

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCE
FACULTÉ DE MEDECINE
DÉPARTEMENT DE MEDECINE**

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Evaluation de la survie des patients atteints de
leucémie myéloïde chronique traités par les inhibiteurs
de la tyrosine kinase*

Expérience CHU Tlemcen

Présenté par :

AICHI AMINA

LAKEHAL FATIMA ZOHRA

BEKKAYE FADILA

DJEZIRI HOURIA

Encadreur : Dr. BENKHIRA.N

Professeur responsable : Pr.MESLI

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements :

Tout d'abord louange à ALLAH le donateur suprême et le bienfaiteur glorifié le tout puissant clément et miséricordieux qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long de ce humble travail et nous a inspiré les bons pas et les justes réflexes, qui nous a donné la volonté, la patience ,le courage et la force d'aller jusqu'au bout de rêve et d'accomplir ce travail.

A notre encadreur ***Dr. BELKHIRA.N :***

Nous tenons à vous remercier d'avoir accordé beaucoup de votre temps précieux pour diriger ce travail avec rigueur et perspicacité et de votre disponibilité sans lesquelles ce travail n'aurait pu être réalisé. Veuillez trouver dans ce mémoire un hommage vivant à votre haute personnalité et l'expression de notre profonde gratitude.

A madame ***le Professeur MESLI.N***

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Et en nous donnant le privilège d'accéder aux dossiers médicaux des patients. Trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Dr.Benzineb.I

Pour ses précieux conseils, son orientation, sa générosité et sa sympathie. Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Nos vifs remerciements vont également aux résidents d'hématologie d'avoir enrichir notre thèse par leurs propositions.

A tout le personnel médical et paramédical de service d'hématologie qui nous a soutenus dans l'élaboration de ce mémoire.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont formés.

A tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin dans la réalisation de notre mémoire de fin d'étude.

Dédicace :

Tout d'abord je remercie Dieu de m'avoir donné la force pour pouvoir accomplir ce travail ;

Aux bijoux de ma vie mes chers parents

Pour tous leurs sacrifices, leurs amours, leurs tendresses, leur soutien tout au long de mes études. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais vous décevoir, ni trahir votre confiance et vos sacrifices. Cependant je prie Dieu le miséricordieux qu'il leur portera récompense, car la mienne ne sera guère complète ;

Mes très chères sœurs qui m'ont soutenues et cru en moi lors de mon parcours et qui m'a donné la force et la patience pour pouvoir terminer ce projet ;

A mes chers frères pour leurs appuis et encouragements

A toute ma famille pour leur soutien tout au long mon parcours universitaire.

ADIL et tonton MOHAMMED

Mille mercis pour votre affection, votre aide et votre patience. Veuillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

Une dédicace spéciale à « NOUR EL HOUDA »

Puisse dieu vous garde et vous aide à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A tous ceux que j'ai oubliés qui m'ont apporté d'aide et soutien le durant ces années de formation.

A toute la promotion de Médecine 2012/2013.

Aux patients leucémiques, pour leurs patientes et leur combat quotidien contre la maladie. On leur souhaite que le soleil de la guérison se lève un jour.

MERCI A TOUS

De la part de chaque membre du groupe

Liste des abréviations :

Abl : Abelson .Proto oncogène
ADN : acide désoxyribonucléique
ARNm : acide ribonucléique messenger
BCR : break point cluster région
CHUT : centre hospitalo-universitaire de Tlemcen
CSH : cellules souches hématopoïétiques
ELN : European Leukemia Net
EPO: érythropoïétine
EURO-SKI: European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor
FISH: Hybridation in situ fluorescente
FSP : frottis sanguins périphérique
GB : Globules blancs
GR : Globules rouges
G/L : Giga par litre
Hb : hémoglobine
HPM : hépatomégalie
ITK : Inhibiteur de la Tyrosine kinase
LA : leucémie aigue
LAL : leucémie aigue lymphoblastique
LMC : leucémie myéloïde chronique
M-BCR: major breakpoint cluster region
NFS: numération de la formule sanguine
OMS: organisation mondiale de la santé
Ph: Philadelphie
RCC : rémission cytogénétique complète
RMC : réponse moléculaire complète
RMM : réponse moléculaire majeure
RQ-PCR: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SMP: syndrome myéloprolifératif
SPM: splénomégalie

Liste des figures :

Figure n° 01 : Les étapes de l'hématopoïèse

Figure n°02 : Asthénie et la dyspnée chez le sujet leucémique

Figure n°03 : les stades de la splénomégalie

Figure n°04 : la description des cellules nucléées au frottis

Figure n°05 :Envahissement médullaire par la lignée granuleuse sur un frottis de myélogramme dans une LMC.

Figure n°06 : Histiocyte bleu de mer

Figure n°07 : la technique de la biopsie osseuse

Figure n°08 : caryotype médullaire avec un chromosome 22 raccourci

Figure n°09: translocation t(9,22) et la formation du gène BCR-Abl

Figure n°10 : technique de FISCH (hybridation in situ) et la visualisation du gène BCR-Abl

Figure n°11 : Les types de transcrit de fusion BCR-Abl retrouvée par biologie moléculaire

Figure n°12 : MO au cours d'une phase blastique de LMC : aspect évocateur de LAL

Figure n°13 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO d'un excès de grands myéloblastes

Figure n°14 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO demicro mégacaryocytes et de blastes peu différenciés.

Figure n°15 : Répartition des malades selon le sexe

Figure n°16 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Figure n°17 : Répartition selon l'état général (Ps)

Figure n°18 : Répartition selon le motif de consultation

Figure n°19 : Délai du diagnostic

Figure n°20 : Répartition selon les stades de la splénomégalie

Figure n°21 : Répartition selon les résultats d'examen clinique

Figure n°22 : taux des malades qui ont fait le caryotype et biologie moléculaires

Figure n°23 : Répartition des patients selon les phases de LMC

Figure n°24 : Répartition selon les complications.

Figure n°25 : Evaluation du score de SOKAL

Figure n°26 : Répartition des malades selon la dose reçue de l'Imatinib

Figure n°27 : Répartition selon le type des effets secondaires (IMATINIB)

- Figure n°28** : Répartition selon les effets secondaires non hématologiques (IMATINIB)
- Figure n°29** : Répartition selon les effets secondaires non hématologiques (IMATINIB)
- Figure n°30** : Répartition selon la dose reçue de DASATINIB
- Figure n°31** : Répartition selon le type des effets secondaires (DASATINIB)
- Figure n°32** : Répartition des effets secondaires hématologiques (DASATINIB)
- Figure n°33** : Répartition selon les effets secondaires non hématologiques (DASATINIB)
- Figure n°34** : Répartition selon l'évolution et décision thérapeutique
- Figure n°35** : Répartition selon la dose reçue de DASATINIB
- Figure n°36** : Répartition des malades selon le type des effets secondaires (NILOTINIB)
- Figure n°37** : Les effets secondaires hématologiques (NILOTINIB)
- Figure n°38** : Les effets secondaires non hématologiques (NILOTINIB)
- Figure n°39** : Répartition selon la décision thérapeutique
- Figure n°40** : le traitement de 3^{ème} intension
- Figure n°41** : Répartition selon le type des effets secondaires (NILOTINIB 3^{ème} intension)
- Figure n°42** : Les effets secondaires hématologiques par NILOTINIB 3^{ème} intension
- Figure n°43** : Répartition des effets secondaires non hématologiques (NILOTINIB 3^{ème} intension).
- Figure n°44** : Répartition des effets secondaires par DASATINIB 3^{ème} intension
- Figure n°45** : Survie globale moyenne des patients atteints de LM

Liste des tableaux :

- Tableau n° 01** : représente les critères de la phase accélérée selon OMS et ELN
- Tableau n° 02** : représente les critères de la phase blastique selon OMS 2008 et ELN
- Tableau n°03** : score de Grotewohl
- Tableau n°04** : Classification des altérations hépatiques
-
- Tableau n°05** : Critères de réponse aux ITK
- Tableau n°06** : Evaluation thérapeutique

Le sommaire :

Remerciement.....	II
Dédicace	III
Liste des abréviations	V
Liste des figures.....	VI
Liste des tableaux	VII

Partie Théorique:

I. Définition :.....	2
II. Epidémiologie :	3
III. Physiologie :	3
A. Anatomie et physiologie du sang :.....	3
B. Structure :.....	3
C. Lignée cellulaire lymphoïde :	4
D. Lignée cellulaire myéloïde :.....	4
E. Types de globules blancs	4
1. Lymphocytes :.....	5
2. Granulocytes.....	5
3. Monocytes	5
IV. Physiopathologie :	5
V. Facteurs de risque :	6
A. Âge et sexe :.....	6
B. Les radiations ionisantes :.....	6
C. Les radiations atomiques :	6
D. Les radiations médicales :.....	7
E. Les intoxications :	7
1. Le benzène :	7
2. Les immunosuppresseurs :	7
F. Autres :.....	7
VI. Etude clinique :	8

A.	. Tableau de Diagnostic :	8
1.	Circonstances de découverte :	8
2.	Examen clinique :	9
a)	Splénomégalie :	9
b)	Hépatomégalie :	10
c)	Adénopathies périphériques :	10
d)	Douleurs osseuses :	10
3.	Examens complémentaires :	10
a)	Hémogramme :	10
b)	Myélogramme :	12
c)	Biopsie ostéomédullaire :	13
d)	Cytogénétique	14
	□ Le caryotype	14
e)	Fluorescence in situ hybridation (technique FISCH)	16
f)	Biologie moléculaire	17
g)	Autres examens	18
B.	Formes cliniques	19
1.	Formes selon le terrain	19
2.	Formes symptomatiques	19
3.	Formes cytogénétiques	19
4.	Formes évolutives	19
a)	La phase chronique	19
b)	La phase accélérée	20
c)	Phase blastique	21
5.	Diagnostics différentiels	23
VII.	Évolution/Complications	24
A.	Evolution	24
B.	Complications	25
1.	Les complications hématologiques	25
2.	Les complications vasculaires	25
3.	Les complications métaboliques	25
VIII.	Pronostic :	25
A.	Score de SOKAL	26
B.	Score d'Eutos	27

C. Score EURO (HASFORD, 1998) :	27
D. Score de Grotewohl	28
IX. LE TRAITEMENT	29
A. BUTS	29
B. LES MOYENS	29
1. Le traitement symptomatique	29
2. TRAITEMENT DE FOND :	30
□ LA CHIMIOThERAPIE	30
a) HYDREA : HYDROXIUREE	30
Contre-indications	31
Les effets secondaires	31
b) ARACYTINE ; Cytarabine	31
Mécanisme d'action	31
- Agents antinéoplasiques	31
- Antimétabolites spécifique de la phase S du cycle cellulaire	31
- Analogues de la pyrimidine	31
Présentation	31
Contre-indications	31
Mécanisme d'action	32
Contre-indications	32
□ LA GREFFE DE LA MOELLE OSSEUSE :	33
□ Les inhibiteurs de tyrosine kinase :	33
a) IMATINIB	34
Contre-indications :	34
b) DASATINIB :	35
Présentation :	35
c) NILOTINIB :	36
Les effets secondaires :	36
□ Radiothérapie :	36
a) LMC en phase chronique :	37
□ LMC en phase d'accélération :	39
□ LMC en phase d'acutisation :	39
a) Acutisation LAL :	39
b) Acutisation en LMA :	39

a) Réponse hématologique complète (RHC) :	40
b) Réponse cytogénétique :	40
c) Réponse moléculaire :	40

Partie pratique:

I. Objectifs :	2
A. Objectif principal :	2
B. Objectifs secondaires :	2
II. populations et méthodes :	2
1. Type, lieu et la durée de l'étude :	2
2. Population d'étude :	2
3. Recrutement des patients :	2
a) Critères d'inclusion :	2
b) Critères d'exclusion :	2
c) Echantillonnage :	2
4. Recueil des données :	2
a) Procédure de collecte des données :	2
b) Prise en charge avec les ITK et évaluation de la réponse au traitement :	2
III. Résultats de l'étude :	3
1. L'âge et le sexe :	3
2. Performance statut (Ps) :	4
3. Le motif de consultation :	5
4. Le délai du diagnostic :	5
5. Les signes cliniques :	6
6. Le caryotype et biologie moléculaire :	7
7. Les phases de la maladie :	7
8. Le bilan des complications de LMC :	8
9. Score de SOKAL :	9
10. Sur le plan thérapeutique :	9
a) Le traitement de la 1 ^{ère} intention :	9
<input type="checkbox"/> Les effets secondaires :	10
<input type="checkbox"/> Les effets secondaires non hématologiques :	10
<input type="checkbox"/> Les effets secondaires hématologiques :	11

<input type="checkbox"/>	Fenêtre et ajustement thérapeutique :.....	12
<input type="checkbox"/>	l'évaluation thérapeutique :.....	12
b)	Traitement de 2 ^{ème} intention :.....	12
<input type="checkbox"/>	Les effets indésirables :.....	12
<input type="checkbox"/>	Hématologiques :.....	13
<input type="checkbox"/>	Non hématologiques :.....	13
<input type="checkbox"/>	fenêtre et ajustement thérapeutique :.....	14
<input type="checkbox"/>	l'évaluation thérapeutique :.....	15
<input type="checkbox"/>	Les effets indésirables :.....	15
<input type="checkbox"/>	Hématologiques :.....	16
<input type="checkbox"/>	Non hématologiques :.....	16
<input type="checkbox"/>	fenêtre et ajustement thérapeutique :.....	17
<input type="checkbox"/>	l'évaluation thérapeutique :.....	18
c)	Traitement de 3 ^{ème} ligne :.....	18
<input type="checkbox"/>	Les effets secondaires :.....	18
<input type="checkbox"/>	Hématologiques :.....	19
<input type="checkbox"/>	Non hématologiques :.....	20
<input type="checkbox"/>	fenêtre et ajustement thérapeutique :.....	20
<input type="checkbox"/>	l'évaluation thérapeutique :.....	20
<input type="checkbox"/>	Evaluation cytogénétique :.....	20
11.	L'étude de la survie :.....	22
a)	Survie globale :.....	22
b)	Survie sans progression (SSP) :.....	22
c)	Survie sans évènement (SSE) :.....	22
IV.	Discussion :.....	23
1.	L'Age et le sexe :.....	23
2.	performance statut :.....	23
3.	Le motif de consultation :.....	23
4.	Le délai du diagnostic :.....	24
5.	Les signes cliniques :.....	24
6.	Le caryotype et la biologie moléculaire :.....	24
7.	Les phases de la maladie :.....	25
8.	Le bilan des complications :.....	25
9.	Le score de sokal :.....	25

a) Traitement de 1ere intension :	25
<input type="checkbox"/> Imatinib :	25
b) Traitement de 2 ^{ème} intension :	26
<input type="checkbox"/> Dasatinib :	26
<input type="checkbox"/> Nilotinib :	27
c) Traitement de 3 ^{ème} intension :	28
10. Etude de la survie :	28
a) La survie globale :	28
B. Survie sans progression (SSP) :	29
C. Survie sans évènement (SSE) :	29
Conclusion	30
Bibliographie	31
Résumé	34

Etude théorique

Introduction :

Les leucémies chroniques représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes qui se développent à partir de cellules sanguines jeunes au sein de la moelle osseuse et se propagent dans la circulation sanguine. (1)

Le caractère chronique de la maladie se définit sur l'évolution sur un ou plusieurs années. (2)

On distingue deux types de leucémies chroniques : les leucémies chroniques lymphoïdes et les leucémies chroniques myéloïdes.

La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par une prolifération clonale et maligne affectant une cellule souche myéloïde, associée à une anomalie cytogénétique acquise et clonale « le chromosome Philadelphie(Ph) » ; l'équivalent moléculaire est le transcrit BCR-Abl.

La mise au point dans les années 2000 d'une thérapeutique spécifiquement dirigée contre l'activité tyrosine kinase de la protéine hybride a considérablement changé le pronostic de cette affection.

L'évaluation des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au traitement est importante pour le suivi du patient et permet d'apprécier non seulement l'effet bénéfique du médicament mais aussi de définir des cas d'échec et de résistance thérapeutique. La cinétique de décroissance du transcrit BCR-ABL sous inhibiteurs de tyrosine kinase a une valeur pronostique de la réponse au traitement à long terme. (3)

Notre étude se porte essentiellement sur : la survie des patients atteints de LMC et l'évaluation thérapeutique des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK).

I. Définition :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne du groupe des syndromes myéloprolifératifs, dont fait partie : Leucémie myéloïde chronique, Maladie de Vaquez, Thrombocytémie essentielle, Myélofibrose chronique idiopathique (myélofibrose primitive) (4).

Il s'agit d'une prolifération monoclonale affectant la cellule souche pluripotente hématopoïétique, prédominant sur la lignée granuleuse. La maladie est associée à un réarrangement chromosomique récurrent appelé chromosome Philadelphie. Cette anomalie génétique correspond à une translocation réciproque équilibrée entre les chromosomes 9 et 22 aboutissant à un gène de fusion chimérique BCR-ABL1 puis à une protéine anormale responsable de la transformation leucémique.

La LMC évolue en trois phases : phase chronique, phase d'accélération et progresse constamment vers la forme aiguë, ou phase blastique, fatale en absence de traitement.

Son traitement a été révolutionné en 2001 par l'introduction du premier inhibiteur de tyrosine-kinase : l'Imatinib (thérapie ciblée). Ce dernier a fourni des résultats spectaculaires, permettant d'améliorer considérablement le pronostic vital des patients, ainsi que leur qualité de vie.

Néanmoins l'apparition de résistances a motivé le développement d'inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération (Dasatinib, Nilotinib), voire de troisième génération (Ponatinib). Cependant la greffe de moelle osseuse est à ce jour, le seul traitement curatif de la LMC. (5)

II. Epidémiologie :

En Algérie : L'incidence est en progression qui passe de 0,19 en 1994 à 0,40 en 2004 et à 0,44 en 2009. (6)

Une légère prédominance masculine est retrouvée avec un sexe ratio de 1,01. L'âge moyen au diagnostic est de 43.5 ans avec un pic de fréquence entre 36 et 45ans, ce qui fait de la LMC est une affection de l'adulte jeune.

En France : environ 1500 nouveaux cas par an .son incidence a tendance à augmenter, probablement en raison de l'allongement de l'espérance de vie.

A prédominance masculine : entre 1,4 à 2,2 hommes sont touchés pour une femme.

La maladie peut se révéler à n'importe quel âge mais la moyenne d'âge lors du diagnostic est de 53ans avec un pic de fréquence entre 50et 60ans, Elle est très rare chez les enfants. (7)(8)

La LMC représente 15 à 20% de tous les cas de leucémie.

III. Physiologie :

A. Anatomie et physiologie du sang :

Le sang est constitué d'un liquide, appelé plasma, et de cellules solides. Les cellules sanguines sont fabriquées dans la moelle osseuse, qui est la substance molle et spongieuse située au centre des os.

B. Structure :

Chez l'adulte, la moelle osseuse la plus active est celle des os iliaques, des os des épaules, des os de la colonne vertébrale (vertèbres), des côtes, du sternum et du crâne. Les cellules sanguines immatures qui se trouvent dans la moelle osseuse sont appelées cellules souches qui peuvent aussi être présentes en plus petite quantité dans la circulation sanguine

Le processus de développement des cellules sanguines à partir des cellules souches est appelé **hématopoïèse**. Au tout début de ce processus, les cellules souches commencent à se développer soit vers la lignée lymphoïde, soit vers la lignée myéloïde. (9)

C. Lignée cellulaire lymphoïde :

Les cellules souches lymphoïdes deviennent des lymphoblastes, qui eux deviennent des lymphocytes ; un type de globule blanc.

D. Lignée cellulaire myéloïde :

Les cellules souches myéloïdes deviennent des globules rouges qui transportent l'oxygène vers tous les tissus du corps, les plaquettes qui forment des caillots dans les vaisseaux sanguins endommagés afin d'arrêter les saignements, et certains types de globules blancs. (10)

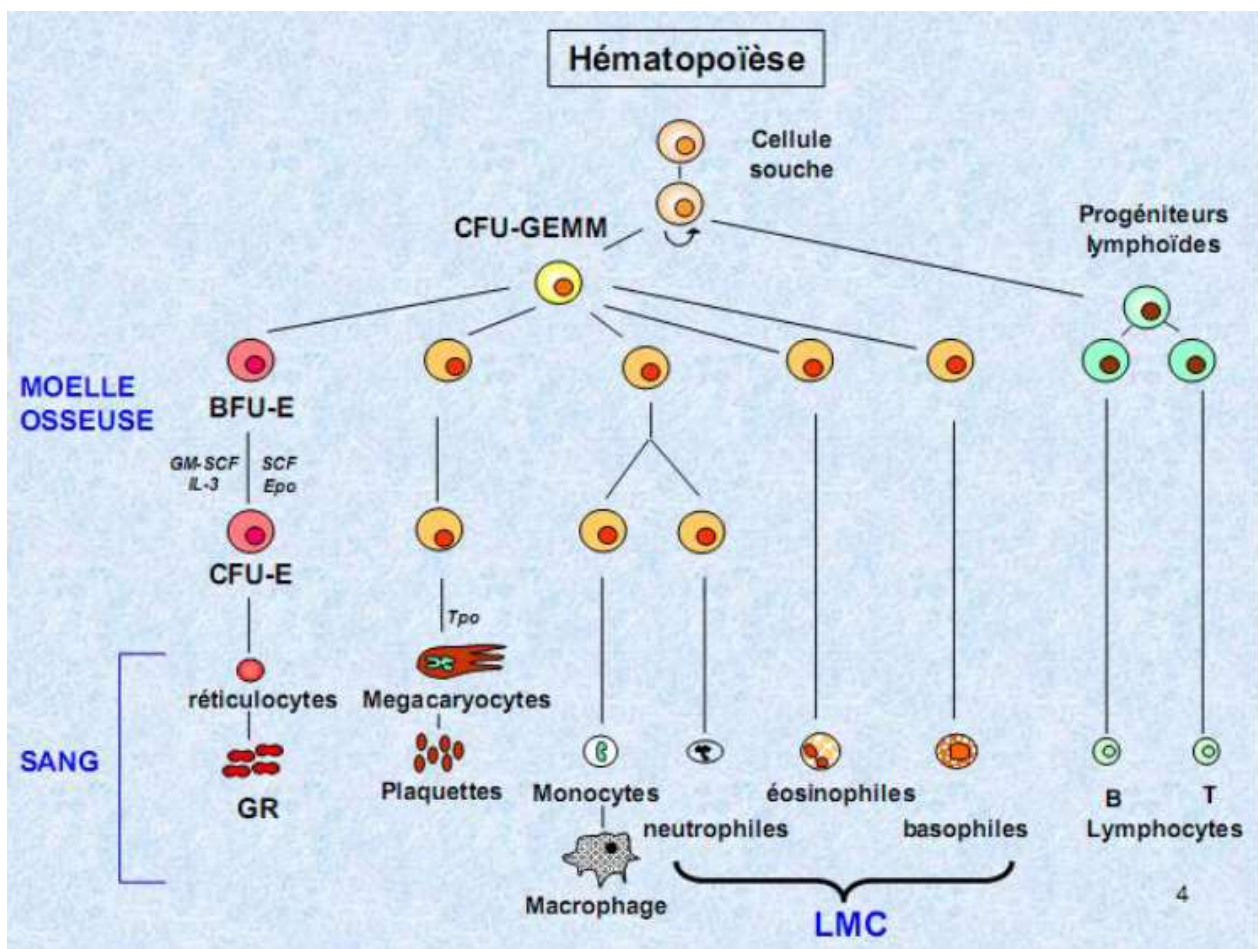


Figure 01: Les étapes de l'hématopoïèse

E. Types de globules blancs

Chaque type effectue un travail différent.

1. Lymphocytes :

On les trouve dans les ganglions lymphatiques, le thymus, la rate, les amygdales, les végétations adénoïdes et la moelle osseuse. Ils sont aussi présents dans le tissu lymphatique d'autres parties du corps, comme l'appendice, l'intestin grêle et d'autres structures de l'appareil digestif et de l'appareil respiratoire.

Les 3 types principaux de lymphocytes sont les suivants :

- **les lymphocytes B** qui produisent des anticorps pour combattre les bactéries, virus et autres substances étrangères.
- **les lymphocytes T** qui combattent les infections, détruisent les cellules anormales et contrôlent la réaction immunitaire;
- **les cellules tueuses naturelles (NK)** qui s'attaquent à toute cellule étrangère.

2. Granulocytes

Les granulocytes combattent les infections et s'activent en réaction à l'inflammation tissulaire. Les 3 types principaux de granulocytes sont les suivants :

- **les neutrophiles** sont les principales cellules qui luttent contre les infections. Elles entourent et absorbent, ou ingèrent, les bactéries ;
- **les éosinophiles** et **les basophiles** attaquent et détruisent tous les deux certains organismes parasites et s'activent lors d'une réaction allergique.

3. Monocytes

Les monocytes aident à combattre les infections en se transformant en cellules appelées macrophages, qui absorbent les envahisseurs étrangers comme les bactéries et les déchets des cellules mourantes. (11)

IV. Physiopathologie :

La leucémie myéloïde chronique se développe à partir de cellules souches myéloïdes anormales et évoluent lentement.

La maladie est liée à l'apparition d'une anomalie liée à la fusion de deux chromosomes des cellules souches de la moelle osseuse, provoquant l'apparition d'un petit chromosome anormal. C'est une anomalie chromosomique acquise et une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22, réalisant un chromosome chimérique également appelé **chromosome de Philadelphie**. Cette translocation est responsable de l'apparition d'un gène de fusion regroupant le gène **BCR** et le gène **ABL**.

BCR (break point cluster région) est sur le bras long du chromosome 22. *ABL* est un oncogène du bras long du chromosome 9. Le gène de fusion *BCR-ABL* code pour une protéine tyrosine kinase d'activité constitutive. Cette protéine est responsable d'une résistance à l'apoptose et d'une accélération du cycle cellulaire dans les cellules progénitrices myéloïdes, résultant en une importante expansion du compartiment myéloïde. Les mécanismes moléculaires de cet effet reposent sur une interaction avec le récepteur de l'interleukine 3, puis une stimulation de nombreuses voies dont aboutissant à l'activation des facteurs nucléaires. (12)(13)

L'accumulation d'anomalies cytogénétiques secondaires conduit à l'accélération de la LMC puis à sa transformation en leucémie aiguë. Cette transformation peut se faire aussi bien vers une leucémie aiguë myéloïde que vers une leucémie aiguë lymphoïde. (14)

Il existe par ailleurs des LMC dites atypiques, dans lesquelles le chromosome de Philadelphie n'est pas retrouvé, et qui touchent préférentiellement des sujets plus âgés. Elle se caractérise par une leucocytose moindre, une faible basophilie, une dysmyélopoïèse et un pronostic sombre.

La LMC évolue en trois phases : chronique, une phase d'accélération et une phase blastique, où la maladie se transforme en leucémie aiguë. (15)

V. Facteurs de risque :

A. Âge et sexe : LMC augmente avec l'âge, Les personnes de plus de 65 ans et de sexe masculin **sont plus susceptibles d'être atteintes de LMC.** (16)

B. Les radiations ionisantes : L'exposition à de très fortes doses de **radiation** est également un facteur de risque. (17)

C. Les radiations atomiques :

Une augmentation importante du nombre de LMC a été relevée chez les survivants à l'explosion des bombes atomiques A de Hiroshima et Nagasaki par rapport à la population générale avec une fréquence proportionnelle à la dose reçue.

Des cas de leucémies ont été notés chez des jeunes de moins de 25 ans habitant dans un rayon de 35 Km d'une base nucléaire française.

D. Les radiations médicales :

Malgré les mesures de protections, le risque de développer une LMC reste multiplié par deux chez les radiologues et les physiciens par rapport à la population générale.

Chez les malades, les radiographies répétées à des fins diagnostiques ne semblent pas augmenter le risque leucémogène si la dose totale n'excède pas 3 Gy et se trouve très étalée dans le temps.

- Le risque de LMC est plus élevé chez les personnes ayant déjà reçu une radiothérapie pour un autre cancer. **(18)**

E. Les intoxications :

1. Le benzène :

Des leucémies ont été reconnues entre 1950 et 1965 chez les travailleurs de la région parisienne exposés au benzène. C'est le seul agent connu et ceci depuis plus de 50 ans pour entraîner une hémopathie qui est d'abord faite d'hypoplasie médullaire avec pancytopenie périphérique, évoluant par la suite vers un état leucémique.

2. Les immunosuppresseurs :

Le traitement par immunosuppresseurs augmente le risque 10 à 15 fois par rapport à une population non traitée, avec un risque accru si: âge avancé, sexe masculin et durant les 15 premières années après le traitement.

F. Autres :

La leucémie est l'un des « 15 cancers » causés par le **tabagisme**. L'exposition aux **pesticides, gaz radon, formaldéhyde** a également été associée à la leucémie. L'**obésité** peut augmenter le risque d'une personne d'être atteint de LMC au cours de sa vie. **(19)**

VI. Etude clinique :

A. .Tableau de Diagnostic : LMC en phase chronique chez un adulte jeune :

1. Circonstances de découverte :

Souvent un début insidieux difficile à préciser.

Contrairement à d'autres formes de leucémies, la LMC est une maladie à évolution lente qui n'interfère pas complètement avec la production des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes ; Par conséquent, 50% des patients qui en souffrent peuvent ne présenter aucun signe ni symptôme et la découverte est fortuite lors d'un examen systématique.

-Dans le cas contraire, ils rapportent souvent les symptômes suivants :

- ✓ Pesanteur de l'hypochondre gauche(en rapport avec l'augmentation de la taille de la rate).
- ✓ asthénie
- ✓ dyspnée d'effort
- ✓ Fièvre
- ✓ Douleurs osseuses
- ✓ Perte de poids inexplicée
- ✓ Sueurs nocturnes
- ✓ Plus rarement ; complication inaugurale non spécifique : priapisme, infarctus splénique, tendance hémorragique, crise de goutte, thrombose veineuse, insuffisance respiratoire par leucostase. (18)



Figure n°02 : Asthénie et la dyspnée chez le sujet leucémique

2. Examen clinique :

-Il peut être normal ; comme on peut retrouver les signes cliniques suivants :

a) Splénomégalie :

Splénomégalie est le signe majeur ; quasi constante retrouvé dans 95% des cas, de volume variable souvent considérable. Elle conserve dans la plupart des cas sa forme, ses incisures sont perçues, avec consistance ferme, bord antérieur crénelé, surface régulière, mobile avec la respiration, indolore ou légèrement sensible à la palpation.

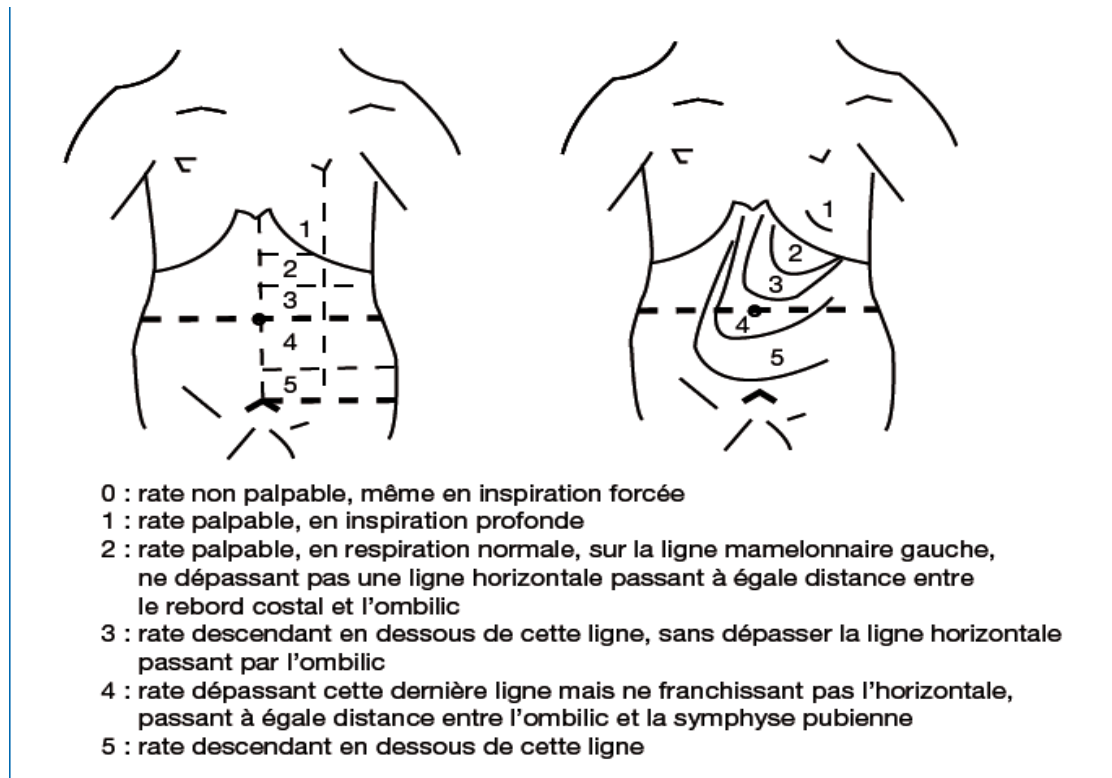


Figure n° 03 : les stades de la splénomégalie

b) Hépatomégalie :

Retrouvée dans 40% des cas, de volume modéré avec fonctions hépatiques normales.

c) Adénopathies périphériques :

Exceptionnelles de volume modeste ($\leq 1.5\text{cm}$).

d) Douleurs osseuses :

Surtout au niveau du sternum peut être spontanée ou plus souvent provoquée par la pression (signe de Craver).

Dans certains cas, **des tendances hémorragiques** : apparition d'un purpura et des hémorragies muqueuses. (18)

3. Examens complémentaires :

a) **Hémogramme** : Élément essentiel au diagnostic

FNS : Une hyperleucocytose considérable, pouvant dépasser 100 000/mm³.

L'anémie est fréquente, centrale par insuffisance de production et/ou périphérique par l'hypersplénisme, mais elle est souvent modérée (Hb<10g/dl chez 15% des patients) normocytaire normochrome.

Les plaquettes sont souvent en nombre normal, parfois hyperplaquettose (400 000 à 600 000/mm³), la thrombopénie est rare notamment au début de l'évolution.

FSP : Les cellules sanguines sont colorées et examinées au microscope optique. Ces échantillons mettent en évidence :

-Une hyperleucocytose franche, avec une formule leucocytaire très évocatrice, qui montre la présence massive des cellules granuleuses (90-95%), les polynucléaires neutrophiles 40-60%.

-Une myélémie constante, représentant plus de 20% des éléments (30-60), elle est constituée par des métamyélocytes et des myélocytes, quelques promyélocytes < 5.

- Blastes non différenciés et myéloblastes < 5% (si nombre plus élevé envisager une phase accélérée).

-Absence de signes de dysgranulopoïèse.

-Excès quasi constant de granulocytes basophiles jusqu'à 10 à 15% du total leucocytaire.

-Petit excès d'éosinophiles, pouvant dépasser 10G/L (5-20% du total leucocytaire).

-Les lymphocytes sont diminués en valeur relative (1-2%), normaux en valeur absolue (augmentation du nombre des lymphocytes T).

-Les monocytes sont en nombre normal sauf très rares cas d'hypermonocytose associée à un transcrite particulier.

-Les dystrophies érythrocytaires sont absentes ou discrètes (quelques hématies en larme « dacryocytes », l'érythroblastose sanguine lorsqu'elle existe est modérée (inférieure à 5%).

-Des anomalies morphologiques plaquettaires (macro thrombocytes) peuvent être observées ; présence de quelques noyaux nus de mégacaryocytes sur frottis sanguin dans 25% des cas. (18)

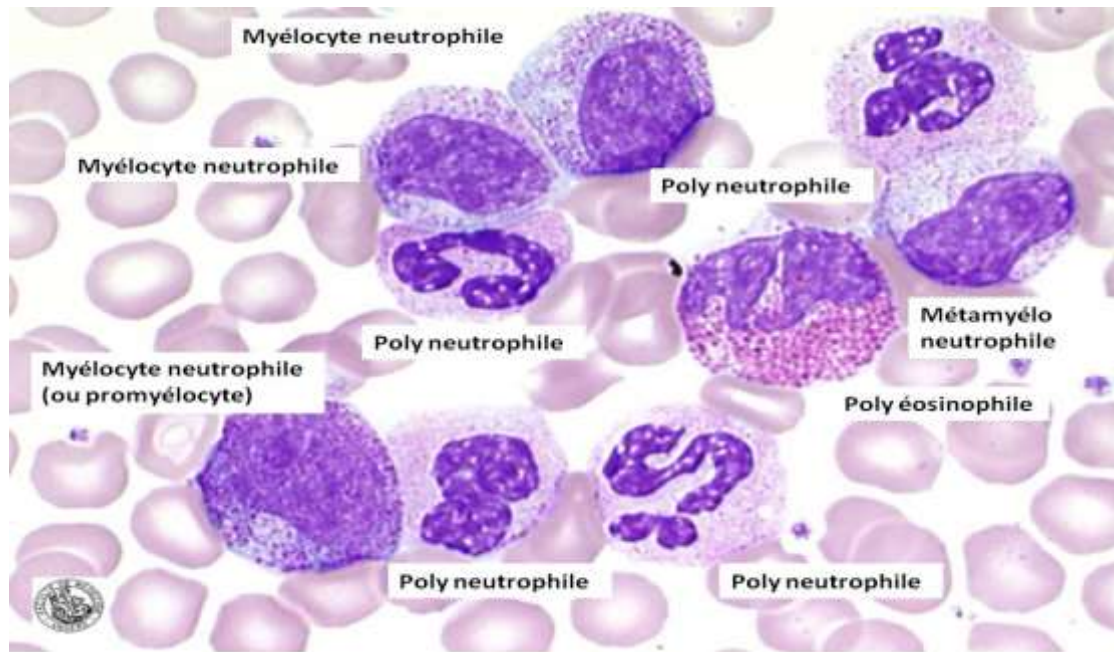
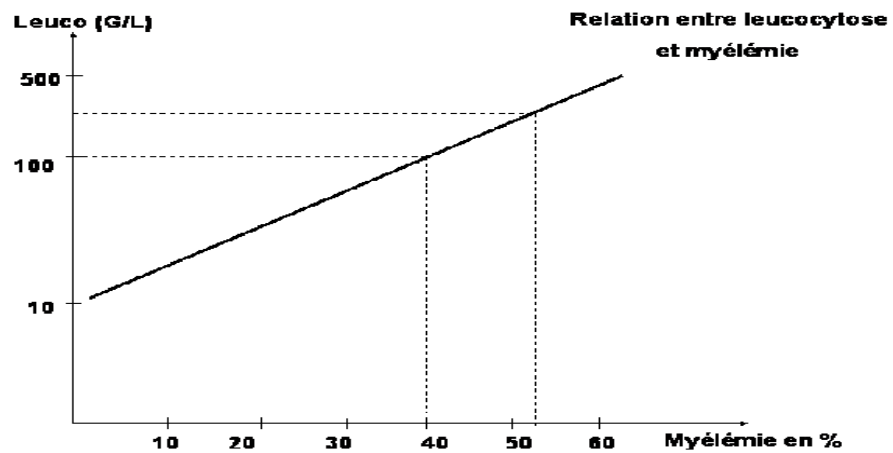


Figure n° 04 : la description des cellules nucléées au frottis



Une courbe représente la relation entre la leucocytose et la myélémie (19)

b) **Myélogramme** :est inutile au diagnostic de la LMC en phase chronique.

Réalisé pour :

* définir une acutisation

Ou

* une étude cytogénétique à la recherche du chromosome Philadelphie.

-La ponction médullaire facile à réaliser ; os de dureté normale.

-Le frottis médullaire : richement cellulaire, Les mégacaryocytes sont en nombre normal ou augmenté, souvent de taille réduite et avec noyau peu segmenté.

- Hyperplasie globale de la lignée granuleuse (tous stades bien représentés), habituellement sans excès de blastes (si blastes > 5%, envisager une phase accélérée).
- Excès d'éosinophiles et de basophiles, en parallèle de l'excès sanguin.
- Erythroblastopénie, classiquement < 10 %.
- Dans 30 % des cas : présence d'histiocytes riches en lipofuchsines de coloration +/- bleue appelés histiocytes bleu-de-mer ou pseudo-Gaucher (phagocytose excessive de leucocytes sénescents). (19)

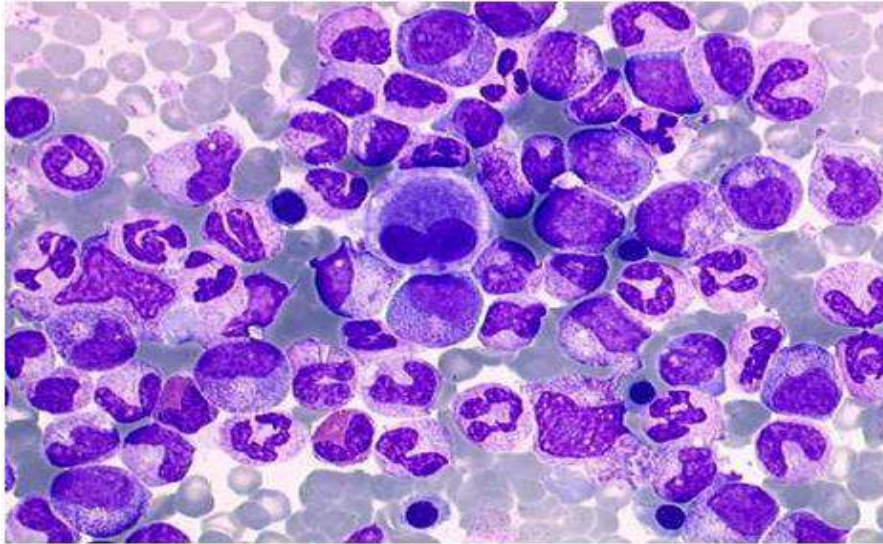


Figure n° 05 : Envahissement médullaire par la lignée granuleuse sur un frottis de myélogramme dans une LMC. (22)

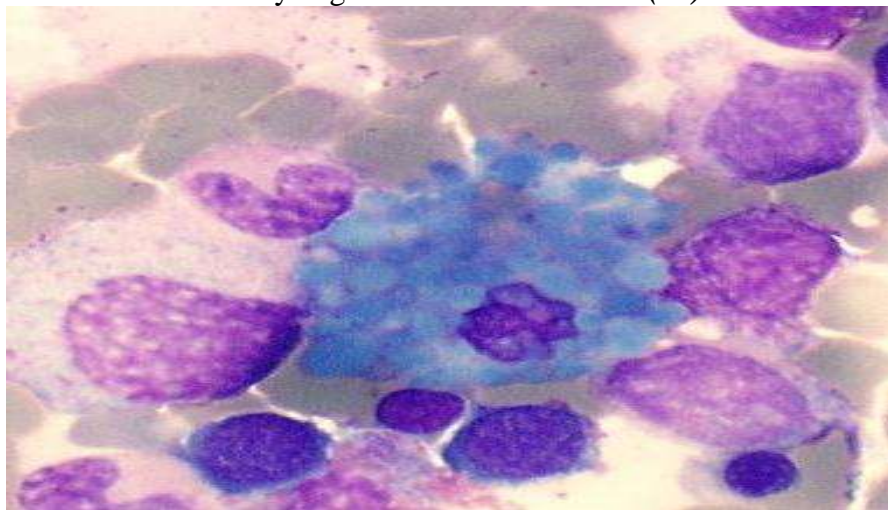


Figure n° 06 : Histiocyte bleu de mer

c) **Biopsie ostéomédullaire :**

N'est pas indispensable au diagnostic ;

* Moelle très riche avec raréfaction ou disparition des adipocytes : hyperplasie granulocytaire: rapport G/E = 10 – 30 (normale = 2-5)

* Myélofibrose absente, ou modérée de type réticulinique (plutôt associée aux formes avec volumineuse splénomégalie et/ou anémie et/ou excès de blastes). (19)

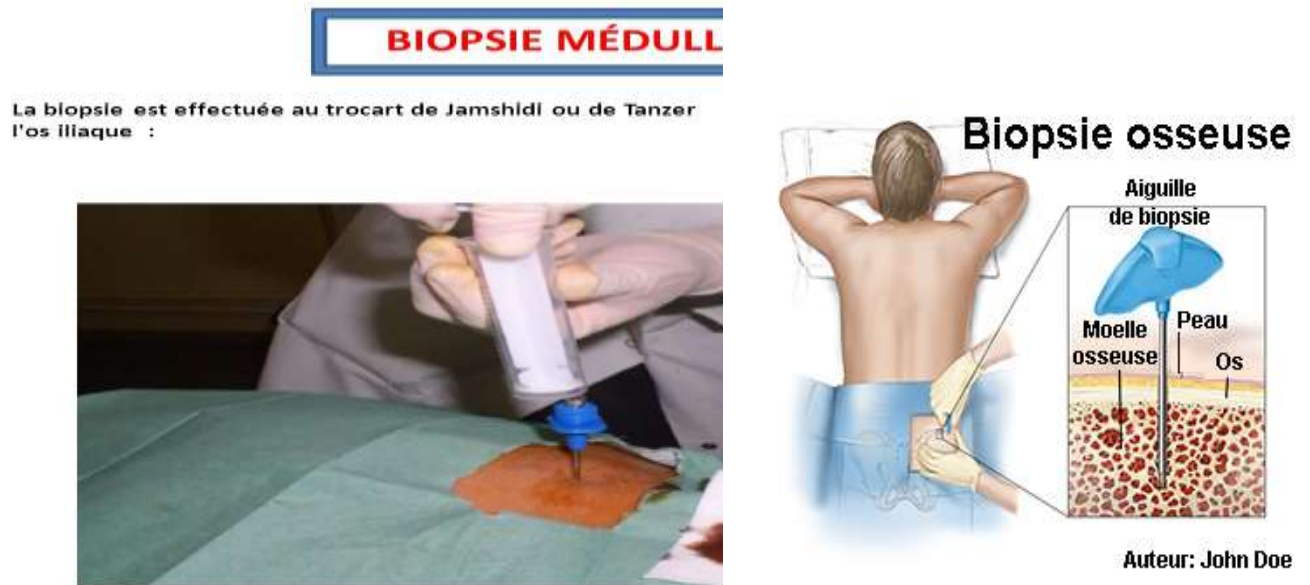


Figure n° 07 : la technique de la biopsie osseuse (20).

d) Cytogénétique :

➤ Le caryotype :

Peut être réalisé sur prélèvement de sang périphérique si myélémie nette, mais le matériel de choix est la moelle osseuse où il y a plus de cellules en cycle.

Il révèle dans plus de 95% des cas la présence du chromosome Philadelphie ou Ph1 qui correspond à un chromosome 22 raccourci, résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des Chr 9 et 22 : t(9;22)(q34;q11).

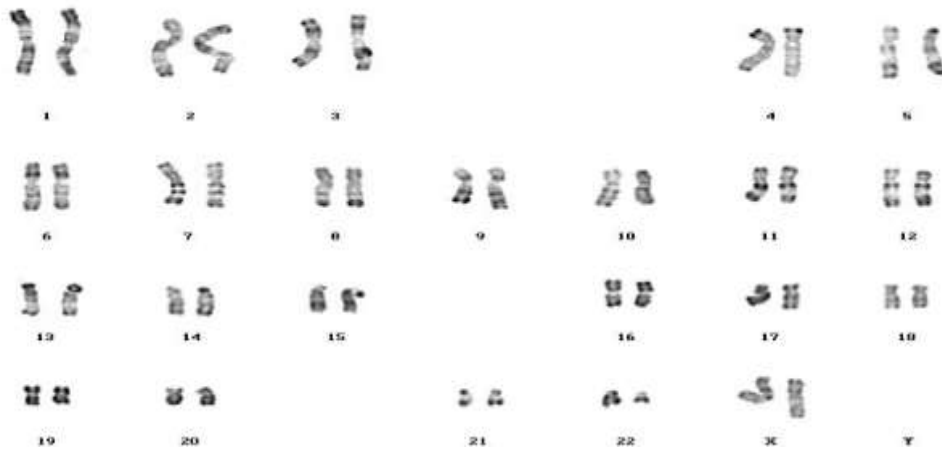


Figure n°08 :caryotype médullaire avec un chromosome 22 raccourci (19)
 Caryotype médullaire montrant un chromosome 22 raccourci
 correspondant au chromosome Philadelphie (image : F Brizard, Poitiers)

Sur le bras long du chromosome 9 le gène ABL (Abelson) se coupe (souvent entre les régions Ib et a2) et sa partie télomérique (a2 ...e19...) vient se localiser à la place de la partie télomérique du bras long du chromosome 22, après b2, b3,..., dans une région appelée BCR (break point cluster région). Cette translocation aboutit à un chromosome 22 très court (= Ph1) sur lequel se trouve le gène chimérique BCR-ABL, formé du début de BCR et le la fin d'ABL. (19)

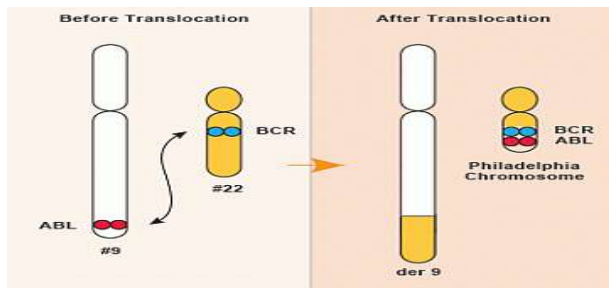
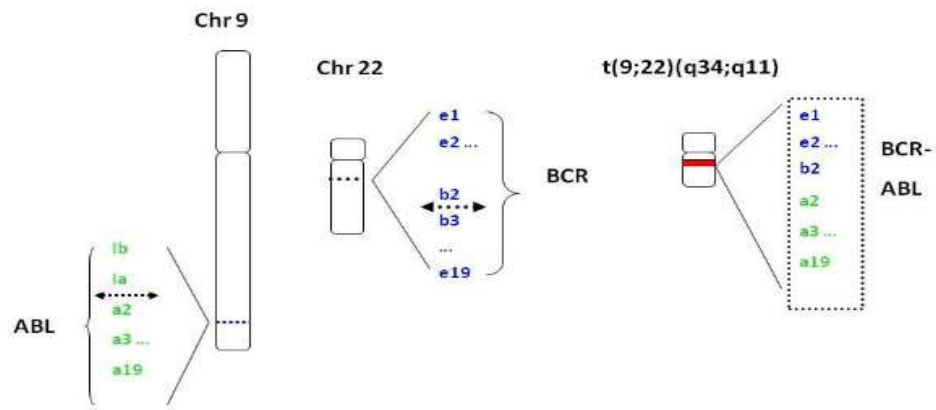


Figure n° 09 : La translocation

t(9,22) et la formation du gène BCR-Abl(19).

Dans < 5% des cas ; le Ph1 n'est pas retrouvé tel quel, mais impliqué dans des translocations complexes (Ph1 masqué).

Au diagnostic de la phase chronique de la LMC le Ph1 est généralement isolé.

Parfois on retrouve une ou quelques anomalies associées (trisomie 8 ou 19, duplication du Ph1, anomalies du 17) qui correspondent à une évolution clonale.

N.B. Le Ph1 est présent dans toutes les cellules myéloïdes et lymphocytaires B, plus rarement dans les lymphocytes T.

e) **Fluorescence in situ hybridation (technique FISCH) :**

Elle repose sur le principe de l'hybridation moléculaire de séquence complémentaire.

A l'aide d'une sonde rouge et une sonde verte, il est possible de visualiser directement la fusion BCR-ABL sous forme d'un spot jaune résultant de la fusion des deux couleurs.

Recommandée en cas d'absence de chromosome Philadelphie au caryotype conventionnel, ou chromosome Ph masqué.

Ne permet pas de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles.

Permet l'évaluation de la réponse cytogénétique au traitement. (20,21).

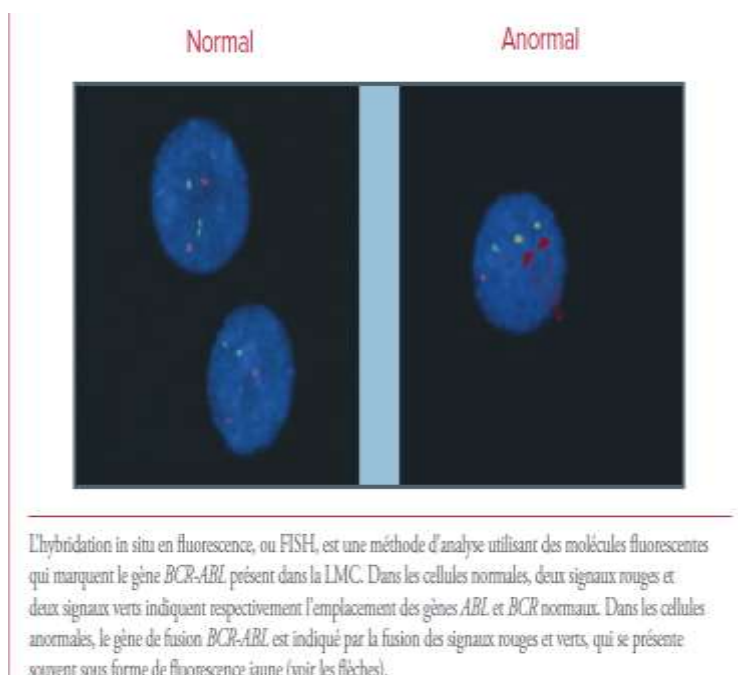


Figure n° 10: technique de FISH (hybridation in situ) et la visualisation du gène BCR-Abl(20).

f) **Biologie moléculaire :**

Elle consiste à extraire l'ADN puis isoler le gène anormal BCR-ABL dans les cellules de la moelle osseuse ou du sang grâce à des marqueurs spécifiques de ce gène.

- **Mise en évidence de l'anomalie :**

On recherche et on quantifie le transcrite chimérique par technique RQ-PCR : Rétro transcription (ARNm transformé en ADN complémentaire puis amplifié par PCR) et Quantification en temps réel.

Le ratio initial de transcrite chimérique par rapport au gène ABL [*BCR-ABL/ABL*] reflète la masse leucémique totale : il sera mesuré régulièrement pour le suivi de l'efficacité thérapeutique.

Remarque : il existe un kit permettant la mise en évidence de la protéine de fusion par cytométrie de flux, utilisant des billes recouvertes d'AC ajoutées à un lysat de cellules à tester. (19).

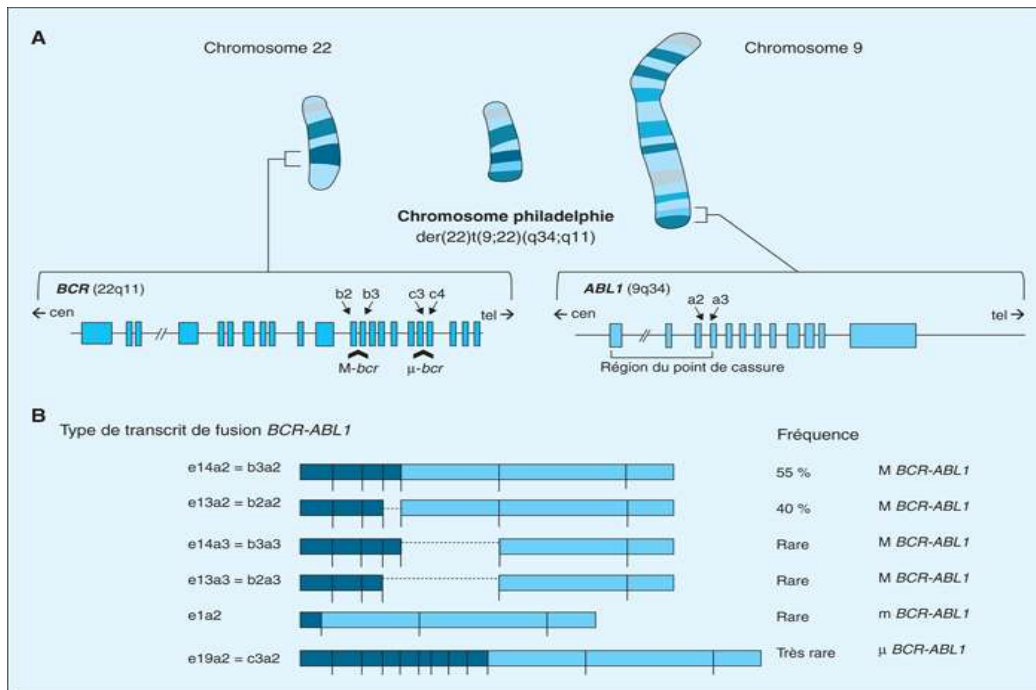


Figure n° 11 : Les types de transcrite de fusion BCR-Abl retrouvée par biologie moléculaire

g) **Autres examens :**

- **Hyperurécémie** : > 70mg/l chez l'homme ; > 60mg/l chez la femme (témoin de l'hyper catabolisme cellulaire).

- **Augmentation des LDH sériques.**

- **Augmentation de la vitamine B12 sanguine**, jusqu'à 10 fois la normale, par augmentation du transporteur transcobalamine 1 synthétisé par les granulocytes (mais cette vit B12 est peu disponible pour l'hématopoïèse)

- **Artéfacts biologiques** (in vitro) observables chez les patients très hyper leucocytaires

:

* pseudo hyperkaliémie si analyse faite sur sérum, secondaire au relargage de potassium par les leucocytes lors de la coagulation dans le tube;

* hypoglycémie et hypoxémie de consommation par les leucocytes.

*La cytochimie des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL; absence de positivité pour cette enzyme au Dg de la LMC) n'est plus prescrite.

-**Temps du saignement allongé**(TS) (thrombopathie).(18,19)

B. Formes cliniques :

1. Formes selon le terrain :

- LMC de l'enfant : rare 2 à 5%.
- LMC de la femme enceinte : ce qui pose un problème thérapeutique.
- LMC du sujet âgé.

2. Formes symptomatiques :

3. Formes associées :

- forme sans splénomégalie.
- à une thrombocytose.
- à une Myélofibrose.

3. Formes cytogénétiques :

- LMC avec PH variant.
- Délétion du chromosome 22.
- Translocation sur un autre chromosome que le 9.
- LMC sans Ph.

4. Formes évolutives :

Elle est composée de trois groupes, appelés « phases ». Connaître la phase de la LMC aide à définir un traitement approprié et à établir le pronostic du patient. Les trois phases de la LMC sont les suivantes :

- Phase chronique
- Phase accélérée
- Phase blastique

a) La phase chronique :

Cette première phase d'installation progressive et insidieuse dure en moyenne 3 à 5 ans.

- peut être symptomatique ou non;

-Une hyperleucocytose ;

-répond habituellement bien au traitement standard (les symptômes disparaissent, le nombre de globules blancs revient à la normale, le taux d'hémoglobine s'améliore et la taille de la rate diminue).

Si elle n'est pas traitée, la LMC en phase chronique finit par évoluer vers une LMC en phase accélérée. (20)(21).

b) La phase accélérée :

Transition inconstante ; se caractérise par une résistance croissante aux traitements.

Sa durée est de 12 à 18 mois maximum.

La phase accélérée s'accompagne d'une augmentation du nombre de blastes immatures et, parfois, de nouvelles altérations chromosomiques, qui s'ajoutent à la présence du chromosome Ph.

La LMC en phase accélérée se définit par : OMS 2008

- ⇒ Blastose périphérique ou médullaire entre 10 et 19% ;
- ⇒ un taux sanguin de basophiles de plus de 20 % ;
- ⇒ un nombre élevé de globules blancs ;
- ⇒ un nombre de plaquettes $< 100000/\text{mm}^3$ indépendamment du traitement ou > 1 million/ mm^3 ne répondant pas au traitement ;
- ⇒ une augmentation de la taille de la rate ;
- ⇒ Une anémie ;
- ⇒ Le caryotype peut montrer des anomalies surajoutées, telles que des trisomies des chromosomes 8 ou 19 ou des doubles chromosomes Philadelphie.

Dans la phase accélérée, le nombre de cellules LMC augmente plus rapidement et provoque des symptômes tels que de la fatigue, de la fièvre, une perte de poids et une augmentation de la taille de la rate. Si elle n'est pas traitée, la LMC en phase accélérée finit par évoluer vers une LMC en phase blastique. (20).

Critères de la phase accélérée	OMS 2018	ELN (Baccarini, 2009,2013)
% blastes sg ou moelle osseuse	10-19%	15-29% ; ou : Blastes +Promyélo (sg ou MO) >30%. mais blastes < 30%
Basophiles sanguines %	≥ 20 %	≥ 20 %
Thrombopénie persistante et non liée au trt	< 100 G/L	< 100 G/L
Apparition des anomalies clonales dans les cellules Ph + pendant le trt	+	+
Augmentation du vol splénique ou aug du nbre de leuco. Ne répondant pas au trt	+	

Tableau n°01 : représente les critères de la phase accélérée selon OMS et ELN (19)

c) Phase blastique :

La phase blastique ou phase d'acutisation survient dans un délai médian de 4 ans.

Phase terminale de la maladie dont l'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois avec une augmentation de la résistance au traitement et un tableau clinique semblable à celui de la leucémie aiguë. Suivant l'expression des marqueurs cellulaires de surface, on distingue les types suivants : (22)

- Crise blastique lymphoïde : 20–30 % des cas.
- Crise blastique myéloïde : 60–70 %.
- Autres ou formes mixtes : 10 %.

Cette phase 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 avec perte de poids, fièvre et sueurs nocturnes, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire, complications infectieuses, nodules sous-cutanés, lésions hémorragiques et douleurs osseuses.

La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Il y a systématiquement rechute.

Une étude basée sur la RT-PCR quantitative (mesure du nombre de transcrite BCR/ABL) a montré que l'augmentation de l'expression du transcrite semble précéder de quelques mois le passage de la phase chronique vers l'accélération et la transformation.

Comme cela peut avoir débuté pendant la phase d'accélération, on constate de nombreuses anomalies moléculaires portant sur le nombre de chromosomes (trisomie des chromosomes 8, 19, Philadelphie).(23).

Critères de la phase blastique	OMS 2008	ELN
% blastes sg ou MO	≥ 20 %	≥ 30 %
Prolifération blastique extra médullaire (sauf la rate)	+	+
Présence de grands amas blastiques à la BOM	+	

Tableau n° 02 : représente les critères de la phase blastique selon OMS 2008 et ELN (19).

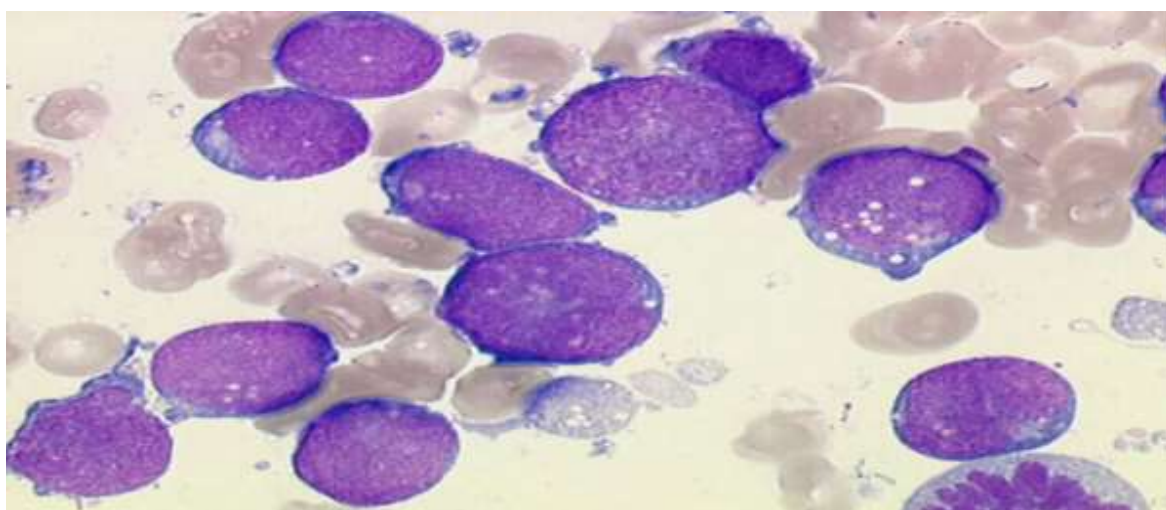


Figure n°12 : MO au cours d'une phase blastique de LMC : aspect évocateur de LAL (19)

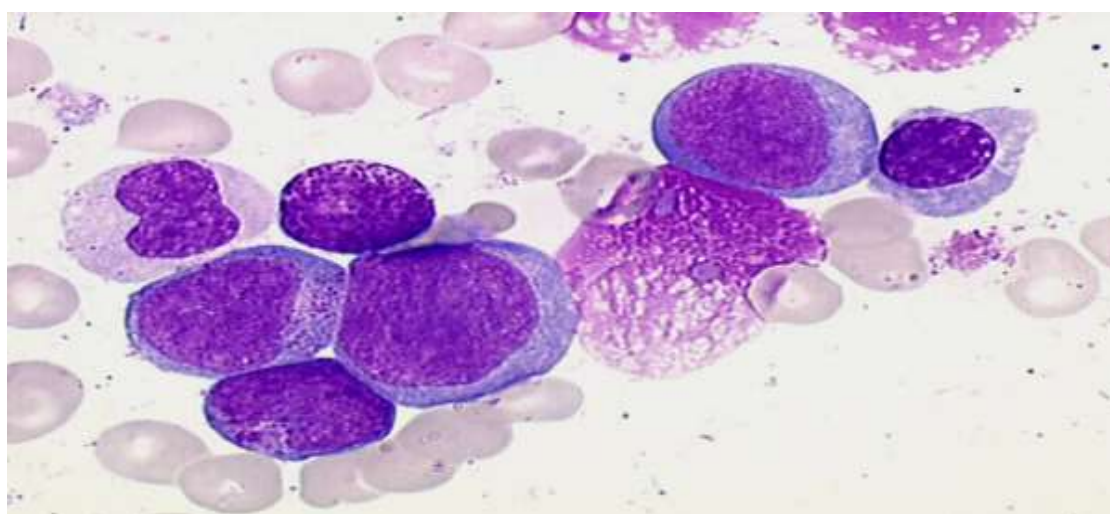


Figure n°13 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO d'un excès de grands myéloblastes (19).

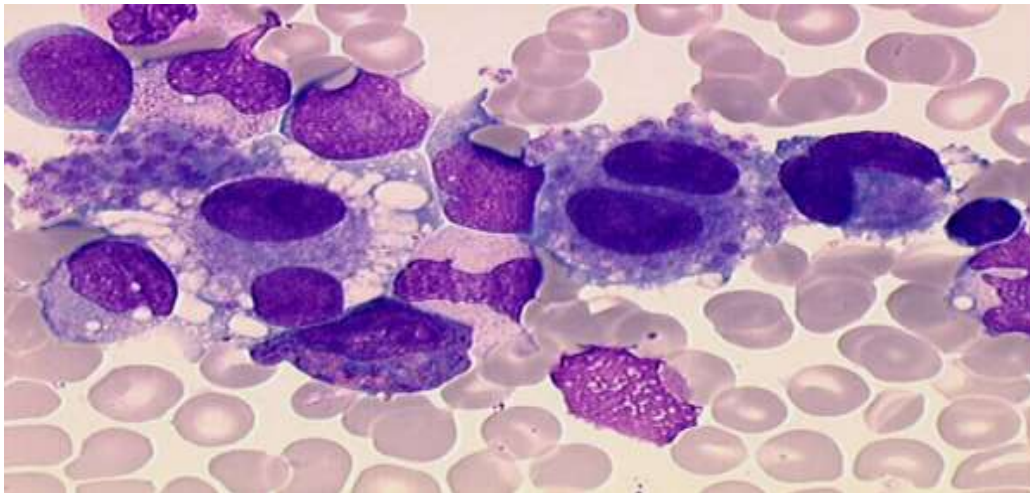


Figure n°14 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO de micro mégacaryocytes et de blastes peu différenciés(19).

5. Diagnostics différentiels

La LMC ne peut guère être confondue qu'avec les réactions leucémoïdes qui sont des états non-leucémiques dans lesquels le tableau hématologique et parfois le tableau clinique (anémie, grosse rate, hémorragies) présentent une certaine ressemblance avec les autres leucémies.

-DEVANT UNE POLYNUCLÉOSE NEUTROPHILE AVEC MYÉLÉMIE

La situation clinique est généralement bien différente.

- Etats infectieux ou inflammatoires sévères : mais la N° leucocytaire est rarement > 50 G/L, la myélémie modérée < 15%, et il n'y a pas d'excès de polynucléaires basophiles.
- Syndrome paranéoplasique par synthèse de cytokines stimulant la granulopoïèse : N° leucocytaire parfois > 100 G/L, mais sans myélémie.

-LES AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

- Dans quelques cas (5-10 %) la LMC peut se présenter sous une forme où la polyglobulie ou l'hyperthrombocytose prédominent : ceci justifie la recherche systématique d'un remaniement bcr-abl au cours de toutes les polyglobulies vraies et les TE.

La recherche de la mutation JAK2 n'est jamais présente dans la LMC.

- La splénomégalie myéloïde chronique peut-être initialement hyperleucocytaire, mais il existe alors une érythromyélie (érythroblastes = 2 - 10%), et des anomalies morphologiques franches des hématies (anisopoïkilocytose, nombreuses hématies en larme) et des plaquettes (macrothrombocytes). Outre l'absence de Ph1, la ponction médullaire est de réalisation technique difficile (os très dur) ; la BOM permet le diagnostic définitif.

-LES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS / MYÉLODYSPLASIQUES.

- Dans sa forme proliférante la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) associe splénomégalie, hyperleucocytose, polynucléose neutrophile et myélémie : mais il existe une monocytose excessive (> 1G/L), la myélémie est plus modérée, une dysgranulopoïèse est souvent présente. Il n'y a pas de chromosome Ph1.

- Les exceptionnelles LMC atypiques ressemblent plus ou moins à des LMC proliférantes, et sont toujours Ph1 négatives. (24)

VII. Évolution/Complications :

A. Evolution :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est longtemps restée une maladie de mauvais pronostic, se transformant inévitablement en leucémie aiguë pouvant échapper à toute possibilité thérapeutique.

La greffe allogénique de moelle osseuse était alors le seul traitement curatif disponible, mais tous les patients ne pouvaient pas en bénéficier, les donneurs compatibles étant rares et son taux de mortalité approchant les 20 %.(25)

Depuis le début des années 2000, des nouvelles thérapies dites ciblées, permettant de freiner la croissance anarchique des cellules cancéreuses, ont transformé le pronostic de la maladie. Les patients atteints de LMC peuvent désormais espérer voir leur état se stabiliser au point de permettre la poursuite d'une activité professionnelle, sous réserve d'un traitement continu, avec une espérance de vie normale. (26).

Avec l'Imatinib, la survie est > 90%, 5 ans après le diagnostic en phase chronique de leucémie myéloïde aiguë. Avant l'utilisation de l'Imatinib, 5 à 10% des patients

mourraient dans les 2 ans suivant le diagnostic ; 10 à 15% mouraient chaque année par la suite. La médiane de survie était de 4 à 7 ans. La plupart (90%) des décès font suite à une crise blastique ou à une phase accélérée de la maladie. La médiane de survie après une crise blastique était d'environ 3 à 6 mois, ou plus en cas de rémission. (27).

La leucémie myéloïde chronique à chromosome Ph–négative, la leucémie neutrophile chronique et la leucémie myélomonocytaire chronique ont un plus mauvais pronostic que la leucémie myéloïde chronique à Ph–positif et sont considérés comme des syndromes myélodysplasiques. (28).

B. Complications :

Les complications émaillant l'évolution en dehors de toute thérapeutique.

1. Les complications hématologiques :

- Anémie sévère.
- Les infections opportunistes.
- Les syndromes hémorragiques sévères.

2. Les complications vasculaires :

- Les infarctus splénique et le priapisme se voient surtout chez le patient mal équilibré par la mono chimiothérapie ou début de la maladie
- Les thromboses artérielles osseuses sont responsables d'ostéonécrose et d'ostéosclérose
- Les thromboses cérébrales se voient dans les formes hyperleucocytaires.

3. Les complications métaboliques :

*Hyper uricémie.

*Insuffisance rénale par tubulopathie au lysozyme. (29)

VIII. Pronostic :

Outre les phases de la LMC, d'autres facteurs influencent sur les décisions liées au traitement et sur l'établissement du pronostic. Ils sont appelés « facteurs pronostiques ».

- l'âge ≥ 60 ans ;
- la rate débordant de 10 cm ou plus du rebord costal ;
- les basophiles $\geq 7\%$ dans le sang ou $\geq 3\%$ dans la moelle ;
- les plaquettes $\geq 700\,000/\text{mm}^3$;
- les signes de phase accélérée : basophiles $\geq 20\%$ dans le sang, plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$, blastes $\geq 15\%$ dans le sang, blastes + promyélocytes $> 30\%$ dans le sang, évolution cytogénétique clonale.

-Un grand nombre de ces facteurs sont utilisés dans les index pronostiques afin d'évaluer l'évolution de la maladie chez les patients atteints de LMC. Il existe actuellement trois index pronostiques permettant de déterminer le score de risque d'un patient :

A. Score de SOKAL :

Il reflète de la masse tumorale et du potentiel évolutif de la maladie. Il doit être effectué au diagnostic et avant tout traitement.

Il peut être calculé grâce à une formule exponentielle :

$$\exp[0,0255 (R-8,14) + 0,0324 (B- 2,22) + 0,1025 ([P/700]^2 - 0,627) + 0,0173 (Ht-34,2) + 0,2682 (S-1,4)],$$

Dans laquelle R, B, P, Ht et S sont définis de la façon suivante :

- R : taille du débord de la rate sous le rebord costal, en cm ;
- B : pourcentage de blastes dans le sang ;
- P : taux de plaquettes ($N. \times 10^9/L$) ;
- Ht : pourcentage d'hématocrite ;
- S : sexe (féminin = 2, masculin = 1).

Les patients sont ainsi classés en fonction de ce score en faible risque, risque intermédiaire et risque élevé :

- Risque faible $< 0,8$ dont la survie à 2ans est de 95%
- Risque intermédiaire $0,8 - 1,2$: la survie à 2ans est de 90%
- Risque élevé $> 1,2$: la survie à 2ans est de 65%.

Pour les < 45 ans, la formule tient compte du sexe et non de l'âge :

$$\exp[0,0255 (R-8,14) + 0,0324 (B- 2,22) + 0,1025 ([P/700]^2 - 0,627) + 0,0173 (Ht-34,2) + 0,2682 (S-1,4)]$$

Le score de Sokal est l'indice le plus utilisé à l'heure actuelle, car le plus discriminant concernant l'indication de l'Imatinib, même si d'autres scores ont été proposés. **(30)(31)**.

B. Score d'Eutos :

Le nouveau score EUTOS prédit une rémission cytogénétique complète (CCgR) 18 mois après le début du traitement, ce qui est un important facteur de prévision de l'évolution de la maladie. Les patients sans CCgR à ce stade du traitement ont moins de chances d'en obtenir un ultérieurement et courent un risque élevé de maladie évolutive à la phase blastique et accélérée.

Les prédicteurs les plus probants de la CCgR à 18 mois sont la taille de la rate et le pourcentage de basophiles. La taille de la rate est mesurée en cm sous la marge costale, les basophiles en pourcentage dans le sang périphérique. Les deux doivent être évalués au départ. Leur relation avec CCgR est exprimée par la formule :

$$7 * \text{basophiles} + 4 * \text{taille de la rate}$$

Si la somme est supérieure à 87, le patient risque fortement de ne pas atteindre un RCCg à 18 mois, alors qu'une somme inférieure ou égale à 87 indique un risque faible.(32).

C. Score EURO (HASFORD, 1998) :

Hasford et al. Ont montré, en 1998, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron. Ils ont donc proposé un nouvel indice permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale.

Le score de Sokal restera cependant plus discriminant pour les inhibiteurs de tyrosines kinases.

Trois groupes sont ainsi formés :

-le groupe à bas risque : $\text{index} < \text{ou} = 780$, la médiane de survie est de 98 mois

-le groupe à risque intermédiaire : index compris entre 780 et 1 480, survie est de 65 mois ;

-le groupe à haut risque : index strictement supérieur à 1480, survie est de 42 mois.

$$\text{Indice} = [(0,6666 \times \text{âge}) + (0,0420 \times \text{rate}) + (0,0584 \times \text{blastés}) + (0,0413 \times \text{éosinophiles}) + (0,2039 \times \text{basophiles}) + (1,0956 \times \text{plaquettes})] \times 1\,000$$

Score	Survie médiane
Bas \leq 780	96 mois
Int $>$ 780 et \leq 1480	65 mois
Haut $>$ 1480	42 mois

Age : âge en années (Age = 0 si il est $<$ 50ans)

Rate : taille en cm sous le rebord costal

Blastés : pourcentage de blastés 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. (22)

D. Score de Grotewohl :

Il permet d'estimer la survie à 5 ans des patients qui sont proposés pour une allogreffe de moelle osseuse.

Il dépend de l'âge, du stade de la LMC, l'intervalle entre la greffe et le diagnostic, le sexe du receveur, le type de donneur. 07 cotes ont été ainsi établies de 0 à 6, sachant que 0 représente le pronostic le plus favorable. (22).

Score	0	1	2
Age	< 20 ans	20 à 40 ans	> 40 ans
Stade	Phase chronique	Phase d'accélération	Crise blastique
Délai diagnostic/greffe	< 1 an	> 1 an	
Sexe du receveur	Autre	Femme ou homme	
Type de donneur	Géno-identique	Non apparenté	

Tableau n°03: score de Grotewohl(22)

IX. LE TRAITEMENT

A. BUTS :

- Obtenir une rémission complète : la disparition des signes de la maladie.
- une rémission hématologique, cytogénétique et moléculaire.
- Prévenir les complications liées a la maladie ou le traitement.
- Assurer une surveillance régulière des patients pour une meilleure observance.
- Permettre au patient de reprendre ses activités quotidiennes normales.
- D'augmenter la durée de vie en améliorant la qualité de vie des patients.

B. LES MOYENS :

1. Le traitement symptomatique :

Pour contrôler les complications habituellement causées par les traitements et la maladie même :

- L'hospitalisation de patient dans un milieu spécialisé.
- Conditionnement de malade en fonction de son état général.
- Voie d'abord veineux.
- Réhydratation de patient par le sérum salé isotonique.
- Assurer la ration de base de patient.

- Antibiothérapie prophylactique.
- Pansement gastrique pour prévenir l'ulcère gastrique de stress.
- Antalgique en cas de douleur.
- Surveillance des constantes hémodynamique : PA, FC, FR, T°, Quantifier la diurèse.
- Oxygénothérapie en cas détresse respiratoire.
- Epuration extra rénale en cas d'insuffisance rénale ou surcharge (OAP....)
- Indication chirurgicale pour assurer l'hémostase en cas de rupture splénique.
- Anticoagulant à dose préventive 0,4 ml une fois par jour en S/C.(05)
- Transfusion de sang (culot globulaire) si une anémie mal tolérée ou sévère. De plaquettes(CUP), de plasma frais congelé et de cryoprécipité au besoin.
- La leucaphérèse : pour réduire un nombre très élevé de globules blancs.
- Traitement du syndrome de lyse tumorale : hyperhydratation par voie intraveineuse, administration d'allopurinol, de bicarbonate de soude, de rasburicase (Fasturtec).
- Vaccination annuelle anti grippal
- Vaccination anti-pneumocoque tous les 05 ans.
- le soutien psychologique
- suppléments nutritionnels en cas de malnutrition
- antidépresseurs contre la dépression
- sommifères pour aider à améliorer votre sommeil. (06)

2. TRAITEMENT DE FOND :

➤ **LA CHIMIOThERAPIE**

a) HYDREA : HYDROXIUREE

Mécanisme d'action :

- Antinéoplasiques :anti métabolites et immunomodulateurs,
- CYTOSTATIQUE actif sur l'ADN. Elle inhibe la synthèse de l'ADN sans altérer la synthèse de l'ARN. Son action est rapide et s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse. Elle inhibe d'abord la granulopoïèse puis la thrombocytopoïèse et, en dernier lieu, l'érythropoïèse.

Ces effets sont rapidement réversibles après l'interruption du traitement.

HYDREA exerce aussi une action radio sensibilisante.(33)

Présentation : gélule de 500 mg.

La dose recommandée :est de 30 à 50 mg par kg de poids.

Contre-indications :

- Hypersensibilité hydroxycarbamide ou à l'un des excipients ;
- Grossesse et Allaitement ;
- Fonction médullaire altérée ;
- Absence de contraception efficace ;
- Intolérance au galactose ;
- Déficit en lactase ;
- Syndrome de malabsorption du glucose ;
- Association avec le vaccin antiamarile (fièvre jaune) .(34)

Les effets secondaires :

Hépatotoxicité, Dépression médullaire, Affections de la peau et des tissus sous cutanés allant d'un simple rash maculopapuleux, rash papulaire, ulcère cutané, jusqu'au Cancer cutané, Affections gastro-intestinales, néphrotoxicité.(33)

b) ARACYTINE ; Cytarabine

Voie d'administration : IV /, SC intrathécale

Mécanisme d'action :

- Agents antinéoplasiques
- Antimétabolites spécifique de la phase S du cycle cellulaire
- Analogues de la pyrimidine. (33)

Présentation : amp 500mg, 1g ,2g

Contre-indications :

- Hypersensibilité cytarabine
- Aplasie médullaire
- Encéphalopathie dégénérative
- Allaitement et Grossesse
- Absence de contraception efficace
- Vaccins vivants atténués et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.(34)

Les effets secondaires :

Hématotoxicité, Réaction anaphylactique, Neurotoxicité, Conjonctivite, Alopécie, toxicité digestive, Hépatotoxicité, néphrotoxicité.(33)

c) INTERFERON

Cytokines et immun modulateurs.

Présentation :

ROFERON-A 4, 5,6 ,9 ,3 Millions UI Injectable SC boîte de 12 seringues pré remplies de ½ ml.(34)

Mécanisme d'action :

Roféron-A permet d'obtenir une rémission hématologique chez 60 % des patients en phase chronique de Leucémie Myéloïde Chronique, quel qu'ait été le traitement précédent. Deux tiers de ces patients présentent une réponse hématologique complète au plus tard 18 mois après la mise en route du traitement, l'interféron alfa-2a peut engendrer des réponses cytogénétiques soutenues et durables au-delà de 40 mois.

Posologie :

Il est conseillé d'administrer Roféron-A en injection sous-cutanée pendant 8 à 12 semaines à des patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

Jours 1 à 3 : 3 millions UI/jour
Jours 4 à 6 : 6 millions UI/jour
Jours 7 à 84 : 9 millions UI/jour(33)

Durée du traitement :

Les patients doivent être traités au minimum huit semaines, et même de préférence, pendant au moins douze semaines,

Les patients répondeurs doivent être traités jusqu'à rémission hématologique complète ou pendant 18 mois au maximum. Tous les patients en rémission hématologique complète doivent poursuivre le traitement à la posologie de 9 millions UI/jour (posologie optimale) ou de 9 millions UI 3 fois par semaine (posologie minimale) afin d'obtenir une réponse cytogénétique le plus rapidement possible.

La durée optimale du traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique par Roféron-A n'a pas été déterminée bien que des réponses cytogénétiques aient été observées deux ans après le début du traitement. (35)

Contre-indications :

- Hypersensibilité interféron alfa-2a
- Affection cardiaque sévère

- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance médullaire sévère
- Atteinte des fonctions du SNC
- Enfant de moins de 3 ans
- Absence de contraception efficace (34)

➤ **LA GREFFE DE LA MOELLE OSSEUSE :**

Elle constitue à ce jour le seul traitement curatif reconnu de la leucémie myéloïde chronique (LMC) ; précédée par une chimiothérapie et ou une radiothérapie intensives pour:

- détruire la moelle osseuse malade afin de "faire de la place" pour les nouvelles cellules souches,
- éliminer un maximum de cellules cancéreuses.
- affaiblir le système immunitaire du patient pour éviter que celui-ci n'attaque les cellules greffées, après la transfusion et ne rejette le greffon.(35)

Ce type de traitement peut toutefois être difficile à mettre en œuvre pour différentes raisons :

- risque de complications,
- risque de rejet de la greffe,
- difficultés à trouver un donneur compatible
- Dans 20% des cas minimum, la greffe échoue et aboutit au décès du patient.

Indications :

- ✓ Echec aux ITK
- ✓ Translocation I315
- ✓ LMC accutisée après l'obtention d'une rémission. (33)

Les greffes sont en général proposées à des patients de moins de 55 ans, plus aptes à supporter ce traitement.

➤ **Les inhibiteurs de tyrosine kinase :**

Sont des médicaments qui ciblent la protéine BCR-ABL anormale :

a) IMATINIB

-Le développement de cette molécule a commencé vers la fin des années 1980, L'Imatinib a obtenu l'agrément aux ETAT-UNIS en mai 2001 dans le traitement des LMC.(36)

Présentation : GLIVEC 100 mg, gélule, boîte de 120

GLIVEC 400 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30.(34)

Mécanisme d'action :

L'Imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo*. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positives.

- Patients adultes en phase chronique de LMC : la posologie recommandée est de 400 mg/j.
- Patients adultes en phase accélérée : la posologie recommandée est de 600 mg/j.(33)

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'Imatinib
- Absence de contraception efficace
- Allaitement et Grossesse
- Effets indésirables : Hématotoxicité, néphrotoxicité, Hépatotoxicité, prise de poids, céphalées, crampes musculaire, douleurs ostéo-articulaire.(34)

- Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables

Effets indésirables hématologiques

- En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement.
- En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par Glivec doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement.
- Insuffisance hépatique : L'Imatinib est principalement métabolisé par le foie. Les patients présentant une altération de la fonction hépatique, légère, modérée ou

importante devraient être traités à la dose minimale recommandée 400 mg. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée. (36)

Altération de la fonction hépatique	Tests de la fonction hépatique
Légère	Augmentation de la bilirubine totale de 1,5 fois la LSN ASAT : > LSN (peut être normale ou < LSN si la bilirubine totale est > LSN)
Modérée	Augmentation de la bilirubine totale > à 1,5 fois la LSN et < 3,0 fois la LSN ASAT quelle que soit la valeur
Importante	Augmentation de la bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et < 10 fois la LSN ASAT quelle que soit la valeur

Tableau n°04 : Classification des altérations hépatiques : (33)

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou sous dialyse, la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Toutefois, la prudence est recommandée chez ces patients. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée. Si elle est tolérée, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité. (36)

b) DASATINIB :

Présentation :

Comprimé : **20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 140 mg**

La dose initiale recommandée de Dasatinib est de 100 mg pris 1 fois par jour

Pour la forme accélérée ou la crise blastique de la LMC ou pour la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) (Ph+), la dose initiale recommandée de Dasatinib est de 140 mg une fois par jour. (33)

Les effets secondaires :

- Toxicité digestive,
- une douleur osseuse, musculaire ou articulaire;
- Asthénie;hypotension ;
- des maux de tête;
- une éruption cutanée;
- Hématotoxicité ;
- des signes de rétention d'eau (un gain de poids rapide, une enflure, un essoufflement qui augmente);
- Hépatotoxicité

- Des signes d'infection (une fièvre, de grands frissons, des maux de gorge ou des ulcérations buccales). (34)

c) NILOTINIB :

Présentation : cp150 mg, 200 mg

Mécanisme d'action : Le Nilotinib agit en bloquant le signal qui déclenche la production des globules blancs anormaux. (34)

La posologie :

La dose habituellement recommandée de Nilotinib pour les adultes dans le traitement de la LMC déjà traitée auparavant est de **400 mg, 2 fois par jour**.

La dose recommandée de Nilotinib pour les adultes pour le traitement d'une LMC nouvellement diagnostiquée est de **300 mg pris par la bouche, 2 fois par jour**.(36)

Les contre indications :

- Une allergie au Nilotinib ou à l'un des ingrédients du médicament ;
- (Troubles ioniques (Hypokaliémie, hypomagnésimie)
- la présence du syndrome de QT long.

Les effets secondaires :

Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent.

- des douleurs articulaires;
- une douleur musculaire; une douleur osseuse; céphalée ;
- Asthénie; anorexie, des troubles du sommeil ;
- Toxicité gastrique, une douleur abdominale ;
- un gain de poids rapide;
- Hypertension. (34)

➤ **Radiothérapie** :

On administre une radiothérapie dans la LMC pour différentes raisons :

- Splénomégalie volumineuse avec signes d'hypersplénisme ne répondant pas à la chimiothérapie ;
- irradiation corporelle totale pour préparation à une greffe de cellules souches;
- Pour traiter la LMC et les symptômes qu'elle cause lorsqu'elle s'est propagée hors de la moelle osseuse. (37)

❖ **ANNEXE I : CONSENSUS NATIONAL du traitement : LMC chez l'adulte**

a) LMC en phase chronique :

TRT de première intention :

Hydrea : 30 à 50 mg /Kg/J si nécessaire (hyperleucocytose importante).

1. Score de Sokal bas ou intermédiaire

➤ Imatinib 400 mg/j

2. Score de Sokal élevé

➤ Imatinib 600 mg/j

(Il est recommandé de commencer par des doses de 400mg et augmenter progressivement les doses de 100 mg/15jours pour une meilleure tolérance). (38)

a) Evaluation thérapeutique :

Evaluation de la RHC à 3 mois :

Groupe :

✓ **sokal bas ou intermédiaire :**

➤ **Si RHC :**

➔ Continuer l'Imatinib à la même dose : 400 mg/ jour

➔ Faire un médullogramme et évaluer la lymphocytose Médullaire sachant qu'un taux de Lymphocytes médullaire compris entre 25 à 26% est une parfaite corrélation avec une repense cytogénétique optimale.

➤ **Si pas RHC :** augmenter les doses d'Imatinib à 600 mg/j et réévaluer après 3 mois :

⇒ Si RHC, continuer le TRT 600mg

⇒ Si pas de RHC après 03 mois ➔ augmenter les doses 800 mg

⇒ Si pas de RHC après 03 mois ou intolérance majeure ➔ ITK de 2eme génération

✓ **Sokal élevé**

➔ Si RHC, continuer le TRT 600 mg

➔ Si pas de RHC après 03 mois ou intolérance majeure ➔ ITK de 2eme génération

➤ **En cas d'échec** ➔ le patient est en accélération :

1) **Sokal bas ou intermédiaire** ➔ Augmenter la doses d'Imatinib à 600 mg ou 800 mg / jour selon la tolérance et réévaluer à 06 mois

➔ Si RHC continuer le TRT

➔ Si pas de RHC ➔ ITK de 2eme génération

➔ Réévaluer à 03 mois

▪ Si RHC continuer le TRT

- Si pas de RHC switcher vers un autre ITK de 2eme génération et si pas de réponse : Typage HLA → GMO si âge <60 ans et si donneur apparenté HLA compatible.

2) **Sokal élevé** →ITK de 2ème génération.

Réévaluer 03 mois

Si RHC continuer le TRT

Si non → switcher vers un autre ITK de 2eme Génération, si pas de réponse : Typage HLA → GMO si âge <60 ans et si donneur apparenté HLA compatible .(38)

Evaluation de la réponse moléculaire à 06 mois :

Calculer le ratio bcr-abl/abl :

- ⇒ Si <10% continuer le traitement à la même dose
- ⇒ Si >10% augmenter les doses à 600 mg
- ⇒ Si le patient est déjà à 600 mg, augmenter les doses à 800 mg
- ⇒ Si le patient est déjà a 800mg → ITK 2eme génération.(38)

Evaluation de la réponse moléculaire à 12 mois :

- ⇒ Si réponse moléculaire majeure « RMM », définie par un taux du ratio bcr-abl/abl<0.1 selon les recommandations de l'ELN, ou ratio < 1 selon nos recommandations → continuer le TRT à la même dose
- ⇒ Si pas de réponse moléculaire majeure ou ratio bcr-abl/abl>1% :
Si le patient est à 400mg → augmenter les doses à 600 mg

Si le patient est à 600 mg → augmenter les doses à 800 mg selon tolérance et réévaluer a 18 mois.(38)

Evaluation de la réponse moléculaire à 18 mois : la RMM est indispensable.

- ⇒ Si RMM → continuer le TRT
- ⇒ Si pas de RMM → Augmenter les doses a 600 mg
Si le patient est à 600 mg → augmenter les doses a 800 mg
Si le patiente est à 800 mg → ITK 2eme génération.(38)

Evaluation de la réponse moléculaire à 24 mois :

- Si RMM→ continuer le TRT
- Si pas de RMM
-Si le patient est à 600 mg → augmenter les doses à 800 mg
-Si le patient est à 800 mg → ITK 2eme génération.(38)

b) Surveillance de l'efficacité thérapeutique :

La surveillance sera hématologique de façon mensuelle et moléculaire tous les 6 mois si possible.

c) Surveillances de la toxicité du TRT effets secondaires des ITK.

d) En cas de rechute : en dehors de tout nos adhérence au TRT :

⇒ **Hématologique en absence de surveillance moléculaire :**

Augmenter les doses d'IMATINIB à 600 à 800mg selon la tolérance

Si bonne réponse : continuer le TRT par l'IMATINIB

Si pas de réponse : ITK de 2ème génération

⇒ **Moléculaire : LTK de 2ème génération**

e) En cas d'intolérance majeure d'IMATINIB →ITK de 2ème génération

➤ **LMC en phase d'accélération :**

TRT de 1 ère intention : IMATINIB 600 à 800 mg selon la tolérance.

➔ Si réponse hématologique à 3 mois continuer le TRT

➔ Si pas de réponse hématologique à 3 mois ➔ ITK de 2ème génération

➔ Si réponse hématologique à 3 mois continuer le TRT si non faire un typage HLA :
GMO si donneur HLA compatible et âge <60 ans. **(38)**

➤ **LMC en phase d'acutisation :**

a) Acutisation LAL :

⇒ Confirmer le diagnostique par cryométrie en flux.

⇒ Traitement d'induction protocole Linker + Imatinib (si LMC acutisée d'emblée)

⇒ TRT d'induction protocole Linker + LTK 2ème génération si le patient a reçu de l'IMATINIB en phase chronique

- **Si RC et retour en phase chronique ➔**Typage HLA GMO si donneur

- **Si pas de RC ➔**TRT palliatif (Purinethol et / ou Hydrea)

b) Acutisation en LMA :

⇒ TRT d'induction (3+7) + Imatinib (si LMC acutisée d'emblée)

⇒ TRT induction (3+7) +LTK 2ème génération si le patient a reçu de l'Imatinib chronique.

- **Si RC ➔**Typage HLA GMO si donneur HLA compatible et âge <60 ans.

- **Si pas de RC ➔**TRT palliatif (PURINETHOL et /ou Hydrea) **.(38)**

❖ **ANNEXE II : Critères de réponse :Selon l'Européen Leukemian et (ELN) et l'OMS 2016 :**

a) Réponse hématologique complète (RHC) :

- Absence de rate palpable
- N° leucocytes < 10 G/L
- Absence de myélémie, basophiles < 5 %
- N° PLT < 450 G/L
- En pratique : à compter du diagnostic, réaliser une NFS toutes les 2 semaines, jusqu'à RHC, puis au minimum tous les 3 mois

b) Réponse cytogénétique :

- Réponse cytogénétique majeure = 1-35% de métaphases Ph1+ dans la moelle osseuse.
- Réponse cytogénétique complète = absence de métaphases Ph1+ dans la Moelle osseuse.
- En pratique : à compter du diagnostic : réaliser une analyse cytogénétique à 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à réponse cytogénétique complète, puis tous les 12 mois ; Analyse à refaire si : résistance au traitement, anomalies inexplicées de l'hémogramme.

c) Réponse moléculaire :

Réponse moléculaire majeure: 3 niveaux:

-Si ratio BCR-ABL / ABL = ou < 0.1 % (échelle internationale)

-Si ratio BCR-ABL / ABL = ou < 0.01 % (= réduction de 4 log)

-Si ratio BCR-ABL / ABL = ou < 0.0031 % (= réduction de 4.5 log)

*Réponse moléculaire complète: si BCR-ABL indétectable.

- A réaliser tous les 3 mois jusqu'à réponse complète, puis tous les 6 mois.
- **Si échec ou progression :**
 - RQ PCR
 - Analyse mutationnelle
 - Etude cytogénétique conventionnelle sur moelle

- Immunophénotype si phase blastique

- Si apparition d'une myélodysplasie ou d'anomalies du Chr 7 dans des cellules Ph1- : surveillance plus étroite. (33)
- Critères de réponse aux ITK (quels qu'ils soient).(40)

	optimale	échec	attention
A 3 mois			
Métaphases Ph1+	≤ 35 %	36 - 95%	> 95 %
BCR-ABL1	≤ 10 %	> 10 %	
A 6 mois			
Métaphases Ph1+	Absence	1 - 35 %	> 35 %
BCR-ABL1	< 1 %	1 - 10 %	> 10 %
A 1 an			
BCR-ABL1 ou métaphases Ph1+)	≤ 0.1 %	0.1 - 1 %	> 1 % (ou
Ensuite, sans limite	≤ 0.1 %	apparition de del(7q)	perte des critères de Rémission de durée cytogénétique complète ou ou BCR-ABL1 > 0.1%

Tableau 5° : Critères de réponse aux ITK

Temps écoulé après le début du traitement (41)

Jalons thérapeutiques optimaux

3 mois	Réponse hématologique complète (RHC)
	Réponse cytogénétique partielle (PCyR)
6 mois	Réponse hématologique complète continue (RHC)
	Réponse cytogénétique partielle (PCyR) ou mieux
12 mois	Réponse cytogénétique complète (CCyR)
18 mois	Réponse moléculaire majeure (RMM)
18 mois et plus	Réponse moléculaire majeure stable ou en amélioration (RMM)

Tableau 6° : Evaluation thérapeutique

Etude pratique

I. Objectifs :

A. Objectif principal :

-Evaluer la survie (à savoir la survie globale et survie sans évènement) des patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

B. Objectifs secondaires :

-Rapporter une approche épidémiologique , clinique; cytogénétique et moléculaire de LMC au CHU Tlemcen.

-Evaluer la réponse au traitement par les ITK.

-Evaluer le bénéfice / risque de traitement en constatant la toxicité de ce dernier.

-La surveillance continue des patients afin de mettre en route dans le cas échéant des mesures appropriées.

II. Populations et méthodes :

1. Type, lieu et la durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique **rétrospective et transversale descriptive** qui s'est déroulée de Mars 1989 _ Janvier2019 dans le service d'hématologie de CHU Tlemcen chez les patients atteints de LMC.

2. Population d'étude :

3. Recrutement des patients :

Le recrutement des patients a été fait selon des critères d'inclusion bien définis. Ces derniers sont :

a) Critères d'inclusion :

Dans notre enquête, nous avons inclus les patients adultes (âge >15ans) , des deux sexes, atteints de leucémie myéloïde chronique confirmée .

b) Critères d'exclusion :

Ont été exclu tous les patients ayant :

- ✓ La maladie dont le dossier a été juge inexploitable.
- ✓ Les patients qui n'ont pas été fait l'objet par traitement par les ITK.
- ✓ Les enfants (tout âge moins de 15ans)

c) Echantillonnage :

Nous avons recensé 105 patients dont 10 (09%) n'ont pas reçus d'ITK, exclus automatiquement de notre étude. Ayant bénéficié d'une prise en charge spécialisée au service d'hématologie clinique CHUT.

4. Recueil des données :

a) Procédure de collecte des données :

Les données étaient recueillies sur une fiche EXCEL remplie à partir du dossier médical du malade.

Chaque patient a fait l'objet de :

Un interrogatoire s'enquérant :

Des données Sociodémographiques.

Les antécédents personnels et familiaux

Les circonstances de découverte de la maladie.

Un examen physique complet : avec L'appréciation de l'état général pour les patients vivants. La recherche d'un syndrome tumoral (splénomégalie dont la taille était d'un intérêt particulier).

Un bilan biologique initial comprenant un hémogramme, un myélogramme (avec précision du taux de blastes et promyélocytes médullaires), un caryotype ou une biologie moléculaire (Transcrit BCR-ABL) et un bilan biochimique complet.

Un bilan radiologique comprenant une radiographie pulmonaire et un écho-cœur.

b) Prise en charge avec les ITK et évaluation de la réponse au traitement :

Les dates du diagnostic, de mise sous traitement et des dernières nouvelles ont été considérées afin de déterminer les délais de mise sous traitement, ainsi que la durée de traitement.

Evaluation de la réponse au traitement : la réponse aux ITK a été évaluée sur le plan hématologique, par un hémogramme et un examen clinique complet tous les mois à partir du début du traitement, cytogénétique et moléculaire.

La survenue d'évènements au cours de l'évolution de nos malades, définie soit par une rechute hématologique, soit par une progression (accélération ou accutisation) a ainsi été analysée.

L'étude de la survie a été réalisée sur les critères d'existence d'une date d'inclusion (date d'entrée) et d'une date de pointe (date de décès ou de dernières nouvelles) mentionnées en jour-mois-année.

Les survies étaient définies comme suit :

Survie sans évènement (SSE) : délai entre le début du traitement et la survenue d'un évènement.

Survie sans progression (SSP) : délai entre le début du traitement et la survenue d'une progression.

Survie globale (SG) : délai entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles ou du décès, quelle qu'en soit la cause

Les survies ont été analysées de façon globale. La survie globale a ensuite été analysée en fonction des différents facteurs pronostiques : la phase de la maladie au diagnostic, le score de SOKAL et la rémission hématologique à 3 mois.

III. Résultats de l'étude :

Nous avons recensés 105 patients dont 10 (09%) n'ont pas reçus d'ITK, exclus automatiquement de notre étude.

- La majorité des patients étaient originaires de Tlemcen 80% (76 patients).

1. L'âge et le sexe :

L'âge des patients variait entre 17 et 91 ans avec une moyenne de 48 ans. Un pic de fréquence a été observé : pour la tranche d'âge 40-60ans : 45 patients soit 50%. On a noté une légère prédominance masculine avec une sex-ratio de 1.29% (59% hommes pour 41% femmes).

Figure n°16: Répartition des malades selon le sexe

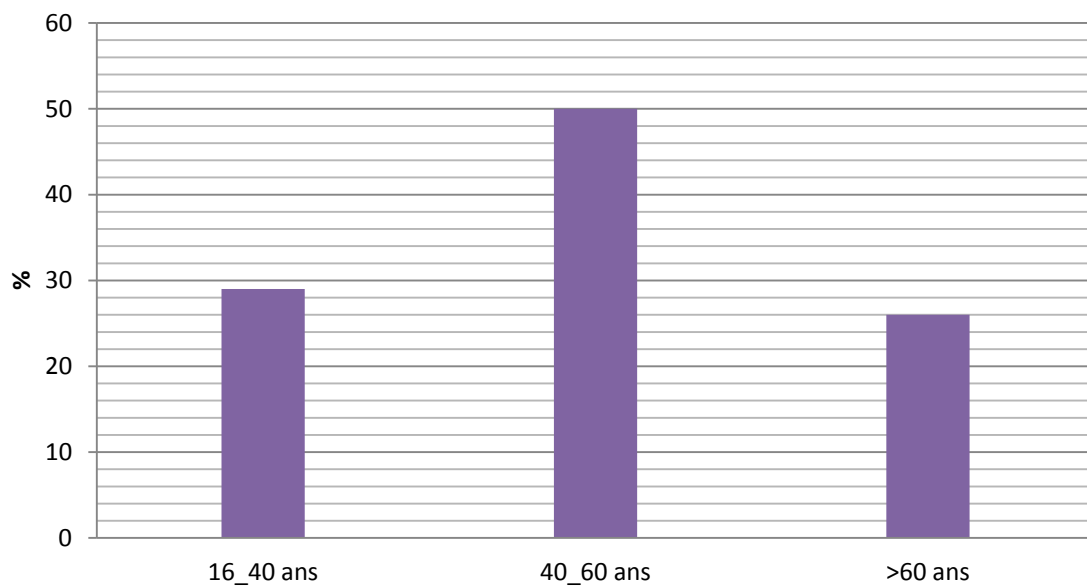
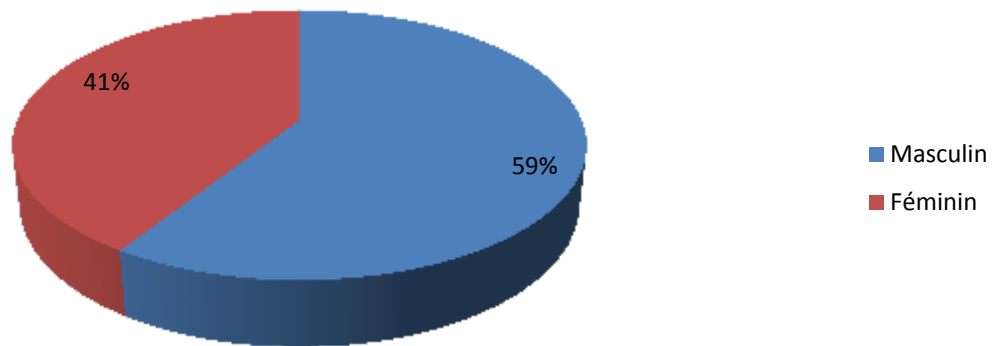


Figure n° 17: La répartition des patients selon les tranches d'âge

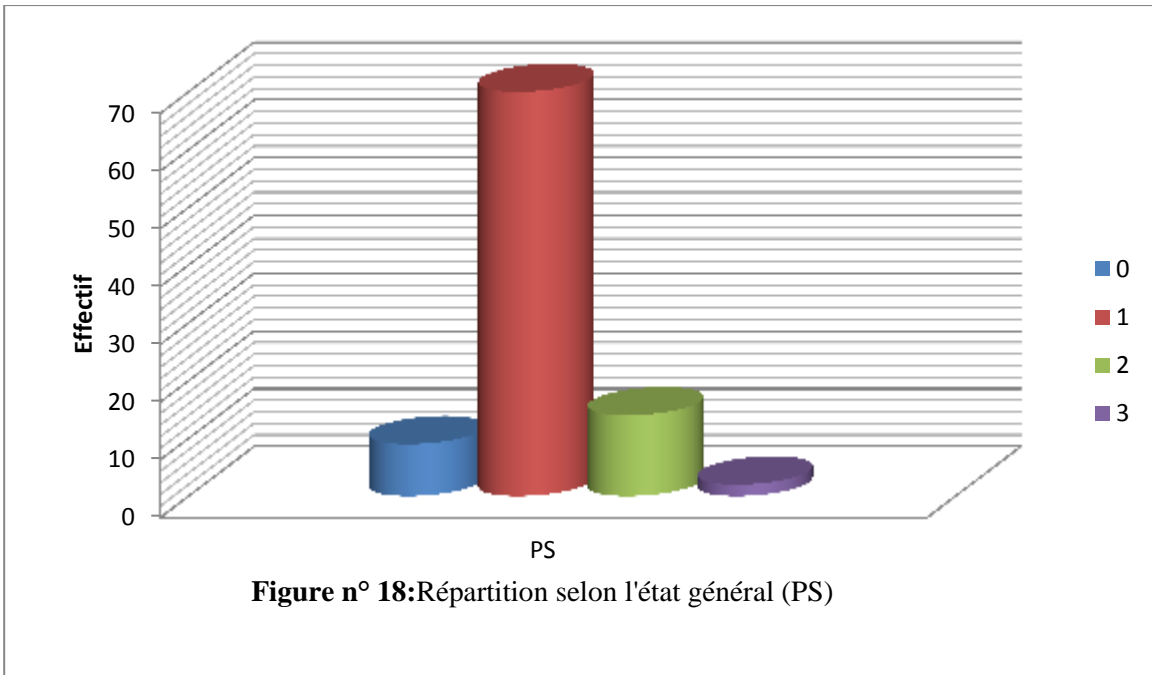
2. Performance statut (Ps) :

Une performance statut (PS) :

Ps 0 à 1 : 79 malades.

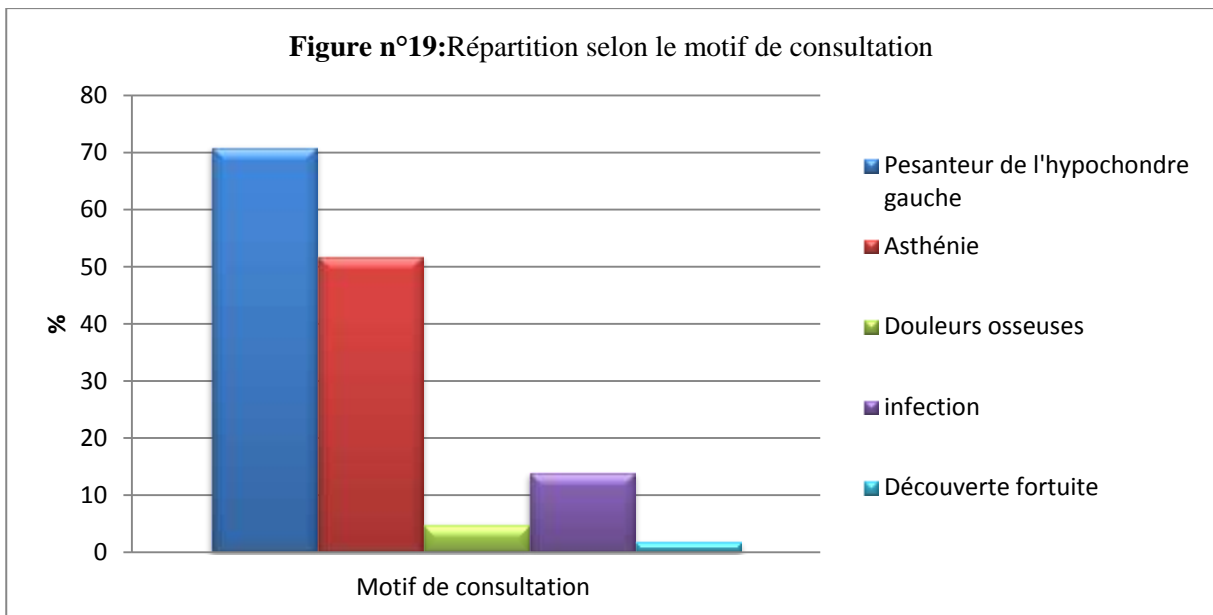
Ps 2 : 14 malades.

Ps 3 : 02 malades.



3. Le motif de consultation :

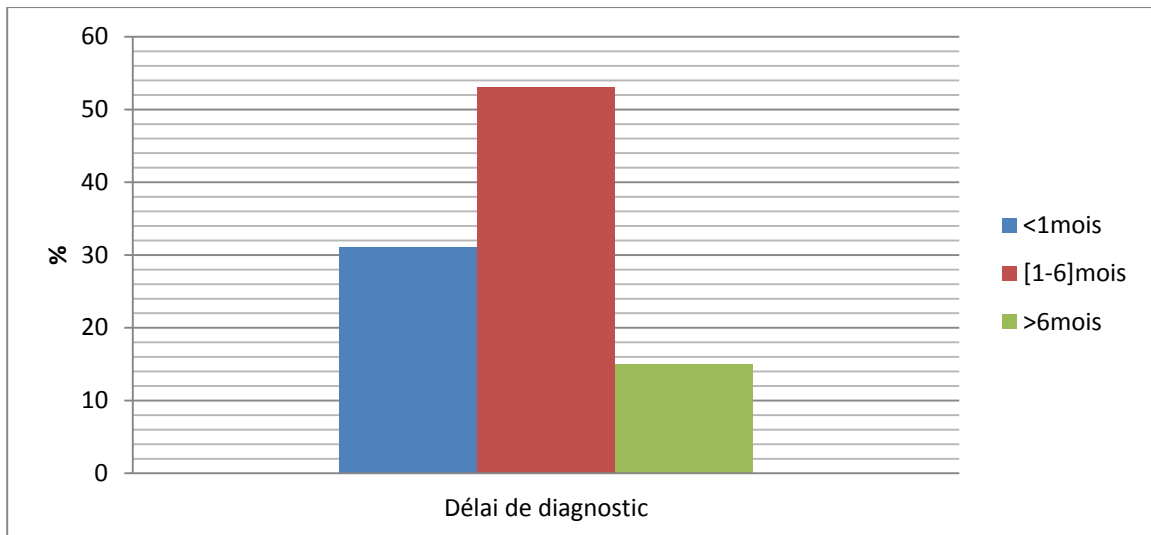
Le motif de consultation était une pesanteur de l'hypochondre gauche pour la plupart des patients (71%). La maladie a été découverte fortuitement chez 02 patients. La quasi-totalité de nos malades sont orientés à notre niveau par le biais d'une lettre d'orientation.



4. Le délai du diagnostic :

. Le délai de diagnostic varie entre 02 jours à 18 mois avec une moyenne de 06mois.

Figure 20 : Délai du diagnostic



5. Les signes cliniques :

-La splénomégalie était le principal symptôme retrouvé chez 75 % des patients.

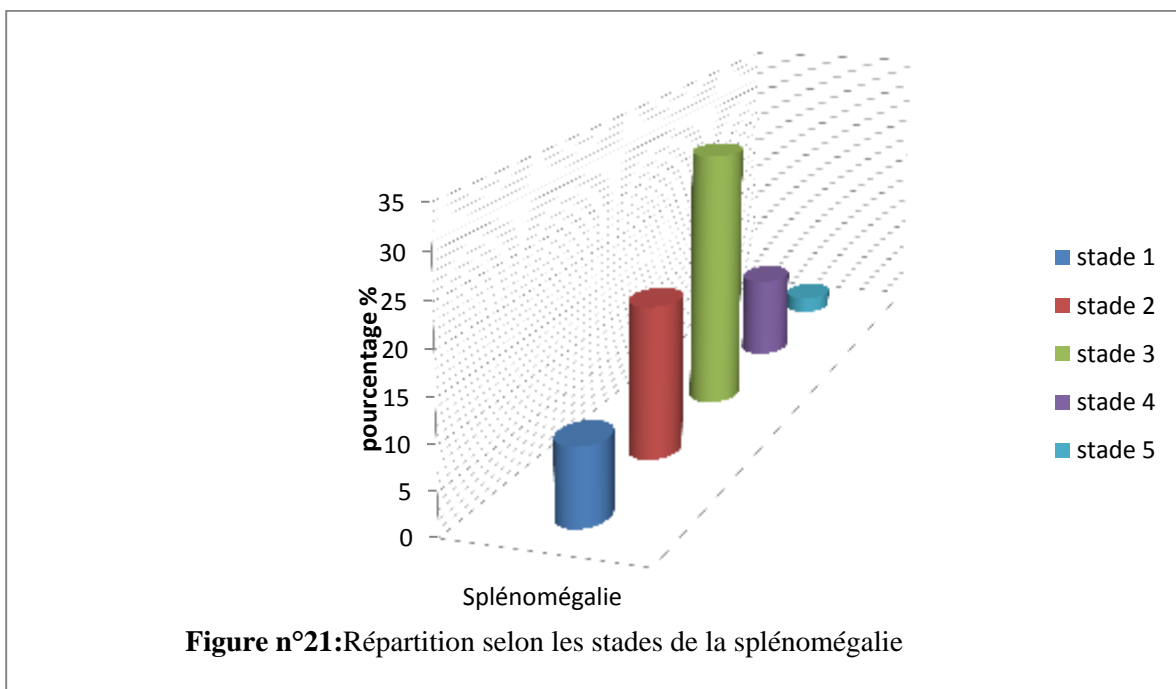
Stade 1 : 10 malades (9%)

Stade 2 : 17 malades (18%)

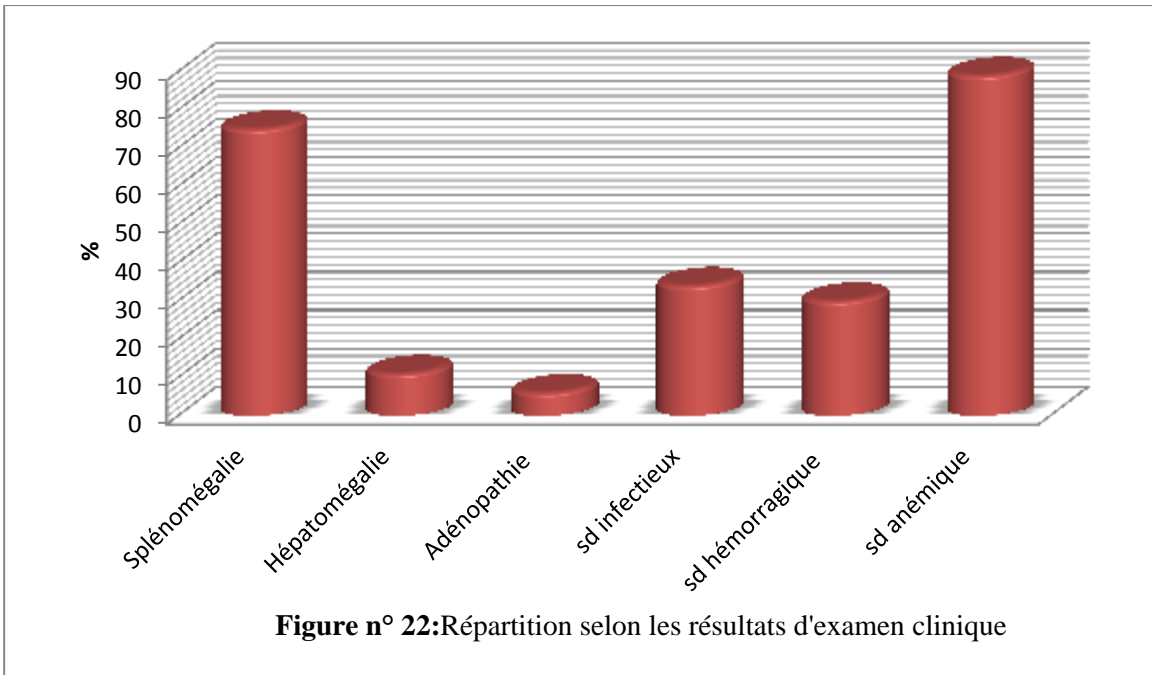
Stade 3 : 33 malades (31%)

Stade 4 : 09 malades (10%)

Stade 5 : 02 malades (2%)



-Une hépatomégalie a été observée chez 11 % des malades ; 06% ont présenté des adénopathies de différentes localisations.



6. Le caryotype et biologie moléculaire :

. Pour le diagnostic de certitude, 21 patients soit 22% avaient réalisés un caryotype ; 74 patients soit 78% avaient réalisés une biologie moléculaire.

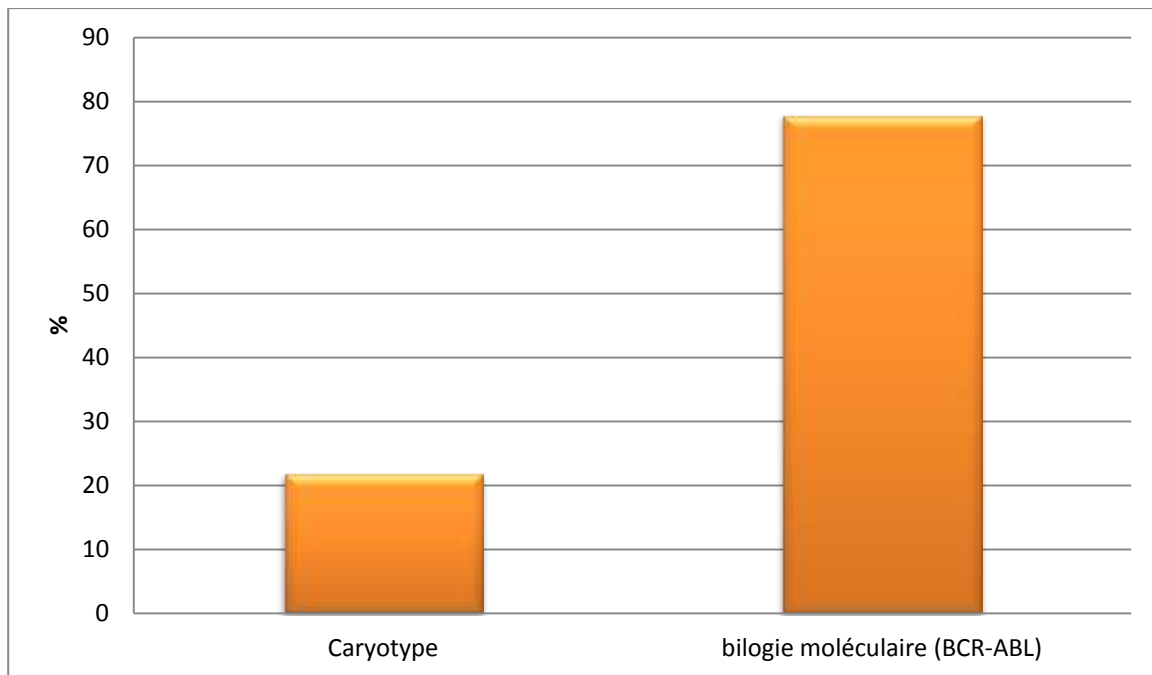
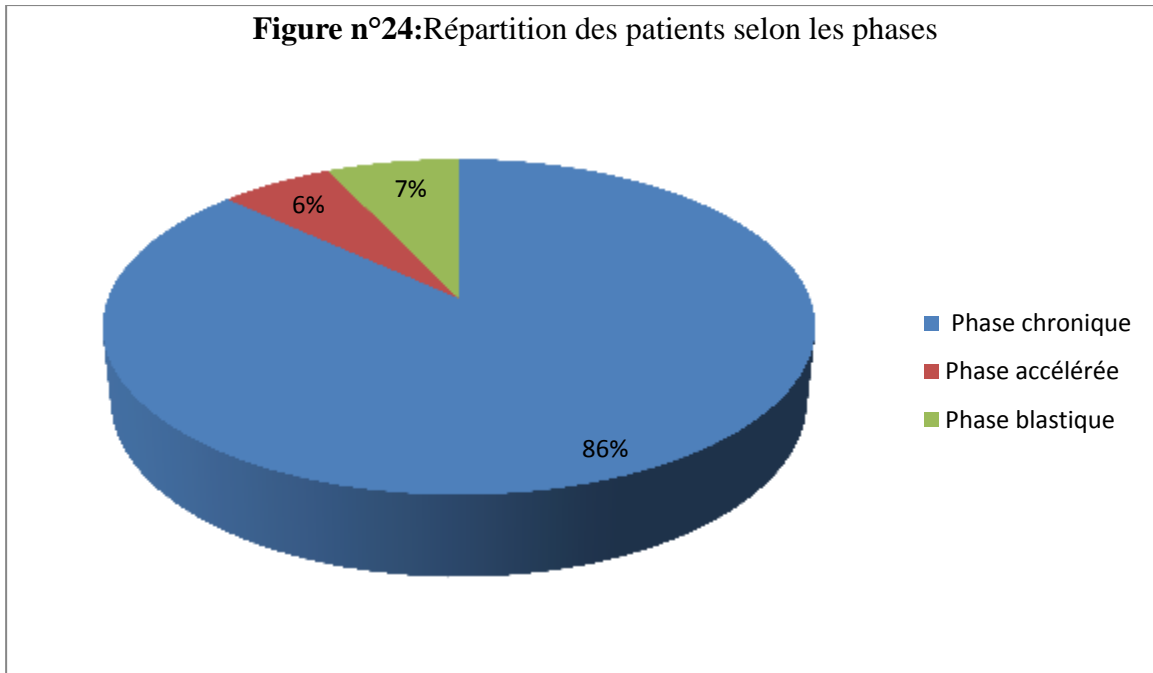


Figure n°23 : le taux des malades qui ont fait le caryotype et biologie moléculaires.

7. Les phases de la maladie :

82 patients (86%) étaient en phase chronique, 06 patients en phase accélérée et 07 patients en phase blastique.

Figure n°24: Répartition des patients selon les phases



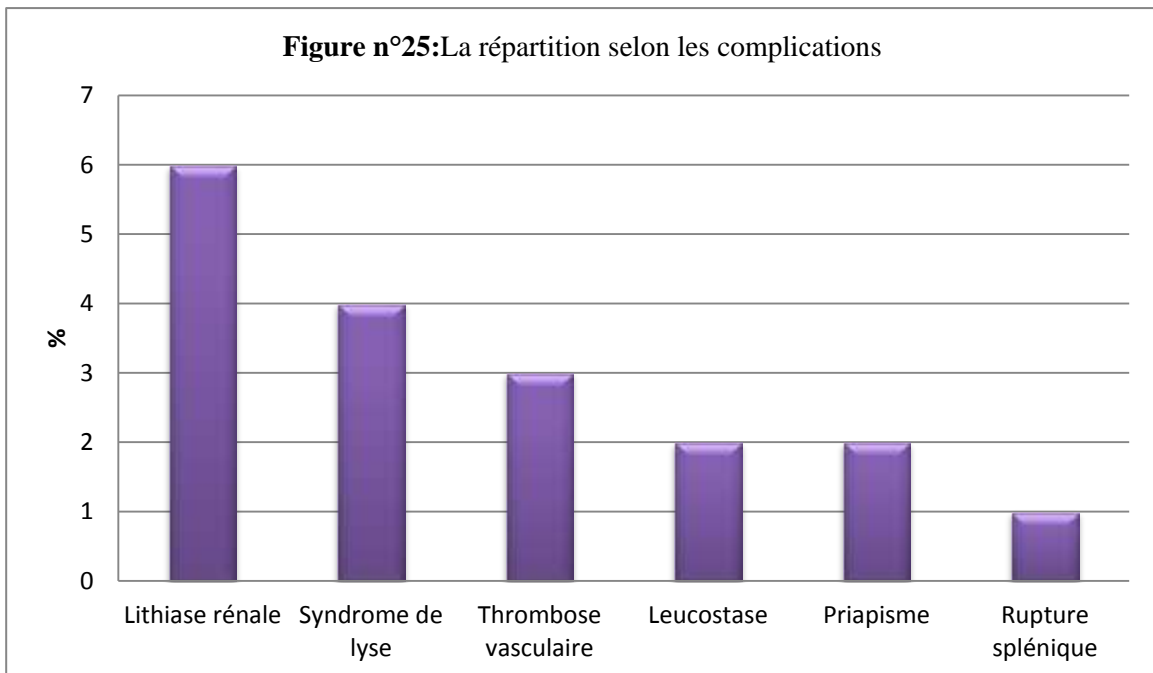
8. Le bilan des complications de LMC :

-Le bilan des complications a constaté :

- Une lithiase rénale chez 6% des malades.
- Un syndrome de lyse chez 4% des malades.
- Une thrombose vasculaire 3% des malades.
- Une leucostase chez 02 malades.

Un priapisme chez 02 malades.

Figure n°25: La répartition selon les complications

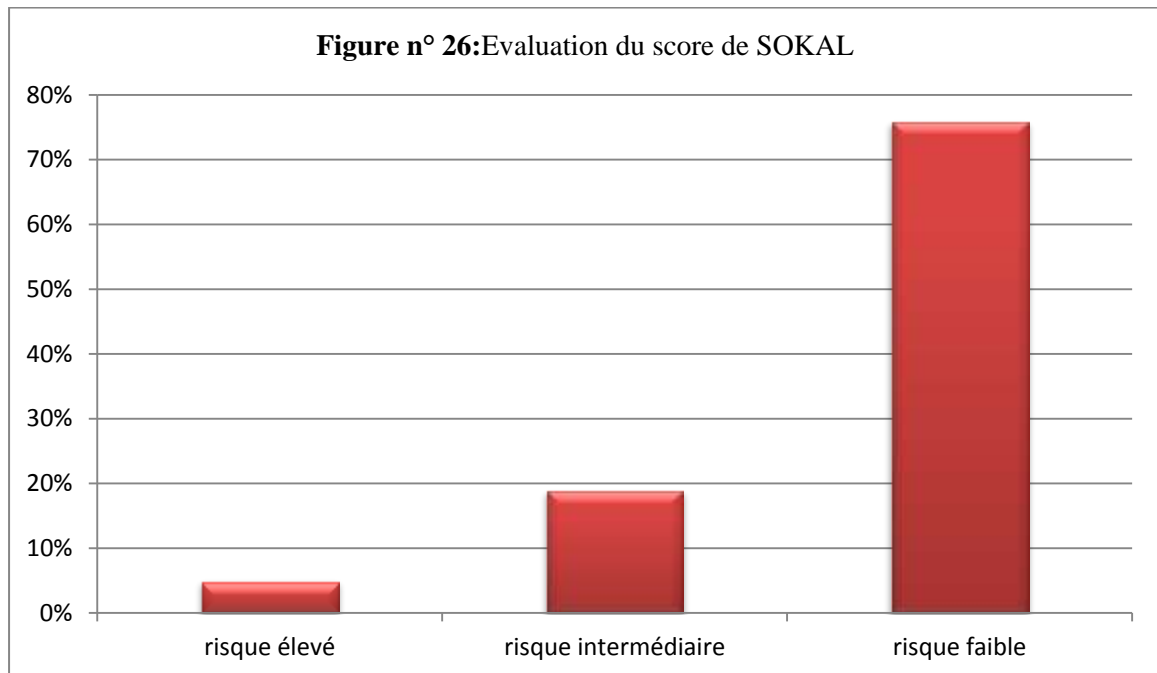


9. Score de SOKAL :

L'évaluation du score de SOKAL chez les patients a retrouvé 5% élevé, 19% intermédiaire et 76% faible.

Le pronostic est bon tant que le score de la plupart de nos malades est faible.

Tous les patients ont reçus un traitement à base d'Hydroxyurée avant le début du traitement par les ITK.

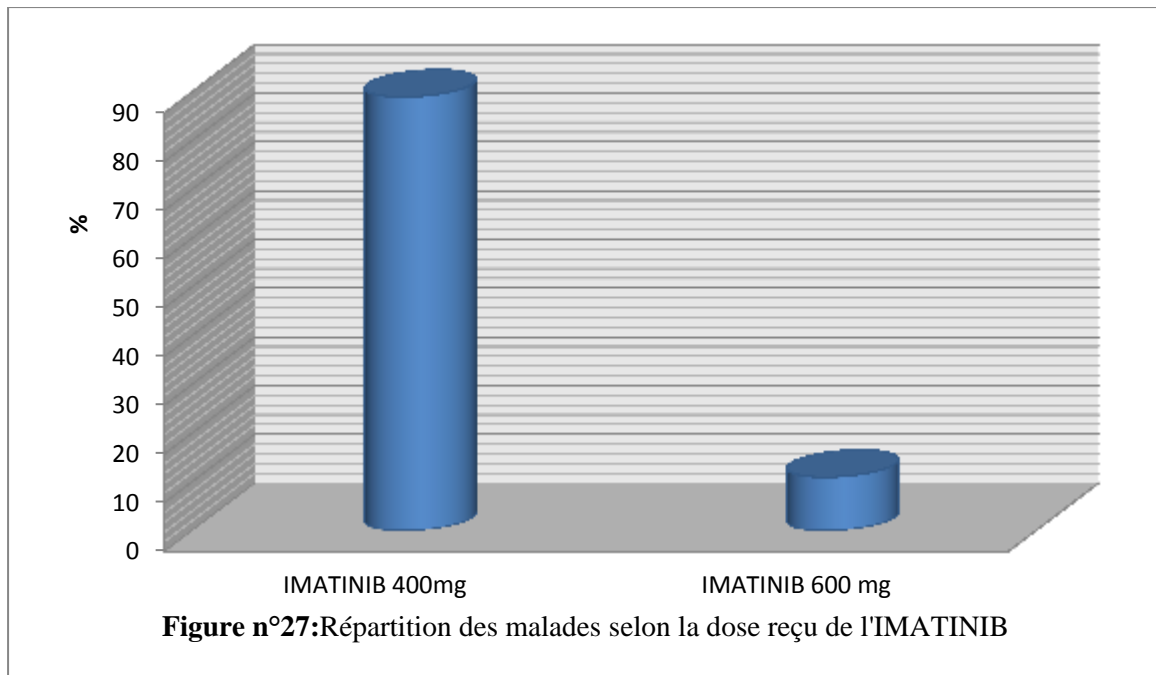


10. Sur le plan thérapeutique :

a) Le traitement de la 1^{ère} intention :

❖ IMATINIB :

Tout les patients ont reçus l'IMATINIB en première intension à raison de : 400mg chez 85 malades (89%) ; 600mg chez 10 malades (11%) associé à une chimiothérapie (ARACYTINE + RUBIDO).

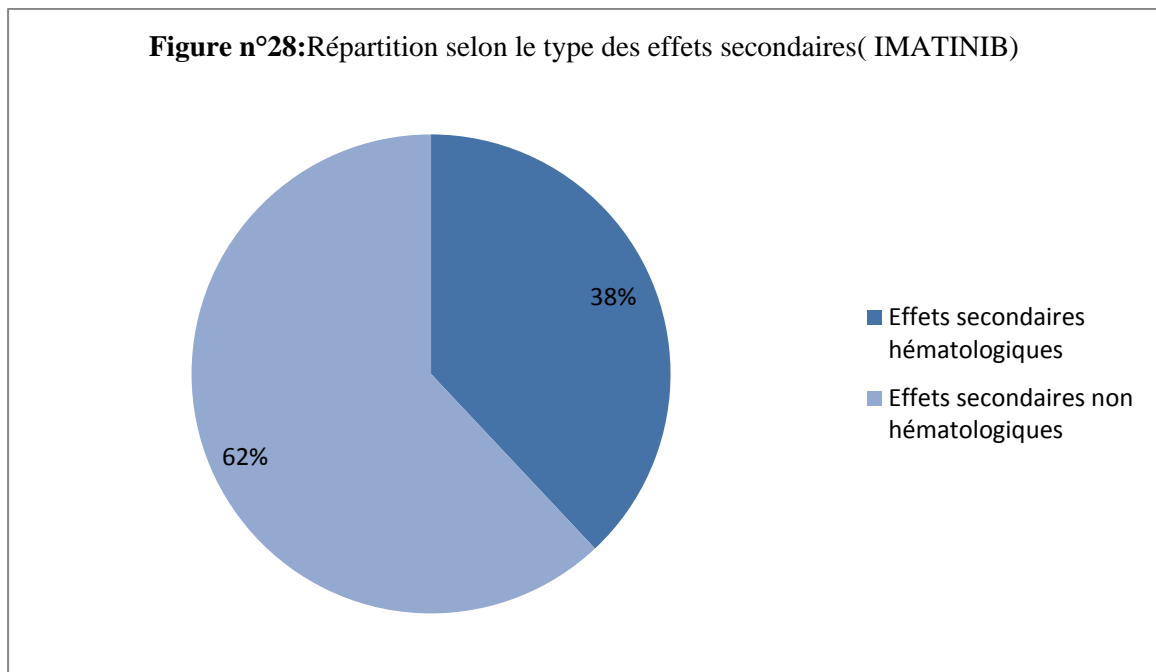


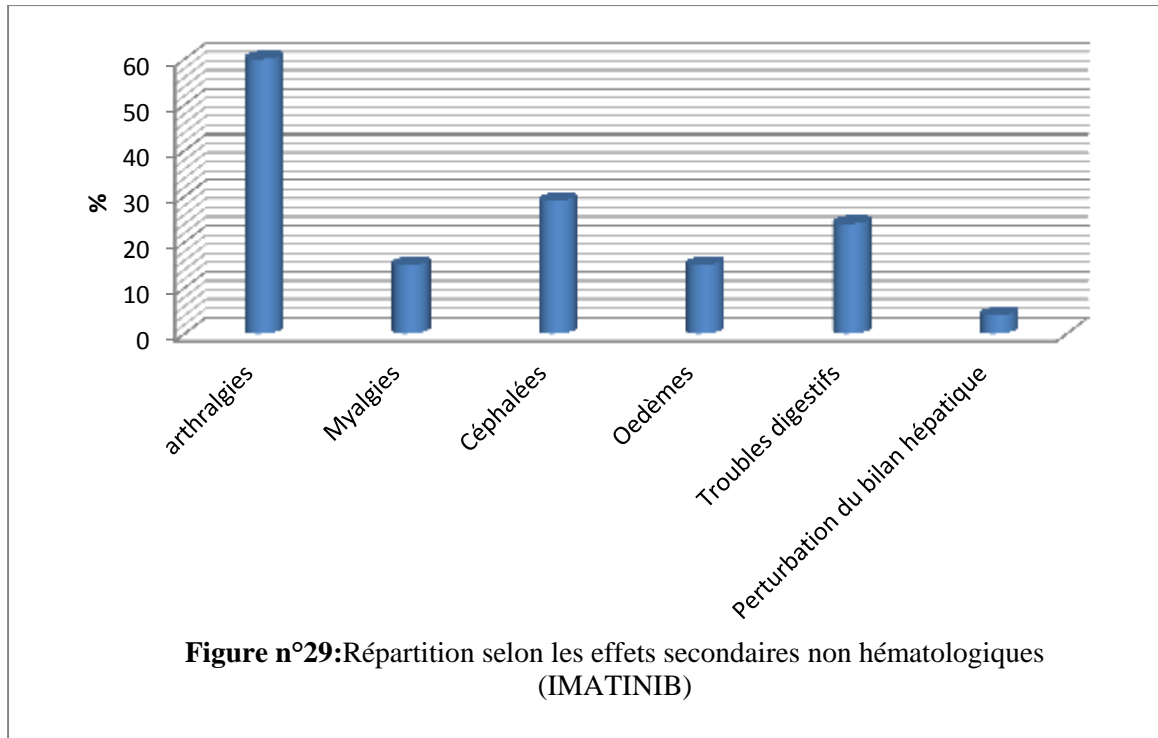
➤ **Les effets secondaires :**

. Parmi les 95 patients, 42 patients soit 51,85% ont présenté au moins un effet indésirable à l'Imatinib nécessitant parfois un traitement symptomatique, dont : 38 % ont présenté des effets indésirables hématologiques, 59 patients soit 62% ont présenté des effets indésirables non-hématologiques.

➤ **Les effets secondaires non hématologiques :**

les arthralgies et myalgies à 75% (72 patients) ; céphalées à 29% (28 malades) ; œdèmes à 15% (14 malades) ; les troubles digestifs étaient observés chez 23 patients (24%) ; perturbation du bilan hépatique chez 4 malades (4%).





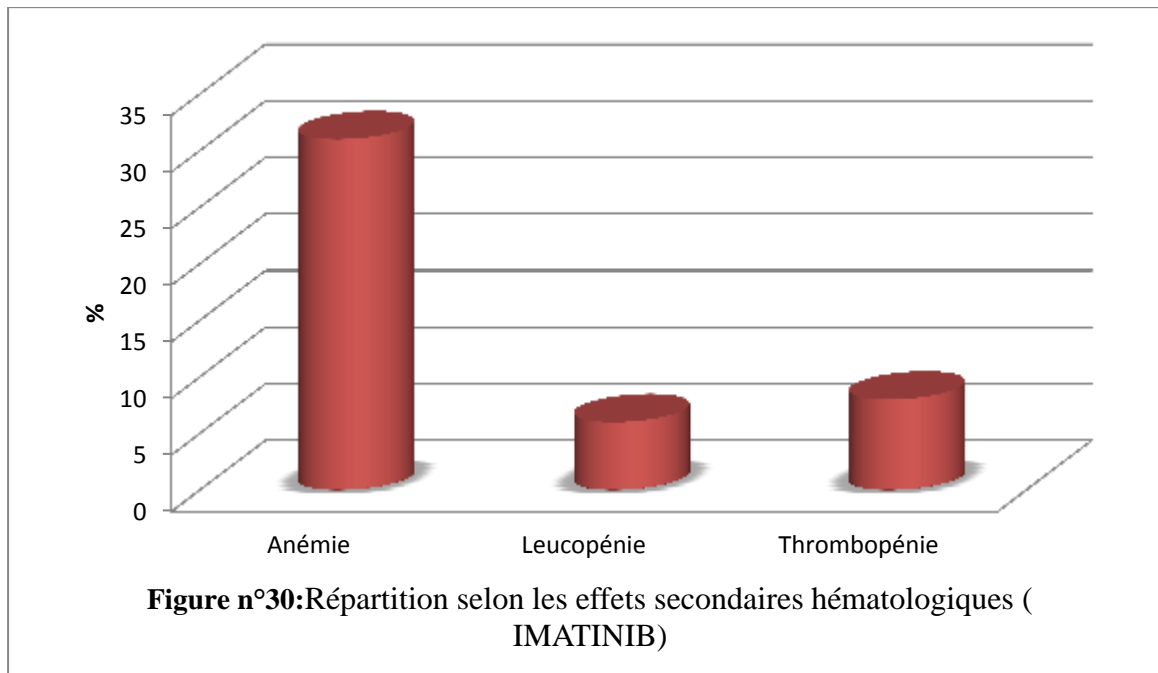
➤ **Les effets secondaires hématologiques :**

36 patients ont présentés des effets indésirables hématologiques dont :

30 patients (31%) ont présenté une anémie.

06 patients (06%) ont présenté une leucopénie.

08 patients (8%) ont présenté une thrombopénie.



➤ **Fenêtre et ajustement thérapeutique :**

32 patients ont fait l'objet de fenêtre thérapeutique variante de 15 jours à 03 mois à raison d'une toxicité chez 15 ; et une rupture de traitement chez 18.

45 patients ont fait l'objet d'un ajustement thérapeutique.

➤ **L'évaluation thérapeutique :**

La réponse hématologique complète (RHC) par IMATINIB a été obtenue chez 64% des patients à des délais variables. Le pourcentage des patients ayant obtenu la RHC après 03 mois de traitement était de 25%.

L'évaluation moléculaire : a été faite chez 63 malades (66%) à des délais variables (12-18mois).

b) Traitement de 2^{ème} intention :

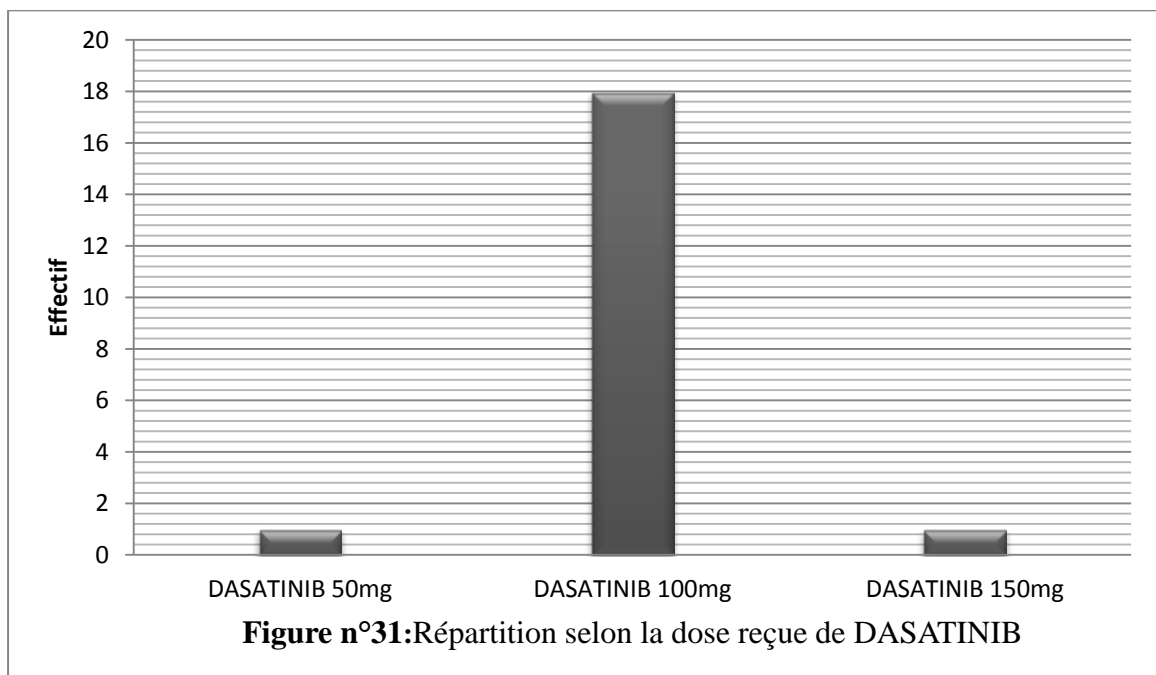
❖ **Dasatinib :**

Parmi les 95 malades qui ont reçus l'Imatinib ; 20 malades sont passés au traitement de 2eme ligne par DASATINIB soient 24%. Dont :

Un(1) malade a reçu 50mg /j

Un(1) malade a reçu 150mg/j

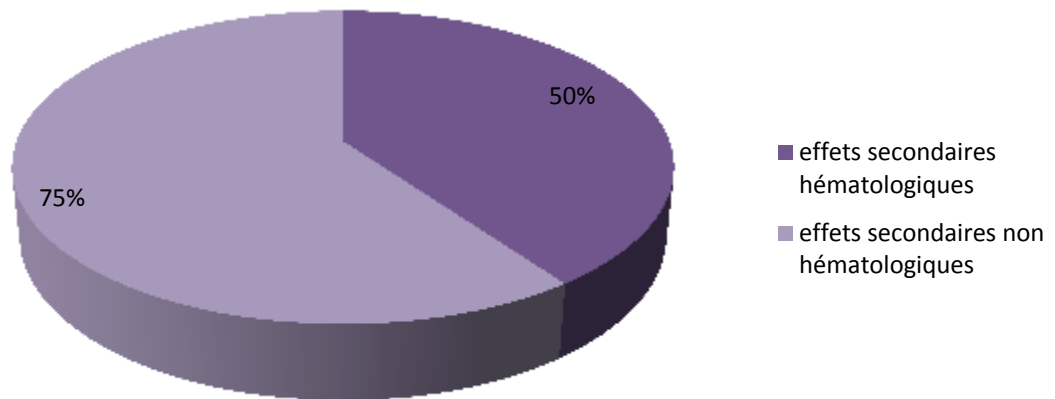
18 malades (90%) ont reçus 100mg/j.



➤ **Les effets indésirables :**

Au cours de l'évolution du traitement certains malades ont présenté des effets secondaires :

Figure n°32: Répartition selon le type des effets secondaires (DASATINIB)

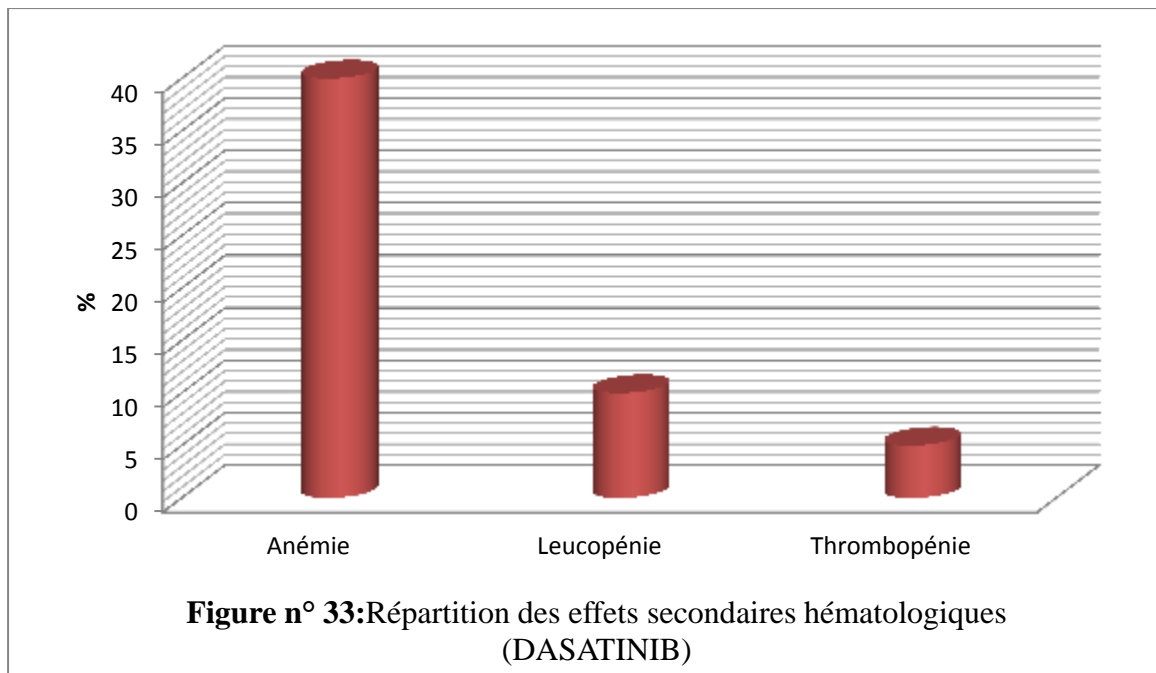


➤ **Hématologiques : 10 malades (50%)**

Anémie : 8 malades (40%)

Leucopénie : 2 malades (10%)

Thrombopénie : 1 malade (5%)



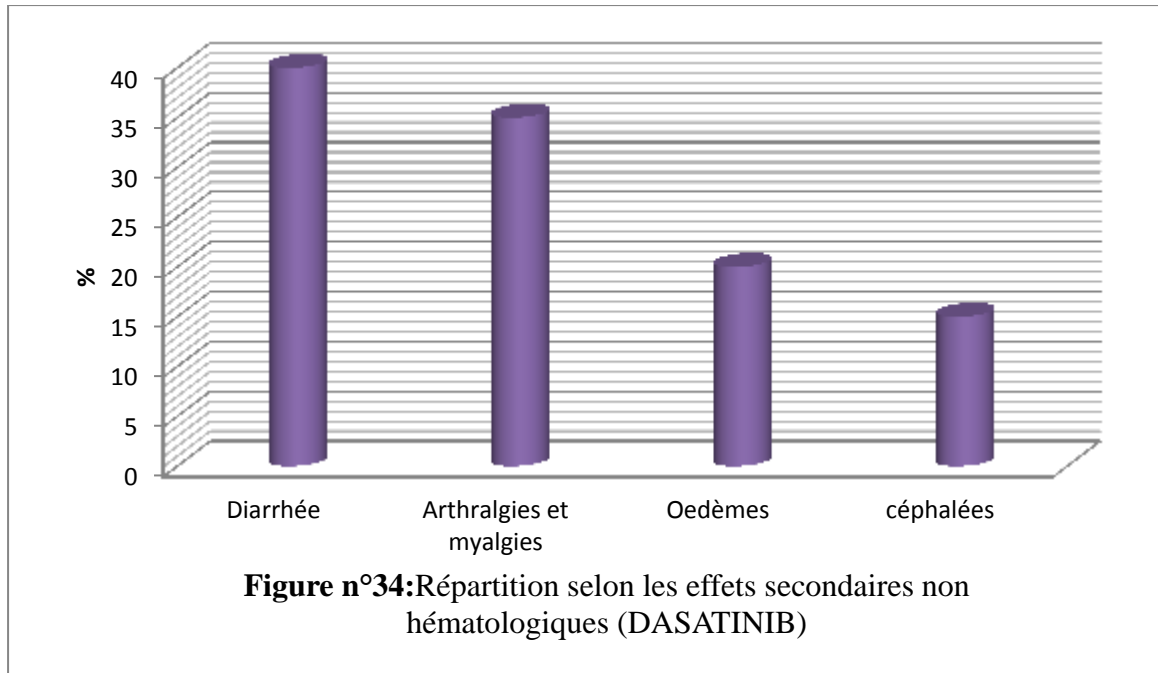
➤ **Non hématologiques : 15 malades (75%)**

Diarrhée : 8 malades

Arthralgies et myalgies : 7 malades

Œdèmes : 4 malades

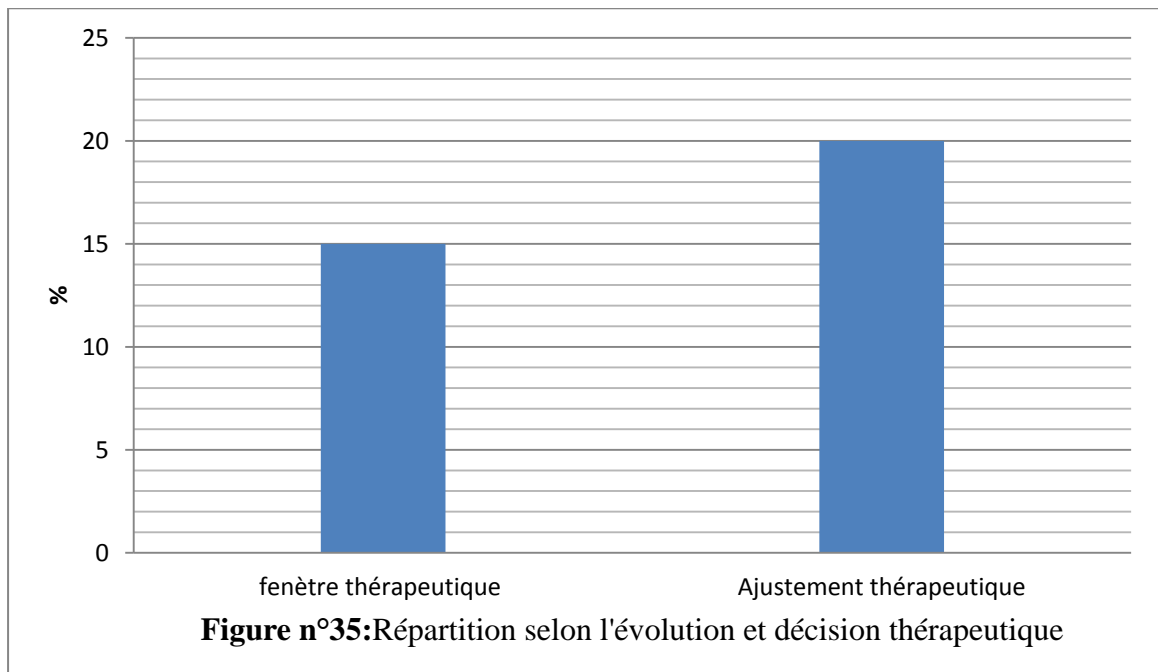
Céphalées : 3 malades



➤ **fenêtre et ajustement thérapeutique :**

03 patients ont fait l'objet de fenêtre thérapeutique variante de 15 jours à 03 mois à raison d'une toxicité chez 02 ; et une rupture de traitement chez un (1) malade (ce dernier a subi plusieurs fenêtres thérapeutiques).

04 patients ont fait l'objet d'un ajustement thérapeutique.



➤ **L'évaluation thérapeutique :**

La réponse hématologique complète (RHC) par DASATINIB a été obtenue chez 11 (55%) de patients qui ont reçu ce dernier à des délais variables. Le pourcentage des patients ayant obtenu la RHC après 03 mois de traitement était de 10%(02 patients).

L'évaluation cytogénétique a été faite chez 02 malades (8%) à des délais variables (6mois -18mois)

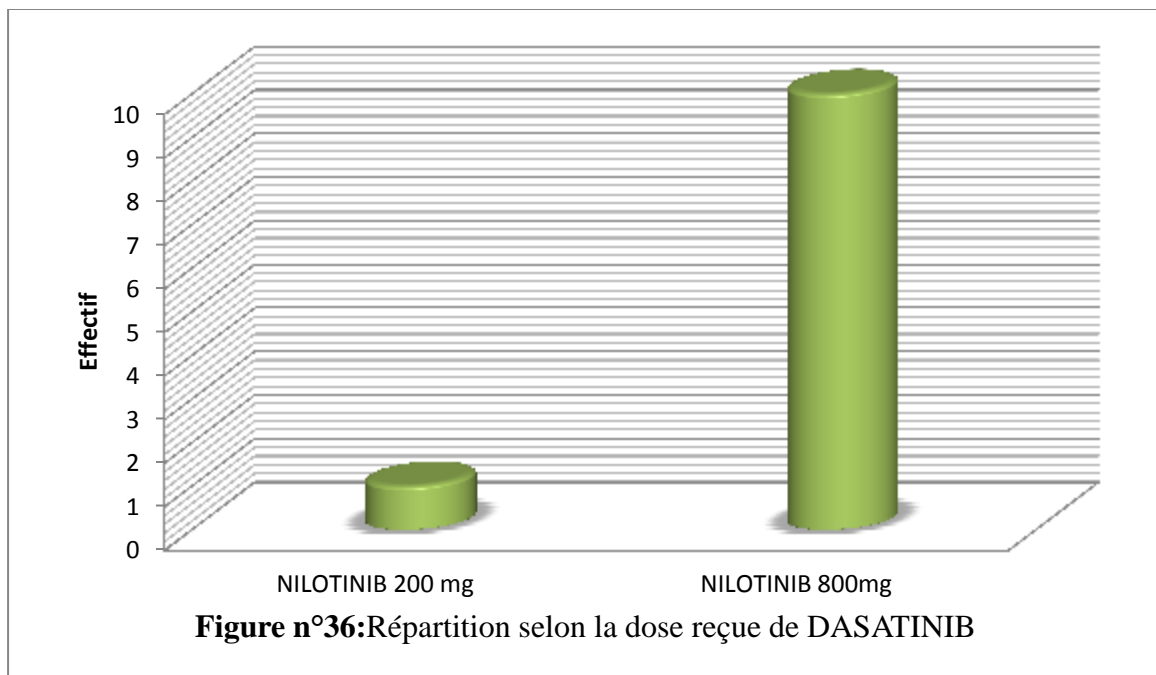
L'évaluation moléculaire : a été faite chez 12 malades (52 %) à des délais variables (12- 18mois).

❖ **Nilotinib :**

Parmi les 95 malades qui ont reçus l'Imatinib ; 11 malades sont passés au traitement de 2eme ligne par NILOTINIB soit 11%. Dont :

Un(1) malade a reçu une dose de 200mg /j .

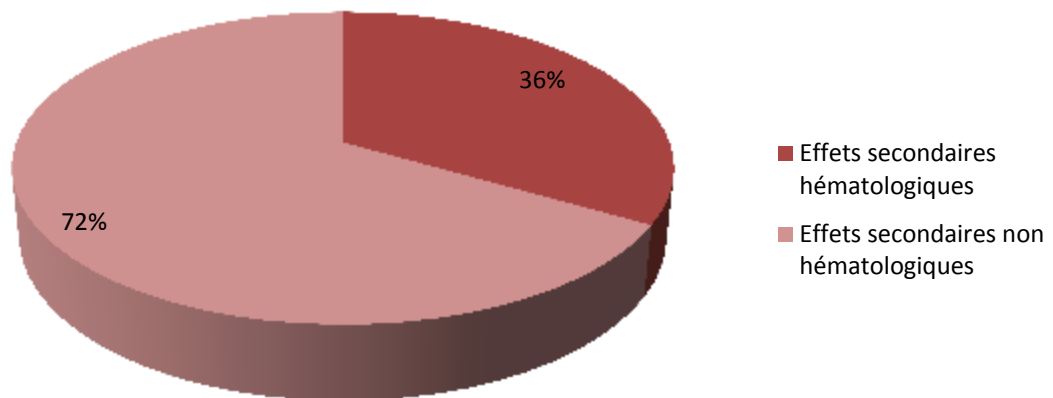
10 malades ont reçu 800mg/j.



➤ **Les effets indésirables :**

Au cours de l'évolution du traitement certains malades ont présenté des effets secondaires :

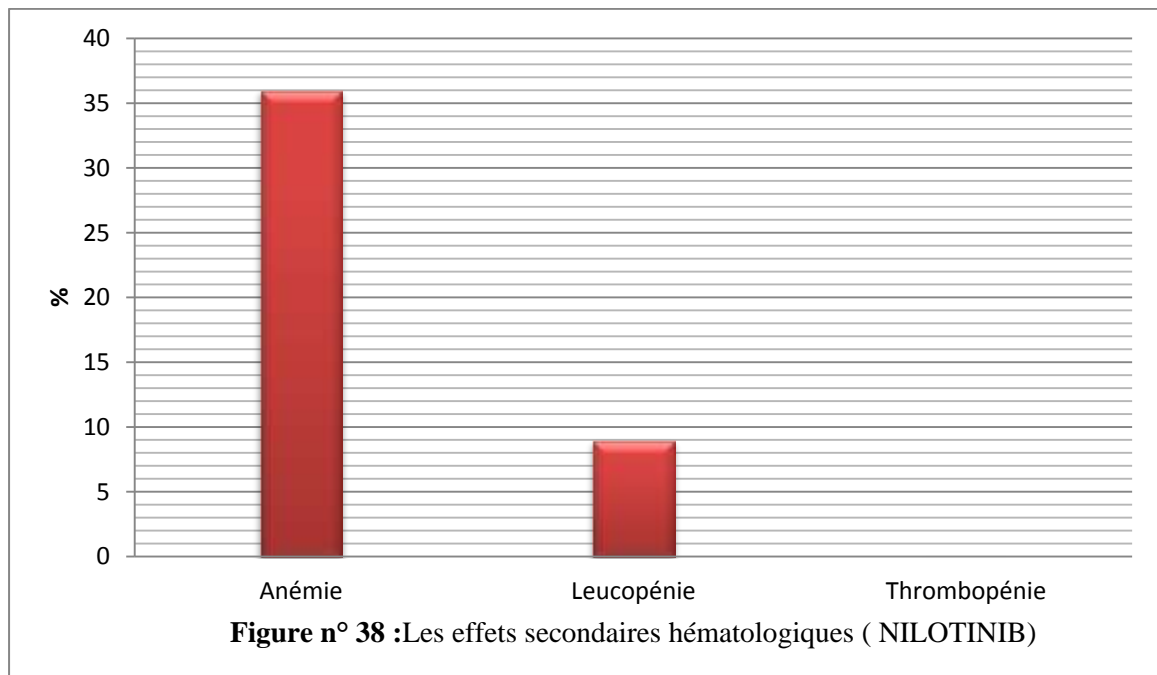
Figure n°37: Répartition des malades selon le type des effets secondaires (NILOTINIB)



➤ **Hématologiques : 04 malades (36%)**

Anémie : 4 patients (36%)

Leucopénie : 1 patient (9%)



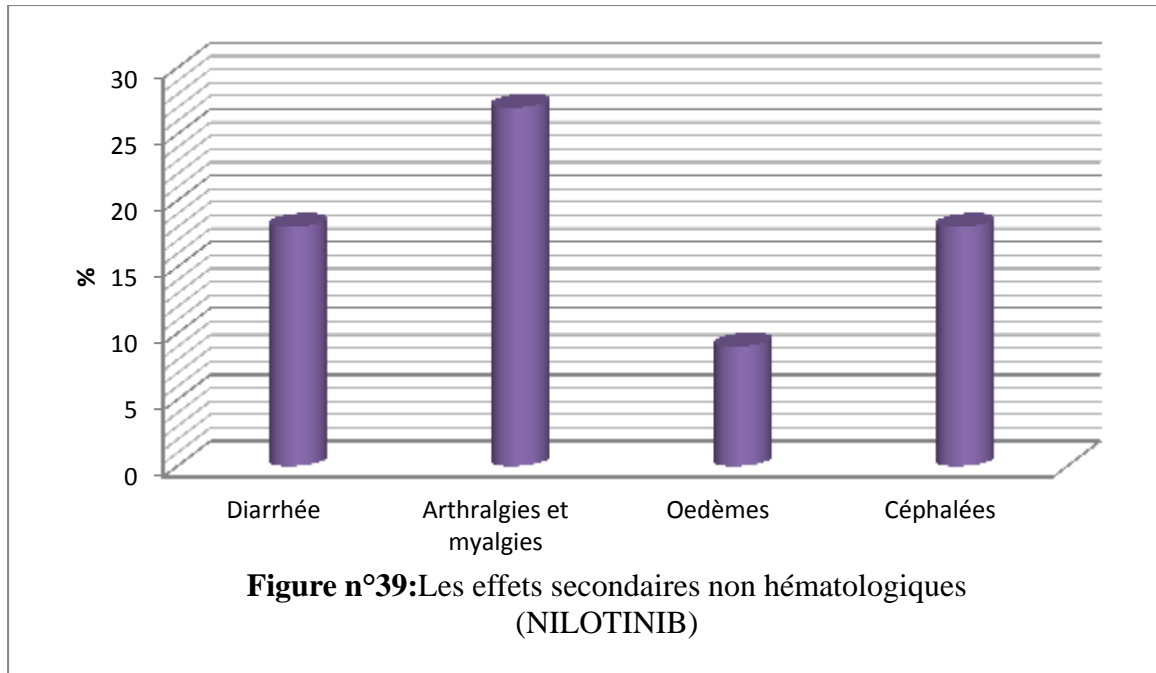
➤ **Non hématologiques : 72%**

Diarrhée : 02 malades (18%)

Arthralgies et myalgies : 03 malades (27%)

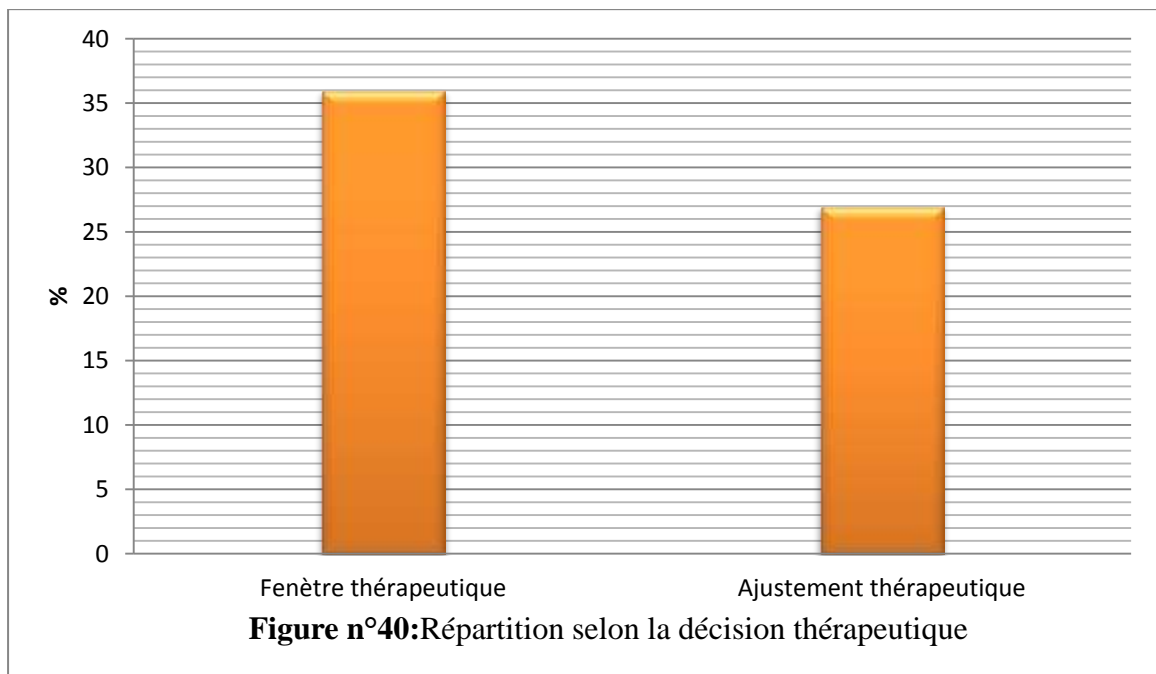
Œdèmes : 01 malade. (09%)

Céphalées : 02 malades (18%)



➤ **Fenêtre et ajustement thérapeutique :**

04 patients ont fait l'objet d'une fenêtre thérapeutique variante de 15 jours à 03 mois à raison d'une toxicité chez 03 ; et une rupture de traitement chez un 01 malade. 03 patients ont fait l'objet d'un ajustement thérapeutique à raison d'échec thérapeutique, passant au traitement de 3^{ème} intention « DASATINIB »



➤ **L'évaluation thérapeutique :**

La réponse hématologique complète (RHC) par NILOTINIB a été obtenue chez 07(63%) patients qui ont reçu ce dernier à des délais variables. Le pourcentage des patients ayant obtenu la RHC après 03 mois de traitement était de 18 %(02 patients).

L'évaluation cytogénétique : aucun malade n'a fait le caryotype.

L'évaluation moléculaire : a été faite chez 04 malades (36%) à des délais variables.

c) **Traitement de 3^{ème} intensification :**

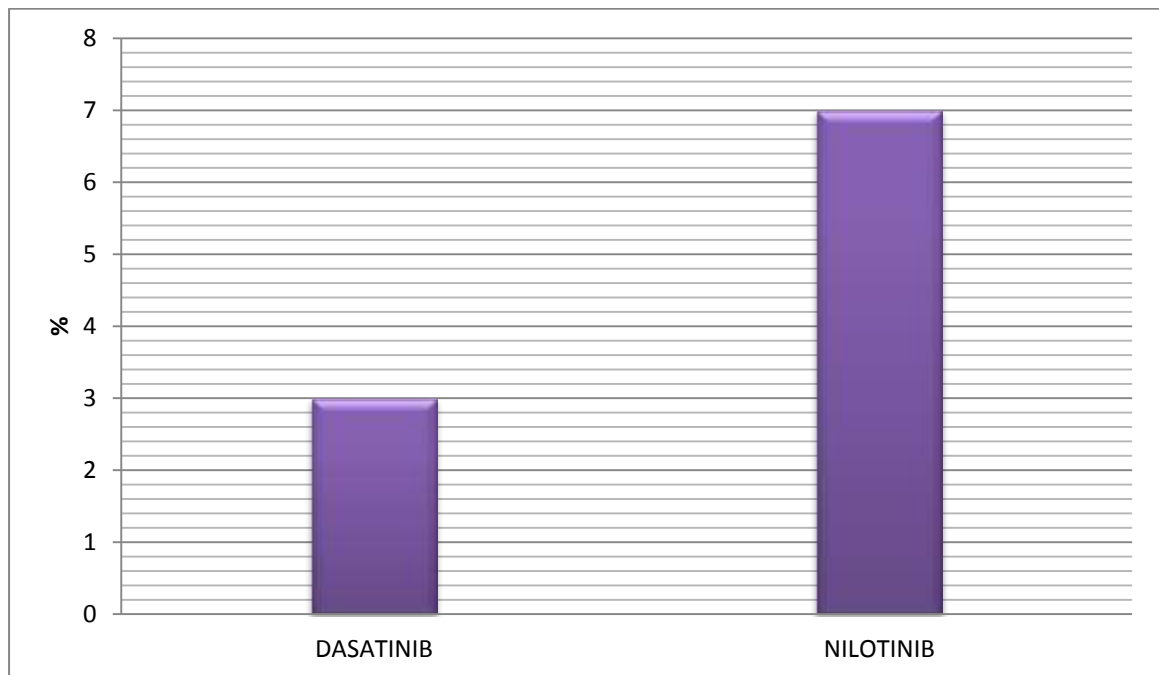


Figure n° 41 : le traitement de 3^{ème} intensification

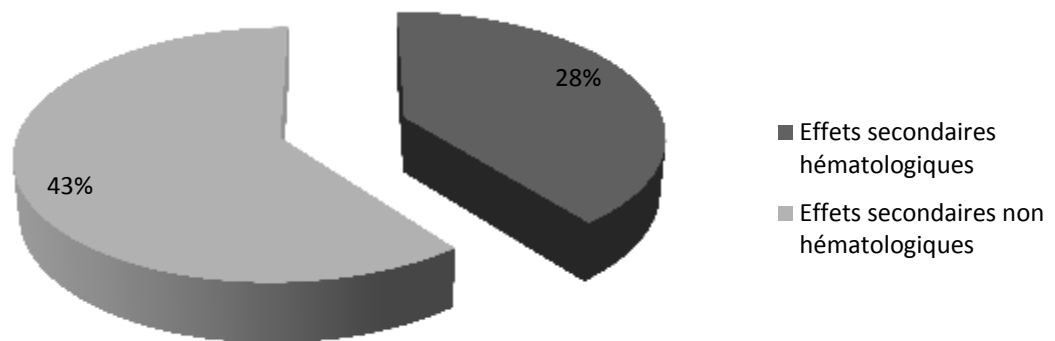
❖ **Nilotinib :**

Parmi les 95 malades qui ont reçus l'Imatinib ; 07 malades sont passés au traitement de 3^{ème} ligne par NILOTINIB soit 7.3% ; à dose de 800mg/j.

➤ **Les effets secondaires :**

Au cours de l'évolution du traitement certains malades ont présenté des effets secondaires :

Figure n°42: Répartition selon le type des effets secondaires (nilotinib "3ème intensification")

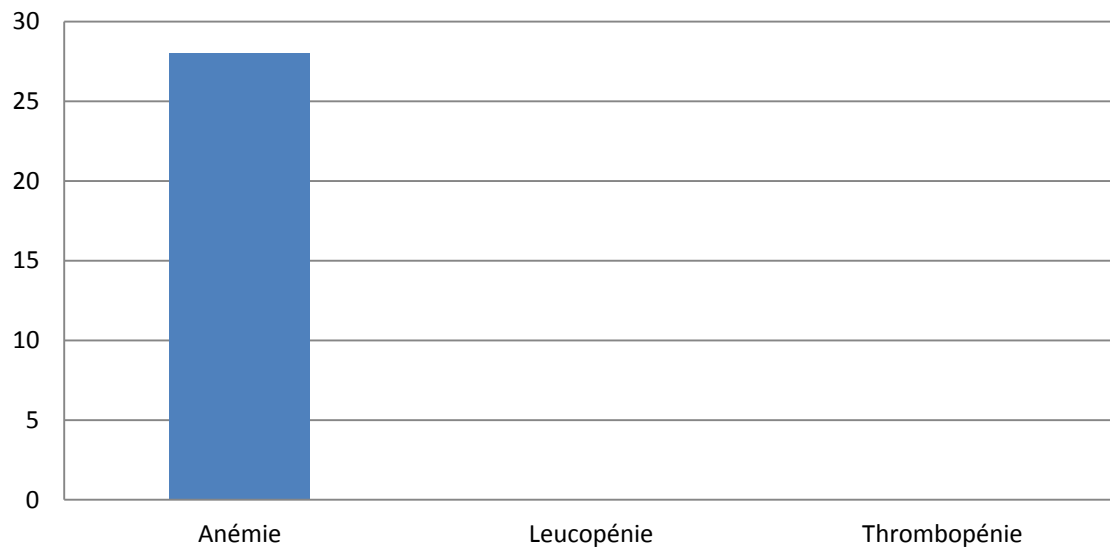


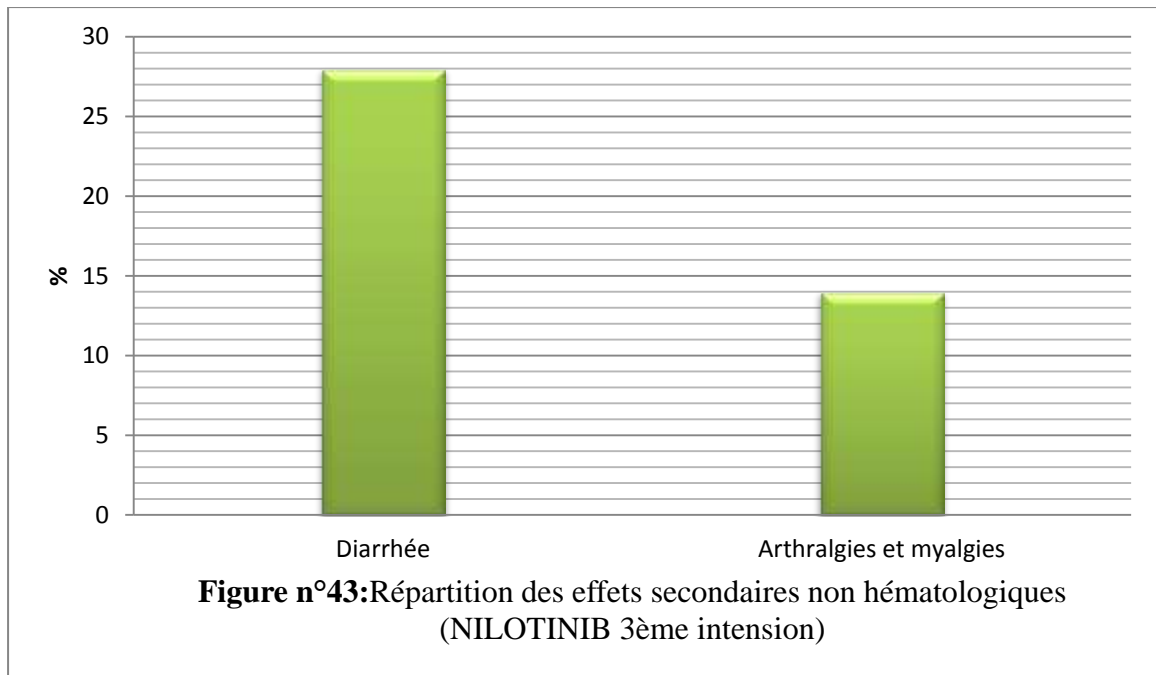
➤ **Hématologiques** : 02 malades (28%)

Anémie : 02 patients (28%)

Leucopénie : 0 patient (0%)

Figure n° 42: Les effets secondaires hématologiques par Nilotinib (3ème intensification)





➤ **Non hématologiques : 3 malades (43%)**

Diarrhée : 02 malades (28%)

Arthralgies et myalgies : 01 malade (14%).

➤ **Fenêtre et ajustement thérapeutique :**

01 patient a fait l'objet d'une fenêtre thérapeutique variante de 15 jours à 03 mois à raison d'une rupture de traitement.

➤ **L'évaluation thérapeutique :**

La réponse hématologique complète (RHC) par NILOTINIB a été obtenue chez 5 patients (71%) ; qui ont reçu ce dernier à des délais variables. Le pourcentage des patients ayant obtenu la RHC après 03 mois de traitement était de 28 % (02 patients).

Evaluation cytogénétique : aucun malade n'a fait le caryotype.

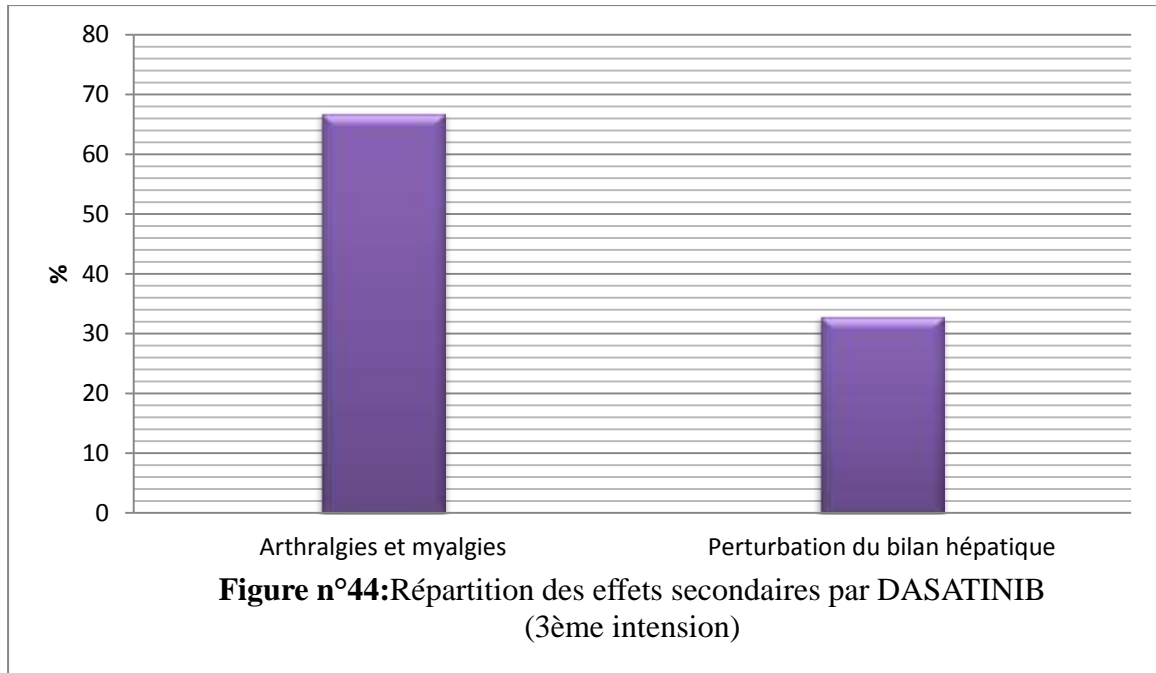
L'évaluation moléculaire : a été faite chez 02 malades (28%) à des délais variables.

❖ **DASATINIB :**

03 malades ont bénéficié de DASATINIB comme traitement de 3^{ème} ligne à dose de 100mg /j

02 malades ont présenté des effets secondaires type arthralgies ; myalgies et diarrhée ;

01 malade a présenté une perturbation du bilan hépatique.



01 patient a fait l'objet d'une fenêtre thérapeutique de 21 jours à raison d'une rupture de traitement.

La réponse hématologique complète (RHC) par DASATINIB a été obtenue chez 2(66%) qui ont reçu ce dernier à des délais variables. Le pourcentage des patients ayant obtenu la RHC après 03 mois de traitement était de 33 %(01 patients).

L'évaluation cytogénétique : aucun malade n'a fait le caryotype.

L'évaluation moléculaire : a été faite chez tous les malades (03) à des délais variables.

Remarque :

Malgré que l'étude cytogénétique et moléculaire est indispensable pour l'évaluation diagnostic et thérapeutique pour la LMC mais elle n'était pas faite chez la majorité de nos patients en raison de manque de moyens (prix très cher et non accessible à tous les patients...)

Grossesse :

Parmi nos malades, une femme était enceinte 03 fois avec 03 accouchements par voie basse sans complications avec interruption volontaire du traitement.

ALLOGREFFE :

03 malades ont bénéficié d'une allogreffe. (2 hommes (16ans, 19ans) et une femme de jeune âge).après un échec thérapeutique de 03 lignes.

Lors de notre étude, certains malades ont fait l'objet de l'indication d'une allogreffe mais non faite par manque d'un donneur compatible.

11. L'étude de la survie :

a) Survie globale :

La survie globale moyenne était de 51 mois avec une médiane de 90 mois. La survie maximale était de 201 mois (16ans) et la minimale de 1 mois. La survie globale à 1 an ; 2ans ; 3ans étaient respectivement de 96% ; 82% ; 75%. La survie globale à 5 ans était de 57%. La survie globale à 10ans était 25%.

On a constaté au cours de notre étude que certains malades n'ont pas fait un suivi thérapeutique régulier et complet.

Le nombre de décès total est de 7 malades ; 3 patients ont décédé à la 1^{ère} année (01 mois, 04 mois , 05 mois).

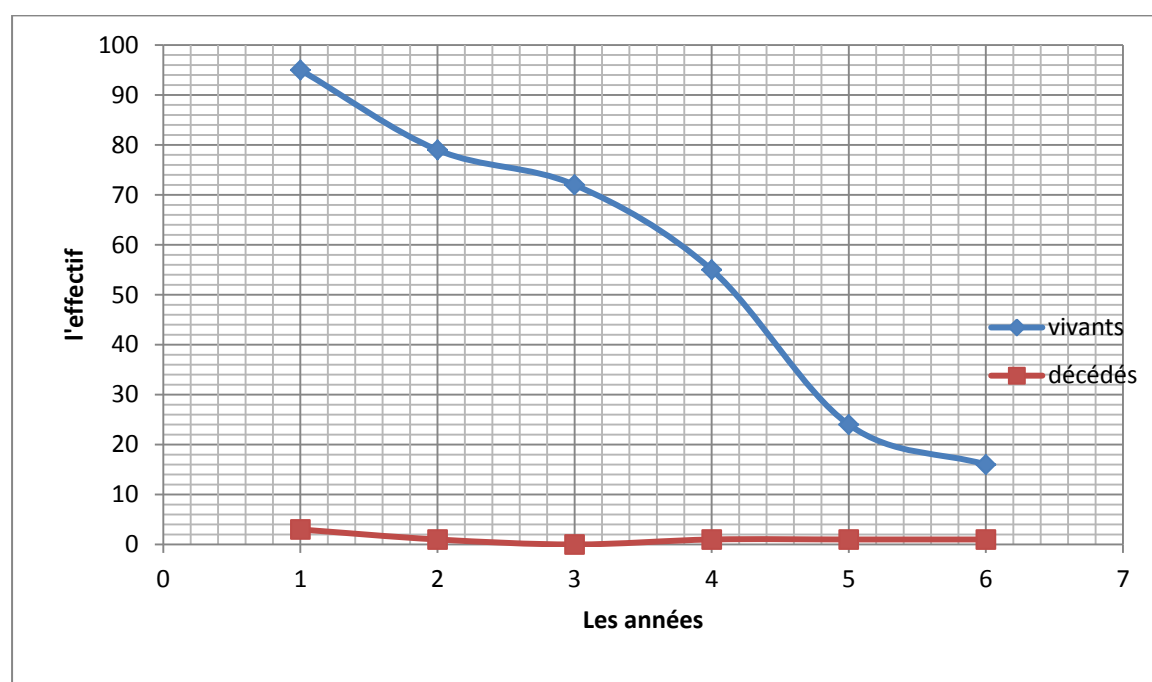


Figure n°45 : Survie globale moyenne des patients atteints de LMC

b) Survie sans progression (SSP) :

Le taux total de la survie sans progression est 51%.

A 24 mois, la survie sans progression (accélération ou accutisation) était de 46.15%.

A 5ans, la survie sans progression était de 25%.

c) Survie sans évènement (SSE) :

Le taux total de la survie sans évènement est de 39.2 % (progression ou échappement hématologique).

A 24 mois, la survie sans évènement était 22.5% ; à 5 ans était de 42.5%.

IV. Discussion :

1. L'Age et le sexe :

L'âge des patients variait entre 17 et 91 ans avec une moyenne de 48 ans. Un pic de fréquence a été observé : pour la tranche d'âge 40-60ans : 45 patients soit 50%. On a noté une légère prédominance masculine avec une sex-ratio de 1.29 (59% hommes pour 41% femmes).

L'Age moyen de notre population d'étude est de 48ans avec des extrêmes d'âge entre 17ans et 91ans .un pic de fréquence a été observé entre 40ans et 60ans avec un âge médian de 50ans .On a trouvé une légère prédominance masculine avec une sex-ratio de 1.29 (59% hommes pour 41% femmes).

Nos résultats se rapprochent de ceux des études épidémiologiques réalisées en Algérie et en France qui montrent que :

- la LMC est une maladie du sujet jeune avec un âge moyen de 43.5 ans et un pic de fréquence variait entre 36ans – 45ans en Algérie et de 54ans comme âge moyen selon une étude française réalisée par Nicolini en 2005.

-Concernant la sex-ratio : est de 1.01 en Algérie et variait entre 1.4 à 2.2 selon une étude française réalisée en 2005 avec une prédominance masculine.

2. Performance statut :

La majorité de notre patients se présentaient un bon état général (83% étaient en Ps 0 à 1) ce qui concorde avec les données théoriques qui montrent que le début de la maladie est insidieux et sans retentissement sur l'état général .

3. Le motif de consultation :

Le motif de consultation de notre série était une pesanteur de l'hypochondre gauche pour la plupart des patients (71%).La maladie a été découverte fortuitement chez 02 patients.

La quasi-totalité de nos malades sont orientés à notre niveau par le biais d'une lettre d'orientation.

Contrairement aux données théoriques qui retrouvent que la maladie a été découverte fortuitement lors d'un examen systématique chez la plupart des patients.

L'arrivée tardive à l'hôpital, le non pratique de bilan systématique et la négligence des malades justifieraient cette différence.

4. Le délai du diagnostic :

Le délai de diagnostic dans notre série varie entre 02 jours à 18 mois avec une moyenne de 06mois.

On note un retard de diagnostic chez quelques malades et cela serait du à la négligence du malade algérien avec la banalité des signes fonctionnels et surtout l'inconscience de l'intérêt des examens annuels pour le dépistage de certaines pathologies fréquentes et graves.

5. Les signes cliniques :

Les données cliniques étaient mentionnées sur 95 dossiers ce qui pourrait influencer nos résultats .Ainsi, on a réalisé notre étude sur dossiers seulement (on n'a pas un contact direct avec le malade pour tirer les informations nécessaires à notre étude).

Malgré que l'état général de nos patients était bon mais lors de l'examen clinique on a constaté que La splénomégalie était présente chez 75 % des patients ; avec des volumes variables ; donc elle représente le principal signe clinique de la maladie dans notre série.

C'est un signe majeur quasi-constant dans 95% des cas selon les données théoriques.

D'autres symptômes cliniques ont dominés le tableau clinique comme le syndrome anémique avec une anémie légère à modérée ; le syndrome infectieux : fébricule, frissons, syndrome pseudo-grippal ; le syndrome hémorragique qui représente 30% dominés par les ecchymoses.

L'hépatomégalie a été observée chez 11% des malades avec des adénopathies exceptionnelles qui représentent 06%.

Il y a une légère différence de la fréquence des signes cliniques entre notre série et la théorie est cela est du aux raisons mentionnés ci-dessus.

6. Le caryotype et la biologie moléculaire :

Le caryotype représente l'examen de certitude pour le diagnostic positif de la maladie mais malheureusement a été réalisés chez seulement 22% des malades.

Ce résultat peut être interprété par le cout élevé de cette technique et donc seule une minorité des patients peut en bénéficier.

La biologie moléculaire a été faite par 78% des cas recensés. La valeur minimale retrouvée était 0.17% alors que la maximale était 100%.

7. Les phases de la maladie :

Lors de notre étude on trouvé que la majorité des malades (86%) étaient en phase chronique ; 07% en phase blastique ; 06% en phase accélérée.

Le diagnostic a été posé majoritairement à la phase chronique de la maladie qui est d'installation progressive et insidieuse

Selon les données théoriques 10% des patients ont été diagnostiqués à la phase accélérée et cela se rapproche des résultats de notre étude.

8. Le bilan des complications :

Les complications retrouvées chez les malades de notre série sont représentées principalement par la lithiase rénale (06%) qui est due à l'hyperurécémie.

Parmi les complications vasculaires qu'on a retrouvé : la thrombose vasculaire (03%) et le priapisme (02 malades) ; leucostase (02 malades) qui sont liées à l'hyperleucocytose et l'hyperplaquettose et la stase des cellules leucocytaires le long des vaisseaux .

9. Le score de sokal :

Plusieurs scores ont été développés pour classer les malades selon leur pronostic. Dans notre étude on a choisi le score de sokal qui est le score le plus utilisé à l'heure actuelle qui se base sur des données cliniques et biologiques.

La plupart de nos patients (76%) ont été classés en catégorie de « risque faible ». 5% des malades ont été classés en catégorie « risque élevé » donc un mauvais pronostic avec probabilité de passage à la phase accélérée ou blastique et un faible taux de survie.

Le risque intermédiaire est retrouvé surtout chez les sujets âgés .

Ces résultats se rapprochent des données théoriques avec un petit écart entre les fréquences et cela est dû au faible échantillonnage de notre série.

a) Traitement de 1ere intention :

➤ Imatinib :

Tous les patients de notre série d'étude ont reçu un traitement symptomatique type Hydrea (Hydroxyurée) qui était le traitement de fond dans les années 1970 de la LMC avant la découverte des ITK.

Tous les patients de notre série ont reçu l'IMATINIB comme un traitement de fond pour la LMC à raison de 400mg chez 89% ; 600mg chez 11% associé à une chimiothérapie (ARACYTINE + RUBIDO).

La réponse hématologique complète (RHC) par IMATINIB a été obtenue chez 64% des patients à des délais variables.

Une étude a été faite en comparant la méthode de Kaplan-Mier avec une étude internationale (qui compare deux groupes de malades : le 1^{er} a reçu l'Imatinib et le 2^{eme} a reçu comme l'interféron alpha et l'Aracytine) a retrouvé que les taux de réponse hématologique complète ; de réponse cytogénétique majeure et de réponse cytogénétique complète au traitement par Glivec en première ligne se sont améliorés de 12 mois à 84 mois respectivement comme suit :RHC 96.4% à 98.4% contre R_{cyc} 69.5% à 87% ce qui montre que la réponse a été beaucoup améliorée par l'Imatinib.

Ces résultats sont proches des résultats de notre étude avec une légère différence entre les taux qui est due au faible échantillonnage de notre série.

Concernant les effets secondaires de l'Imatinib sont réparties en deux catégories : hématologiques qui sont fréquentes 38% dominés par une anémie légère à modérée (31%) ; et non hématologiques 62% dominés par les arthromyalgies suivi par les céphalées 29%.

Ces effets sont prouvés par les études théoriques qui constatent plusieurs effets non disponibles dans notre série à cause du nombre limité de nos patients

Au cours de la prise en charge thérapeutique certains malades (33%) ont bénéficiés d'une fenêtre thérapeutique à raison de rupture de l'Imatinib et de sa toxicité 66% des malades ont bénéficié d'une évaluation moléculaire à des délais variables parfois allant jusqu'à 02ans pour la 1^{ère} évaluation .Ceci peut être argumenté par la non disponibilité de cet examen au sein du CHU Tlemcen, ainsi que le manque de moyens et la situation socio-économique défavorable pour certains patients.

b) Traitement de 2^{ème} intension :

➤ Dasatinib :

24% des malades de notre série ont reçu Dasatinib comme traitement de 2^{ème} intension à raison de non réponse obtenue par Imatinib pour les uns et d'intolérance au traitement pour les autres.

Les posologies suivies par les patients étaient :

01 malade a reçu 150mg/j ; 90% malades ont reçu 100mg et un malade a bénéficié d'une réduction de posologie 50mg/j à raison des effets secondaires : type digestifs : diarrhées aiguës sévères, des vomissements incoercibles, épigastralgies intenses ; arthralgies rebelles aux antalgiques ; urticaire et des céphalées intenses. Ainsi une toxicité hématologique type leucopénie et thrombopénie modérée. Après cet ajustement, on a constaté une bonne tolérance.

La réponse hématologique complète (RHC) par DASATINIB a été obtenue chez 11 (55%) de patients qui ont reçu ce dernier à des délais variables.

L'évaluation cytogénétique a été faite chez 02 malades (8%) à des délais variables (6mois -18mois) parfois même après 02 à 03ans pour la 1^{ère} évaluation .Vu que le nombre très restreint des patients qui ont bénéficié de cette évaluation ; on ne peut pas juger de l'efficacité du traitement ce qui influe fortement nos résultats.

L'évaluation moléculaire : a été faite chez 12 malades dont 66% ont fait une réponse moléculaire complète à des délais variables (01an à 03 ans).

En comparant ces résultats avec l'étude de Kantarjian (2010) (c'est une étude à répartition aléatoire et multicentrique qui compare le dasatinib à l'Imatinib chez 519 adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMC) ; qui a montré une réponse cytogénétique complète obtenue chez 77% des malades ; une réponse moléculaire complète chez 46% par Dasatinib contre 66% RCC et 28% RMC.

Les résultats de cette étude démontrent que l'administration de Dasatinib permet d'obtenir une réponse cytogénétique complète confirmée plus rapidement chez un plus grand nombre de malades que celles de l'Imatinib.

On ne peut pas vraiment comparer les résultats de notre étude avec l'étude de Kantarjian à cause de non réalisation des examens chez la plupart des malades.

Les malades traités pas Dasatinib ont présenté des effets secondaires hématologiques 50% dominés par l'anémie 40% ; non hématologiques 75% dominés par les diarrhées et les arthralgies et myalgies.

Ce qui corrobore avec les données théoriques.

A raison de ces effets secondaires ; 02 malades ont bénéficié d'une fenêtre thérapeutique à raison de toxicité.

➤ **Nilotinib :**

11% des malades ont reçu le Nilotinib comme traitement de 2^{ème} intention à raison de :

200mg/j chez un (01) malade à raison de toxicité rénale et perturbation du bilan hépatique et l'altération de son état général.

800mg chez 10 malades.

La réponse hématologique complète (RHC) par NILOTINIB a été obtenue chez 63% des patients qui ont reçu ce dernier à des délais variables. Le pourcentage des malades ayant obtenu la RHC après 03 mois de traitement était de 18 %(02 patients).Donc au total la RHC était 81%.

Evaluation cytogénétique : aucun malade n'a fait le caryotype.

L'évaluation moléculaire : a été faite chez 04 malades (36%) à des délais variables avec un taux de réponse 75%.

Selon l'étude 2101 E 2, la réponse cytogénétique complète a été de 34.4% à la phase chronique.

Selon l'étude 2101 E 1, la réponse cytogénétique majeure a été de 27% et hématologique complète a été de 25%.

Notre série d'étude présentait une discordance avec les résultats retrouvés dans la littérature.

La divergence des résultats peut être argumentée par la taille de l'échantillon qui diffère d'une étude à une autre ainsi que les différences d'ordre méthodologiques dont la durée et le type d'étude et le non réalisation des examens complémentaires.

Les malades de notre série ont présenté des effets secondaires hématologiques chez 36% dominé par l'anémie ; et non hématologiques chez 72% : les arthralgies et myalgies constituent le principal effet secondaires, suivi par les céphalées et diarrhées .C'est pour cela ; 04 malades ont fait l'objet d'une fenêtre thérapeutique à raison de toxicité.

c) Traitement de 3^{ème} intension :

On explique ce passage au traitement de 3^{ème} intension par la résistance et l'intolérance aux ITK.

Allogreffe :

03 malades ont bénéficié d'une allogreffe. (02 hommes et une femme de jeune âge).après un échec thérapeutique de 03 lignes.

Selon les données théoriques, l'allogreffe constitue le traitement radical de la maladie mais elle présente de lourdes effets secondaires type les infections graves ;le rejet pouvant aller jusqu'à la mort . 20% des malades ont décédés après l'allogreffe .dans notre étude un patient âgé de 16ans est décédé par Gvh « le rejet de greffon ».

Lors de notre étude, certains malades ont fait l'objet de l'indication d'une allogreffe mais non faite par manque d'un donneur compatible ; des moyens insuffisants et manque de plateau technique.

10. Etude de la survie :

a) La survie globale :

La survie globale moyenne était de 51 mois avec une médiane de 90 mois. La survie maximale étaitde 201 mois (16ans) et la minimale de 1 mois. La survie globale à 1 an ; 2ans ; 3ans étaient respectivement de 96% ; 82% ; 75%. La survie globale à 5 ans était de 57%. La survie globale à 10ans était 25%.

Par ailleurs, une étude a été faite à Yaoundé concernant la survie des patients atteints de LMC sous traitement Imatinib a retrouvé que la survie globale moyenne était de 40 mois avec une médiane de 32 mois. La survie maximale était de 145 mois et la minimale de 2 mois. La survie globale à 1 an et à 3 ans étaient respectivement de 84,38 et 81,82%. La survie globale à 5 ans était de 83,33%.

De même, une étude Indonésienne a retrouvé que le taux de survie globale à 5ans était 66% légèrement inférieur à celle décrite par l'étude de Yaoundé et proche de la notre.

La survie globale moyenne retrouvée par Druker et al était 89% à 5ans ; légèrement supérieure à celle faite à Yaoundé.

La survie à 1an et 3ans décrite par l'étude de Yaoundé était proche aux résultats de notre série ; alors que la survie à 5ans était différente entre les deux études.

Cette légère différence peut se justifier par le fait que la mise sous traitement passe par la réalisation d'un diagnostic de confirmation (caryotype ou biologie moléculaire) dont le prix n'est pas toujours à la portée de tous. La réalisation rapide du traitement de confirmation et la mise sous traitement immédiatement contribueraient à améliorer le pronostic du patient.

B. Survie sans progression (SSP) :

Notre étude a retrouvé que le taux total de la survie sans progression était 51%.
A 24 mois, la survie sans progression (accélération ou acutisation) était de 46.15%.
A 5ans, la survie sans progression était de 25%.

Selon l'étude de Yaoundé, la survie sans progression à 24mois était de 80.4% ; Ce chiffre se rapproche des 77% obtenu par Rajappa et al en Inde dans une étude menée sur 200 patients en phase chronique. Mais, il est loin des résultats retrouvés dans notre étude. Le suivi irrégulier des patients de notre étude peut expliquer cette différence.

C. Survie sans évènement (SSE) :

Le taux total de la survie sans évènement est de 39.2 % (progression ou échappement hématologique).

A 24 mois, la survie sans évènement était 22.5% ; à 5 ans était de 42.5%.

La survie sans évènement à 5 ans était de 83,3%, selon l'étude de Yaoundé. Ce résultat est proche de celui obtenu par Brian J et al en 2006 sur un échantillon de 1106 patients. Cette divergence des résultats peut être expliquée par le nombre limité des patients de notre série d'étude, ainsi le non suivi régulier et complet.

Conclusion :

La leucémie myéloïde chronique (LMC), est un type de cancer qui prend naissance dans les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse.

C'est une maladie dont le diagnostic est établi par détection sur échantillon sanguin d'un biomarqueur : le transcrite de fusion BCR-ABL.

Depuis l'introduction du traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) en 2001, la LMC, qui était auparavant potentiellement mortelle, est maintenant une maladie chronique qu'il est possible de traiter chez la plupart des patients. Les personnes qui en sont atteintes vivent plus longtemps et subissent moins d'effets secondaires dus au traitement.

L'étude épidémiologique rétrospective transversale à visée descriptive que nous avons menée, a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques ; cliniques et biologiques ainsi l'efficacité de la thérapie ciblée (ITK) et leur rôle dans l'amélioration de la survie des patients atteints de la LMC.

Le diagnostic positif des patients atteints de LMC recensés dans notre série d'étude est basé sur : l'hémogramme et myélogramme, complété par l'étude cytogénétique et la biologie moléculaire.

Malheureusement, la réalisation de ces derniers examens qui sont devenus désormais de pratique courante, non seulement dans le monde, mais aussi dans le Maghreb, n'ont pas été réalisés chez la majorité de nos patients. Cela revient à l'absence de ces explorations au CHU Tlemcen.

Les patients en phase chronique avaient une meilleure survie globale que ceux en phase accélérée ou blastique. Le score de SOKAL a également été isolé comme facteur pronostic.

Dans le but d'obtenir des résultats plus fiables et plus précis ; nous proposons l'informatisation des dossiers cliniques des patients avec la création d'une base de données numériques afin d'éviter toute perte de données liées aux problèmes d'archivage. Nous recommandons également le renforcement des capacités du laboratoire du S.H.B.S de CHUT en matière d'explorations à visée diagnostic des LMC, permettant de poser le bon diagnostic et prendre les bonnes décisions thérapeutiques.

Enfin, il est nécessaire de mettre au point un registre hospitalier des néoplasies, afin d'avoir des données épidémiologiques plus fiables, pour mieux localiser cette hémopathie au sein des autres néoplasies, et recueillir des informations plus précises sur l'évolution et les variations de cette maladie et sa réponse au traitement.

Bibliographies

Bibliographies :

1. NisseC

Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the N 2001.

2. Bousquet J, Abdelhak S, Auffray C

Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. GenomeMedicine, 6, 43-46.

3. YAOUNDE

Faculté de Médecine et des sciences biomédicales université de YAOUNDE septembre 2016.

4. Midi pyrénée

Hématologie LEUCEMIES AÏGUES, NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES ET MYÉLODYSPLASIES mars 2009.

5. Sébastien Couraud et Jean SébastienHulot

ECN d'hématologie 4ème édition 2016.

6. <http://www.fnclcc.fr>, FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre).

7. Sebahoun G.

Hématologie clinique et biologique. Arnette groupe liaisons SA.

8. Bergerat JP, Dufour P, Oberling F.

Oncohématologie. Heures de France, Toiry.

9. American Cancer Society (2013, September23)

10. Leukemia Lymphoma Society (2011, March 24)

11. Adimy M (2008) .Modélisation de la leucémie myéloïde chronique, universitéde Pau.

12. KampenKR .The discovery ans early understanding of leukemia

13. Sikorski T .Oncogenic tyrosine kinases ans thé DNA-damage réponse.

14 HelmannR .how l treat CML blast crisis.

15 Frame D, Clinical update 2007

16. Leukemia AmJ Health-Syst Pharm 2007

17. Teillet -Thiébaud, Leucémiemyéloïde chronique .EMC -1986

18.Bachir Dora. Belabessaliha .Smailifarida.Bouزيد Kamel sous la direction du Professeur BELHANI Meriem.

Hématologie s4 clinique .TOME II .la leucémie myéloïde chronique p 351.

Réimpression 1989.

19. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/105-leucemie-myeloide-chronique>.
20. **Société de leucémie et lymphome du Canada (PDF)**.Leucémie myéloïde chronique révisée en 2018.
21. **John Walter**Leucémie myéloïde chronique .Société de leucémie et lymphome du Canada. (2006).
- 22.37. Aigera, Henn T, Horth E. Increase of bcr-abl chimeric mRNA expression in tumor cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression. Blood 86 : 1995 ; 2371-2378.,
23. **Messaoudi Nabila. Dr Brahim**Critères de la phase blastique. Leucémie myéloïde chronique chez l'adulte. **Etude rétrospective sur 69 cas au CHU Bejaia. Juin 2016.**
24. **Sawyers CL**.Chronic myeloid Leukemia. N Engl J Med 340: 1999; 1330-1340
25. **R Zittoun, M.M Samama, J-P Marie/** 1989 sous la direction de Professeur belhaniMeriem(LE MANUEL d'hématologie tome 2 éditions)
26. **Granel B, Decaux O**. Suivi à long terme des leucémies myéloïdes chroniques traitées par imatinib. Littérature commentée. Rev Med Interne 2007 ;28 :796-800.,
27. **Lacotte-Thierry L, Guilhot F**. Interféron et hématologie. Rev Med Interne 2002 ; 23: 481- 488.
28. **Hématologie, Turhan A**Biologie de la protéine de fusion BCR-ABL : progrès récents.
29. **Dr.bordessoule :**
Les complications de LMC. Syndromes myéloprolifératifs.Diagnostiquer une leucémie myéloïde chronique .Cancero-onco-Hématologie.Université de Limoges .2013
30. **Score de SOKAL** Comment calculer l'indice de SOKAL .les modérateurs : Serjio, jlt .Alt-SMP.Enregistré aout 2006.Disponible sur :
<https://alte-smp.org/forumalte3/viewtopic>.
31. **Score de SOKAL**Leucémie myéloïde chronique. Université de Montréal .Disponible sur : <http://www.gmo-hmr.org/fr/leucemieMyeChronique.php>
32. **Score d'EUTOS**Online calculation of the EUTOS Score .Created by: Schäfer, generated 2011/07/14, last changed: 2011/11/15.Disponible sur:https://www.leukemianet.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html

- 33.**<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-chronic-myelogenous-cml/traitement/biological-therapy/?region=qc#ixzz5iKURb4Hc>
- 34.** Le Vidal 2017
- 35.** Révision médicale Dr Jésus Cardenas directeur médical de Doctissimo 12 septembre 2014
- 36.** Bristol –Myers Squibb Canada. Marque déposée de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland utilisée sous licence révisé le 31 juillet 2017.
- 37.** European medicines agency : science medicines health.
- 38.** GAT-LMC 4eme réunion .workshop du GAT-LMC le 20 novembre 2014 hôtel mercure Alger coordinatrice nationale Pr K.Djouadi- Lahlou : traitement des patients atteints de LMC en Algérie /mise à jour des recommandations nationales novembre 2018.
- 39.** Fiche d'information rédigée par des médecins de la société française d'hématologie mars 2009.
- 40.** <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-chronic-myelogenous-cml/statistics/?region=qc#ixzz5SnMFwcT2>
- 41.** P.Martiat, P.Lewalle .La leucémie myéloïde chronique en 2009.Revue médicale de Bruxelles 2003.
-

Résumé :

La LMC est une hémopathie maligne due à une prolifération monoclonale de la cellule souche pluripotente hématopoïétique, prédominant sur la lignée granuleuse, associée à une anomalie génétique récurrente : le chromosome Philadelphie : translocation réciproque équilibrée t (9 ; 22), qui aboutit à un gène de fusion BCR-ABL, puis une protéine anormale à activité tyrosine kinase.

La découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase a révolutionné la prise en charge de la LMC. Ils ont permis des meilleures réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires, associées à une meilleure qualité de vie. Cependant, les ITK ne permettent pas l'éradication de la maladie.

Nous présentons une étude épidémiologique rétrospective et transversale descriptive portant sur des patients atteints de LMC (105 adultes) pris en charge au service d'hématologie de CHU Tlemcen entre Mars 1989- Janvier 2019 ; selon laquelle la LMC de l'adulte représente 10-15% des hémopathies malignes avec un âge moyen de 48ans. Le sexe ratio était 1.3 avec légère prédominance masculine. La plupart des cas proviennent de la wilaya de Tlemcen ; L'étude retrouve une Réponse Hématologique Complète chez 67% des patients traités par Imatinib, avec un taux de survie globale à 3 et 5ans de 75% ; 57%.

Néanmoins la réévaluation moléculaire et cytogénétique indispensables au suivi de l'efficacité du traitement est insuffisamment utilisée.

Le taux de survie et l'évaluation thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique dans notre série d'étude était comparable à ceux rapportés dans la littérature avec quelques différences.

MOTS CLES : Leucémie myéloïde chronique, survie, BCR-Abl, Inhibiteurs de tyrosine kinase.

Abstract:

Chronic myeloid leukemia is a malignant hemopathy due to monoclonal proliferation of the hematopoietic pluripotent stem cell, predominant on the granular lineage, associated with a recurrent genetic abnormality: the Philadelphia chromosome: reciprocal equilibrated translocation t (9; 22), which results in a BCR-ABL fusion gene, then an abnormal protein with tyrosine Kinase activity.

The discovery of tyrosine Kinase inhibitors has revolutionized the management of CML. They have allowed better hematological, cytogenetic and molecular responses, associated with a better quality of life. However, ITKs do not allow the eradication of the disease.

We present a retrospective and descriptive cross-sectional epidemiological study on patients with CML (105 adults) treated in the hematology department of CHU Tlemcen between March 1989-January 2019; according to which the CML of the adult represents 10-15% of the hematological malignancies with an average age of 48 years. The sex ratio was 1.3 with slight male predominance. Most cases come from the wilaya of Tlemcen; the study found a complete Hematologic Response in 67% of patients treated with Imatinib, with an overall survival rate at 3 and 5 years of 75%; 57%.

However, the molecular and cytogenetic reevaluation needed to monitor the effectiveness of treatment is insufficiently used.

The survival rate and therapeutic evaluation of chronic myeloid leukemia in our study series was comparable to those reported in the literature with some differences.

KEY WORDS: Chronic myeloid leukemia, survival, BCR-Abl, tyrosine Kinase inhibitors.

ملخص :

سرطان الدم المزمن هو مرض دموي خبيث يحدث بسبب التحول الورمي للخلية الجذعية الدموية متعددة القدرات ، سلالة الخلايا الدموية الحبيبية هي الأكثر تعرضا لهذا المرض ، و هو مرتبط بخلل وراثي : كروموزوم الفيلادلفيا: : انتقال متبادل متوازن (9 ؛ 22) ، والذي ينتج عنه جين الارتباط ثم بروتين غير طبيعية بخاصية التيروزين كيناز..

اكتشاف مثبطات التيروزين كيناز أحدث تغييرا كبيرا فيما يخص الرعاية الطبية لسرطان الدم المزمن. حيث سمح بظهور استجابات أفضل للدم و الجينات الخلوية و الجزيئية. و تحسين نوعية الحياة. و مع ذلك فإنها لا تقضي على المرض.

نقدم دراسة إحصائية استعادية أفقية وصفية للمرضى (105 بالغ) الذين عولجوا في مصلحة أمراض الدم بالمستشفى الجامعي يتلمسان بين مارس 1989 و جانفي 2019 . وفقا لها فإن سرطان الدم المزمن عند البالغ يمثل 10-15% من أورام الدم الخبيثة بمتوسط عمر 48 عامًا. و قدرت النسبة الجنسية ب 1.3 مع هيمنة طفيفة للذكور. معظم الحالات كانت من ولاية تلمسان. وجدت الدراسة استجابة دموية كاملة في 67 % من المرضى الذين عولجوا بالإيماتينيب مع معدل البقاء على قيد الحياة الكلي في 3 و 5 سنوات من 75 % . 57% . و مع ذلك فإن إعادة التقييم الجزيئي والخلوي الهامة للمتابعة العلاجية لم تستعمل بالقدر الكافي.

معدل البقاء على قيد الحياة والتقييم العلاجي لسرطان الدم النخاعي المزمن في سلسلة دراستنا مماثلة لتلك المذكورة في الدراسات النظرية مع وجود بعض الاختلافات.

الكلمات المفتاحية

سرطان الدم النخاعي المزمن ، البقاء على قيد الحياة ،جين الارتباط ،مثبطات التيروزين كيناز