarctus du myocarde
Fonction cardiaque	Normal	Asymptomatique FEVG 50-59 %	Asymptomatique FEVG 40-49 %	Symptomatique FEVG 20-39 %	Sévère ou insuffisance réfractaire, FEVG < 20 %
Péricarde	Normal	Épanchement asymptomatique	Péricardite	Épanchement symptomatique, ponction nécessaire	Tamponnade péricardique, ponction d'urgence nécessaire

FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche, N valeur normale, PTT temps de thromboplastine partiel, RR pression artérielle, TGOS transaminase glutamique-oxaloacétique sérum, TGPS transaminase glutamique-pyruvique sérique.

Tableau3 : Classification selon l'OMS 2009 des grades de toxicité.

Critères communs de toxicité (CCT)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<i>Performans status</i>	Complètement actif	Ambulateur, capable d'effectuer des travaux légers	Capable de se prendre en charge, mais pas de travailler, alité ≤ 50 % de temps	Autonomie difficile, alité > 50 % du temps	Cloté au lit
Perte de poids	< 5 %	5-9,9 %	10-19,9 %	> 20 %	-
Prise de poids	< 5 %	5-9,9 %	10-19,9 %	> 20 %	-
Leucocytes	≥ 4000/μl	3000-3999/μl	2000-2999/μl	1000-1999/μl	< 1000/μl
Neutrophiles	≥ 2000/μl	1500-1999/μl	1000-1499/μl	500-999/μl	< 500/μl
Lymphocytes	≥ 2000/μl	1500-1999/μl	1000-1499/μl	500-999/μl	< 500/μl
Hémoglobine	≥ 11,0g/dl	10,0-10,9 g/dl	8,0-9,9 g/dl	6,5-7,9 g/dl	< 6,5 g/dl
Plaquettes	≥ 100 000/μl	75 000-99 999/μl	50 000-74 999/μl	25 000-49 999/μl	< 25 000/μl
Saignement	Néant	Béniin, pas de transfusion	Modéré, 1-2 transfusions	Significatif, 3-4 transfusions	Grave, > 4 transfusions
Temps de prothrombine	Normal	> 1,0-1,25 × N	> 1,25-1,5 × N	> 1,5-2,0 × N	> 2,0 × N
TCA	Normal	> 1,0-1,66 × N	> 1,66-2,33 × N	> 2,33-3,0 × N	> 3,0 × N
Fibrinogène	Normal	0,75-0,99 × N	0,5-0,74 × N	0,25-0,49 × N	< 0,25 × N
Urée	Normal	< 30,0 mg/dl	30,1-50,0 mg/dl	> 50,0 mg/dl	-
Créatinine	Normal	1,1-1,5 × N	1,6-3,0 × N	3,1-6,0 × N	> 6,0 × N
Hypercalcémie	< 2,65 mmol/l	2,65-2,87 mmol/l	2,88-3,12 mmol/l	3,13-3,37 mmol/l	> 3,37 mmol/l
Hypocalcémie	> 2,10 mmol/l	1,95-2,10 mmol/l	1,75-1,94 mmol/l	1,51-1,74 mmol/l	≤ 1,50 mmol/l
Hypokaliémie	> 3,50 mmol/l	3,01-3,50 mmol/l	2,51-3,00 mmol/l	2,01-2,50 mmol/l	≤ 2,00 mmol/l
Hyponatémie	> 135 mmol/l	131-135 mmol/l	126-130 mmol/l	121-125 mmol/l	≤ 120 mmol/l
Hypomagnésémie	> 1,40 mmol/l	1,11-1,40 mmol/l	0,81-1,10 mmol/l	0,51-0,80 mmol/l	< 0,50 mmol/l
Protéinurie	Néant	< 3,0 g/l	3,0-10,0 g/l	> 10,0 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Néant	Microhématurie	Macrohématurie	Macrohématurie avec caillots	Hématurie dépendant de transfusion
Bilirubine	Normal	< 1,5 × N	1,6-3,0 × N	3,1-10,0 × N	> 10,0 × N

FEV_g: fraction d'éjection du ventricule gauche, N valeur normale, PTT temps de thromboplastine partiel, RR pression artérielle, TGOS transaminase glutamique-oxaloacétique sérum, TGPS transaminase glutamique-pyruvique sérique.

Renseignements

ID: <input type="text"/>	N° Dossier <input type="text"/>	Date de saisir <input type="text"/>		
Nom et Prénom <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/>	Age <input type="text"/>	Sex <input type="radio"/> H <input type="radio"/> F	Adresse <input type="text"/>
Profession <input type="text"/>	Téléphone <input type="text"/>	Date de diagnostic <input type="text"/>	Motif de consultation <input type="text"/>	

Antécédent

Personnel <input type="text"/>	Familiale <input type="text"/>
Alcool <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Tabac <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

Exploration Clinique

Syndrome Anémique <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Syndrome Hémorragique <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Syndrome Infectieuse <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Splénomégalie <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Stade <input type="text"/>	Adénopathie <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

Exploration biologique

FNS

GB/mm3

PNN%

Lym%

Plq/mm3

Hb g/dl

GR/mm3

VGM fl

CCMH%

FSP

Myélémie %

Erythroblaste %

Blaste %

Score de Sokal

Phase

Moelle Osseux

Oui Non

Hyperplasie de la lignée
granulocyte

Oui Non

BCR/ABL %

Traitement

Hydrea

Oui Non

Imatinibe

Imatinibe

Date de début

Dose mg

Toxicité

Anémie

Oui Non

Neutropenie

Oui Non

Retention hydrique

Oui Non

T-Renal

Oui Non

Thrombopenie

Oui Non

T-Hepatique

Oui Non

Evaluation

Clinique et Biologique

Traitement de 2ème intension

Trait 2eme intension

Type

Date de début

Dose en mg

Toxicité

Anemie

Oui Non

Neutropenie

Oui Non

Retention hydrique

Oui Non

T-Renal

Oui Non

Thrombopenie

Oui Non

T-Hepatique

Oui Non

T-Cardiaque

Oui Non

Evaluation

Clinique et Biologique

Suivie thérapeutique de traitement de 1ère intention

Nom et Prénom

Mise à jour

FNS

GB/mm3

PNN %

Lym %

Plq/mm3

GR M/mm3

Hb g/dl

CCMH %

VGM fl

BCR/ABL

BCR/ABL

Date

Pourcentage

Bon Etat

Ictère

Vomissement

Oedeme

SPMG

ADP

T-Cardiaque

Intolerance au trait

T-Hépatique

T-Digestif

Suivie thérapeutique de traitement de 2ère intention

Nom et Prénom

Mise à jour

FNS

GB /mm3 <input type="text"/>	PNN % <input type="text"/>	Lym % <input type="text"/>	Plq/mm3 <input type="text"/>
GR M/mm3 <input type="text"/>	Hb g/dl <input type="text"/>	CCMH % <input type="text"/>	VGM fl <input type="text"/>

BCR/ABL

BCR/ABL ▼	Date <input type="text" value="--"/>	Pourcentage <input type="text" value=","/>
--------------	---	---

Bon Etat

Ictère

Vomissement

Oedeme

SPMG

ADP

T-Cardiaque

Intolerance au trait

T-Hépatique

T-Digestif

Résumé

Le principal objectif de cette étude est d'évaluer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) au niveau du service d'hématologie clinique du CHU-Tlemcen.

Au total, 22 patients atteints de LMC en phase chronique ont été inclus dans cette étude, conduisant à des résultats satisfaisants et comparables à la littérature, sinon justifiés (avec des taux de RHC à 3 mois de 95%, de RMM à 18 mois de 31,25%), et une toxicité semblable à celle décrite dans les ouvrages, autant pour l'Imatinib que pour les ITKs de deuxième génération.

L'évaluation des résultats de cette étude, a mis ainsi l'accent sur les informations vagues qu'on avait sur la place des ITKs dans le traitement de la LMC au niveau du service.

Mots clés : leucémie myéloïde chronique, imatinib mésylate, BCR-Abl, Rémission hématologique complète. Rémission moléculaire complète.