

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
People's Democratic Republic of Algeria  
The Minister of Higher Education and Scientific Research  
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEM  
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB  
PHARMACY DEPARTMENT



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

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

**THÈME :**  
**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE  
DES PATIENTS ATTEINTS DE LMC EN PHASE CHRONIQUE AU  
CHU DE TLEMCEM**

Présenté par :

CHADLI KAOUTER

CHAFAA BELAID SANAA

Soutenu le

**13/06/2023**

**Le Jury**

**Président :**

Dr F. BEGHDADI

Maitre-assistante en hémoblogie et transfusion sanguine

**Membres :**

Dr H. BELHADEF

Maitre assistante en hématologie

Dr A. BOUFERTELLA

Assistante en immunologie

**Encadrant :**

Dr W. BOUKENKOUL

Maitre assistante en hémoblogie et transfusion sanguine

**Co-Encadrant**

Pr N. MERAD-BOUDIA

Professeur en hémoblogie et transfusion sanguine

**Année universitaire : 2022-2023**

# Remerciements

Tout d'abord louange à ALLAH le donateur suprême et le bienfaiteur glorifié le tout puissant clément et miséricordieux qui m'a guidée sur le droit chemin tout au long de ce humble travail et m'a inspirée les bons pas et les justes réflexes, qui m'a donné la volonté, la patience, le courage et la force d'aller jusqu'au bout du rêve et d'accomplir ce modeste travail sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti

A mon encadreur **Dr W. BOUKENKOUL**

Mes remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à **Dr W BOUKENKOUL**. De m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, pour sa confiance, son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils. Veuillez trouver dans ce mémoire un hommage vivant à votre haute personnalité et l'expression de ma profonde gratitude

A Madame le **Professeur MERAD BOUDIA. N**

Pour ses précieux conseils, son orientation, sa générosité, sa sympathie, et son encouragement. Envers qui j'exprime mon plus grand respect et ma profonde reconnaissance

A Madame présidente de jury **Docteur Baghdadi .F**

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux

**Aux membres de jury**

**Dr BELHADEF. H** Vous m'honorez en évaluant ce modeste travail et je vous remercie pour vos précieux conseils et votre gentillesse .Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération

**Dr BOUFERTELLA. A** Merci d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail, soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au personnel des services d'hématologie qui m'ont soutenue dans l'élaboration de ce mémoire.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

# Dédicaces

## **A MON TRES CHER PERE**

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce travail y contribuera en partie.*

## **A MON TRES CHER MAMAN**

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous. Vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je vous dédie ce travail qui concrétise votre rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de vos conseils et de vos encouragements. Tu demeures le flambeau illuminant mon chemin. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

## **A mes chers frères Toufik, IMAD, et ma sœur SALSABIL**

*L'amour que je vous porte est sans égal. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, beaucoup de réussite. Que Dieu vous protège et vous assure une bonne santé.*

**À la mémoire de mes grands-parents À toute ma grande famille : mes oncles et mes tantes, cousins et cousines**

*Aucune langue ne saurait vous témoigner l'affection et la gratitude que je vous porte. Puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

***A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.***

**Chafaa Belaid –Sanaa**

# Dédicaces

## *Au bijou de ma vie ma chère mère*

**Maman**, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu m'as aidé à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur afin que je puisse te combler à mon tour

## *A mes chères sœurs Ikram, Amira, Wassila*

L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mon parcours. Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse dieu vous préserve et vous procure bonheur et réussite, et vous aide à réaliser vos rêves.

## *A mes cousins et cousines*

**Radjaa, Lina, Sabrina, Oussama, Asama, Loubna, Aya, Youssra , Alaa**

Puisse Dieu vous garde, éclaire votre route et vous aide à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A toute la famille **Tarfaya** et leurs enfants **Nibrase, Nadim, Iyad**

**A mes tantes et oncles** ; je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien et affection.

Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon affection et estime

**À mes amis et à tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus**

**A tous les malades du CAC D'Ahmed benbella de Tlemcen**

**Chadli -Kaouther**

# Table des matières

Remerciements .....	I
Dédicaces .....	II
Table des matières .....	IV
Liste des figures .....	VIII
Liste des tableaux .....	X
Liste des abréviations.....	XI
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
I. Définition.....	4
II. Historique.....	4
III. Epidémiologie .....	6
IV. Physiopathologie de la LMC .....	7
IV.1. Leucémogenèse.....	7
IV.1.1. Mécanisme moléculaire.....	7
IV.2. Gènes impliqués dans la LMC.....	9
IV.3. Voies de signalisation intracellulaires .....	10
IV.4. Mécanisme d'action de l'oncoprotéine BCR-ABL.....	11
V. Diagnostic positif .....	12
V.1. Circonstances de découvertes .....	12
V.2. Diagnostic biologique.....	14
V.2.1. Hémogramme .....	14
V.2.2. Frottis sanguin périphérique.....	15
V.2.3. Examens cytogénétiques .....	16
V.2.3.1. Cytogénétiques conventionnelles : le caryotype.....	16
V.2.3.2. Cytogénétique moléculaire FISH :.....	16
V.2.4. Biologie moléculaire .....	17
V.2.4.1. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).....	17
V.2.4.2. Real –Time Quantitative PCR (RT-Q-PCR).....	18

## Table des matières

---

V.2.5. Myélogramme .....	18
V.2.6. Examens biologiques complémentaires .....	19
<b>VI. Formes particulières de la LMC .....</b>	<b>19</b>
VI.1. Leucémie chronique a polynucléaire neutrophile (LCN) .....	19
VI.2. Leucémie chronique a polynucléaire éosinophile (LCE).....	19
VI.3. LMC atypique (LMCa) .....	20
<b>VII. Diagnostic différentiel .....</b>	<b>20</b>
VII.1. Phase chronique .....	20
VII.1.1. Myélémies réactionnelles .....	20
VII.1.2. Splénomégalie myéloïde .....	20
VII.1.3. Thrombocytémie essentielle.....	20
VII.1.4. Maladie de vaquez.....	20
VII.1.5. Leucémie myélomonocytaire chronique .....	20
VII.2. La phase blastique.....	21
VII.2.1. Leucémie aigüe lymphoblastique à Ph+.....	21
<b>VIII. Evolution et complication .....</b>	<b>21</b>
VIII.1. Complication.....	21
VIII.2. Scores pronostics .....	21
VIII.2.1 Score de sokal .....	21
VIII.2.2 Le score de hasford .....	22
VIII.2.3 Score d'Eutos .....	22
VIII.2.4 Score ELTS .....	23
<b>IX. Traitements .....</b>	<b>23</b>
IX.1. Chimiothérapie.....	23
IX.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase .....	24
IX.2.1 ITK de première génération .....	24
IX.2.2 ITK de seconde génération.....	26
IX.3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....	28
<b>X. Evaluation de la réponse au traitement.....</b>	<b>28</b>
X.1. Réponse hématologique.....	28
X.2. Réponse cytogénétique .....	29
X.3. Réponse moléculaire.....	30

<b>ETUDE PRATIQUE .....</b>	<b>31</b>
<b>Méthodologie.....</b>	<b>32</b>
<b>I. Objectifs .....</b>	<b>34</b>
<b>II. Description de l'étude .....</b>	<b>34</b>
II.1. Type .....	34
II.2. Lieu .....	34
II.3. Durée .....	34
<b>III. Population d'étude : .....</b>	<b>34</b>
III.1. Critères d'inclusion .....	34
III.2. Critères d'exclusion .....	34
<b>IV. Méthodologie : .....</b>	<b>35</b>
IV.1. Recueil des données .....	35
IV.2. Prélèvement.....	35
IV.3. Hémogramme.....	35
IV.4 Frottis sanguin périphérique .....	36
IV 5 Cytogénétique .....	37
IV 5.1. Cytogénétique conventionnelle.....	37
IV.5.2 Cytogénétique moléculaire (FISH) .....	37
IV 6 Biologie moléculaire.....	38
IV .7 Myélogramme.....	41
<b>V. Analyse statistique : .....</b>	<b>41</b>
V.1. Définition des variables .....	41
V.2. Outil statistique.....	42
<b>Résultats .....</b>	<b>43</b>
<b>I. Résultats socio épidémiologiques .....</b>	<b>44</b>
I.1. L'âge.....	44
I.2. Genre .....	44
I.3. Provenance des patients .....	45
<b>II. Résultats cliniques .....</b>	<b>46</b>
II.1. Antécédents .....	46
II.2. Signes cliniques .....	47

## Table des matières

---

II.3. Comorbidités .....	48
<b>III. Résultats biologiques.....</b>	<b>48</b>
III.1. Au moment du diagnostic .....	48
III.1.1. Hémogramme .....	48
III.1.2. Frottis sanguin .....	50
III.1.3. Biologie moléculaire : .....	51
III.1.4. Caryotype .....	51
III.1.5. Myélogramme .....	53
III.1.6. Scores pronostics .....	54
III.2. Après traitement.....	54
III.2.1. Délai entre le diagnostic et le début du traitement .....	54
III.2.2. Suivi thérapeutique selon la réponse hématologique .....	55
III.2.2.1. Globules blancs .....	55
III.2.2.2. L'hémoglobine .....	55
III.2.2.3. Plaquettes .....	56
III.2.2.4. Evaluation de la réponse hématologique .....	56
III.2.3. Protocole thérapeutique .....	56
III.2.4. Suivi thérapeutique selon la biologie moléculaire .....	57
III.2.4.1. Transcrit BCR-ABL .....	57
III.2.4.2. Ratio BCR-ABL.....	58
III.2.4.3. Réponse moléculaire .....	60
III.2.5. Tolérance au traitement .....	61
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>64</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>74</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>76</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>88</b>

# Liste des figures

Figure 1: Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. ....	6
Figure 2 : Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t (9;22). ....	8
Figure 3 : Pathogénèse de la leucémie myéloïde chronique a ; la LMC : une translocation d'ADN entre deux chromosomes (9,22) ; b : apparition du gène de fusion anormal. ....	9
Figure 4: Les différents points de cassures des gènes BCR et ABL. ....	10
Figure 5: Voies de signalisation cellulaire. La protéine BCR-ABL active des différentes voies de signalisation. ....	11
Figure 6: Frottis sanguin LMC en phases chronique. ....	16
Figure 7: Caryotype en phase chronique de la LMC ....	16
Figure 8: Sonde 5'BCR-3'ABL : FISH sur chromosomes (FISH métaphasique) LMC PH1. ....	17
Figure 9: Amplification BCR-ABL : R= fluorochrome émetteur « reporter » ; Q=fluorochrome suppresseur « quencher ». ....	18
Figure 10 : la structure chimique de l'imatinib (4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]- N-[4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]- phenyl]benzamide méthanesulfonate). ....	24
Figure 11: Le mécanisme d'action de l'imatinib. ....	25
Figure 12: Les mutations qui touchent le domaine BCR-ABL. ....	26
Figure 13: Représentation des liaisons entre l'imatinib et le domaine kinase d'Abl. ....	26
Figure 14 : l'automate ADVIA®560. ....	36
Figure 15 : Technique d'étalement d'un frottis sanguin ....	37
Figure 16: Les étapes de préparation de l'échantillon pour le test GeneXpert ....	40
Figure 17: Répartition des patients selon la tranche d'âge. ....	44
Figure 18: Répartition des patients selon le sexe ....	44
Figure 19: Répartition des patients selon la provenance. ....	45
Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents ....	46
Figure 21 : Répartition des patients selon principales signes cliniques de la LMC. ....	47
Figure 22 : Répartitions des patients selon les comorbidités ....	48
Figure 23: Répartition des patients selon le taux les globules blancs au moment du diagnostic ....	48
Figure 24: Répartition des patients selon le taux des plaquettes au moment du diagnostic. ....	49
Figure 25: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine lors du diagnostic. ....	50
Figure 26 : Répartition des patients selon le taux des blastes périphérique ....	50

## Liste des figures

---

Figure 27 : Répartition des patients atteints de la LMC selon le ratio du transcrit moléculaire BCR-ABL au moment du diagnostic. ....	51
Figure 28 : Réalisation du caryotype dans notre population d'étude .....	51
Figure 29 ; Réalisation de la cytogénétique moléculaire FISH.....	52
Figure 30 : Répartition des patients selon le taux des blastes médullaires .....	53
Figure 31 : Pourcentage des scores pronostic SOKAL, ELTS et EUTOS des patients de notre série .....	54
Figure 32 : Evolution du taux des globules blancs au cours du traitement.....	55
Figure 33 : Evolution du taux d'hémoglobine au cours du traitement. ....	55
Figure 34 : Evolution du taux de plaquettes au cours du traitement .....	56
Figure 35 : Répartition des patients selon la molécule d'ITK prescrite.....	57
Figure 36: Répartition des patients selon le type de transcrit BCR-ABL. ....	57
Figure 37 : Evolution du taux du BCR-ABL au cours du traitement chez les patients du groupe1 .....	58
Figure 38 : Evolution du taux du BCR-ABL au cours du traitement chez les patients du groupe 2.....	59
Figure 39 : Evolution du taux du BCR-ABL au cours du traitement chez les patients du groupe 3.....	59
Figure 40 : Effets indésirables par l'imatinib enregistrés dans notre série .....	62
Figure 41: Effets indésirables par nilotinib enregistrés dans notre série.....	62
Figure 42: Effets indésirables par Dasatinib enregistrés dans notre série.....	62

---

## Liste des tableaux

### Liste des tableaux

Tableau I : Récapitulatif de la symptomatologie clinique de la LMC (selon l'ELN).....	13
Tableau II : L'évolution de quelques paramètres hématologiques au cours des différents stades de la LMC. ....	15
Tableau III : Les différents stades de la LMC en fonction des variations des taux des blastes selon l'OMS 2016 . ....	19
Tableau IV : Critères pronostiques des différents scores. ....	23
Tableau V : Les différentes mutations qui résistent aux dasatinib, nilotinib .....	28
Tableau VI: Différents types de réponse au traitement par ITK selon ELN2020.....	29
Tableau VII : Evaluation de la réponse hématologique durant le traitement.....	56
Tableau VIII : Répartition des patients selon le type de la réponse moléculaire .....	60
Tableau IX: Comparaison entre la fréquence de l'échec et la réponse traitement. ....	61
Tableau X : La distribution selon le genre dans différentes séries.....	65
Tableau XI : Les résultats de différentes séries concernant l'âge de diagnostic .....	65
Tableau XII: Différentes manifestations cliniques du syndrome tumoral selon les séries .....	66
Tableau XIII : Résultat de l'évaluation du taux des GB selon des différentes séries. ....	67
Tableau XIV : Données de l'hémogramme des patients de notre série en comparaison avec les autres séries publiées .....	67
Tableau XV : Détection du transcrit BCR-ABL dans différentes séries.....	68
Tableau XVI: Résultat de l'évaluation pronostique par le score ELTS dans différentes séries. ....	69
Tableau XVII : La réponse hématologique dans différentes séries.....	70
Tableau XVIII : Fréquences des différents variant du transcrit BCR-ABL retrouvées dans différentes études.....	71
Tableau XIX : Le taux de RMM rapporté dans différentes séries .....	72

# Liste des abréviations

<b>ABL</b>	Abelson.
<b>ACA</b>	Anomalie chromosomique additionnelle
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AEG</b>	Altération de l'état générale
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ATK</b>	Activité de tyrosine kinase
<b>ATP</b>	Adénosine-triphosphate
<b>B12</b>	Cobalamine
<b>BCR-ABL</b>	Breakpoint cluster region – Abelson
<b>CAC</b>	Centre de lutte contre le cancer
<b>CSH</b>	Cellule souche hématopoïétique
<b>DNA-PKcs</b>	DNA-dependent protéin Kinase catalytic Subunit
<b>DTK</b>	Domaine de tyrosine kinase
<b>EDTA</b>	Acide éthylène diamine tétra acétique
<b>ELN</b>	European Leukemia Net.
<b>EUTOS</b>	European Treatment and Outcome Study of CML
<b>FISH</b>	Fluorescence In Situ par Hybridation
<b>FNS</b>	Formule de Numération Sanguine
<b>FSP</b>	Frotti sanguin périphérique
<b>GAP</b>	GTPases-activating protein.
<b>GDP</b>	GuanosineDiphosphate.
<b>GTP</b>	Guanosine Triphosphate
<b>HER</b>	human epidermal growth factor receptor
<b>HLA</b>	Human leucocyte antigen system
<b>HPM</b>	Hépatomégalie

## Liste des abréviations

---

<b>HTA</b>	Hyper tension artérielle
<b>IDM</b>	Infarctus de myocarde.
<b>INF -<math>\alpha</math> :</b>	Interféron alfa
<b>ITK</b>	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
<b>LCE</b>	Leucémie chronique a polynucléaire éosinophile
<b>LCN</b>	Leucémie chronique à polynucléaire neutrophile
<b>LMC</b>	Leucémie Myéloïde Chronique.
<b>LMCa</b>	Leucémie myéloïde chronique atypique
<b>LMC-PC</b>	Leucémie myéloïde chronique en phase chronique
<b>LMMC</b>	Leucémie myélomonocytaire chronique
<b>LMNH</b>	Lymphome non hodgkinien
<b>M</b>	Myélocyte
<b>MAP</b>	Mitogen Activated protein
<b>MBCR</b>	Major BCR-ABL.
<b>mBCR</b>	Minor BCR-ABL
<b>MDR1</b>	Multidrug resistance
<b>MGG</b>	Coloration de May-Grunwald Giemsa
<b>MM</b>	Métamyélocyte
<b>MPN</b>	Néoplasies myéloprolifératifs
<b>NF</b>	Non fait
<b>NSL</b>	Signal de localisation nucléaire
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé.
<b>P13K</b>	Phosphatidyl inositol 3-kinase
<b>PB</b>	Phase blastique
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PDGFR</b>	Récepteurs platelet derived growth factor
<b>PH</b>	Chromosome de Philadelphie.

## Liste des abréviations

---

<b>PM</b>	Promyélocyte
<b>PNE</b>	Polynucléaire éosinophile
<b>PNN</b>	Polynucléaires Neutrophile
<b>PRH</b>	Pas de réponse hématologique complète
<b>RAS</b>	Rien à signaler
<b>RCH</b>	Rectocolite hémorragique
<b>RCyC</b>	Réponse cytogénétique complète.
<b>RCym</b>	Réponse cytogénétique majeure
<b>RCyP</b>	Réponse cytogénétique partielle
<b>RHC</b>	Réponse hématologique complète
<b>RM 4</b>	Réponse moléculaire log 4
<b>RM 4.5</b>	Réponse moléculaire log 4.5
<b>RM 5</b>	Réponse moléculaire log
<b>RMM</b>	Réponse moléculaire majeure.
<b>RQ-PCR</b>	Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction..
<b>RT-PCR</b>	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.
<b>SPA</b>	spondyloarthrite ankylosante
<b>SPM</b>	Splénomégalie
<b>STAT</b>	Signal Transducer and Activators of Transcription.
<b>T315I</b>	tyrosine 315 isoleucine
<b>VEGFR</b>	vascular endothelial growth factor
<b>μ BCR</b>	Micro BCR

# **INTRODUCTION**

## Introduction

---

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une anomalie cytogénétique acquise, le chromosome Philadelphie. C'est une translocation génétique, t (9 ; 22). Il en résulte un oncogène de fusion BCR-ABL1, qui se traduit en une oncoprotéine BCR-ABL à activité tyrosine kinase constitutive. (1)

Son incidence dans le monde varie en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0,7 retrouvée en Suède et en Chine et la plus haute est de 1,7 retrouvée en Suisse et aux États-Unis.(2)

En Algérie, la prévalence de la LMC est de 472 cas en 2004, 1330 cas en 2014, avec une incidence de 0.40 à 0,53/100.000 habitants en 2018.(3)

Jusqu'à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, la LMC est restée une hémopathie désespérante pour les patients. Son traitement a connu une révolution et une amélioration du pronostic vital grâce à l'apparition de la thérapie ciblée utilisant des molécules dites « inhibiteur de tyrosine kinase ITK ». L'imatinib est la première molécule instaurée en pratique clinique.

Après, ITK2 ; le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib, sont approuvés par la Food and Drug Administration pour le traitement de première intention de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique (LMC-PC). (1)

Les objectifs du traitement par les ITK sont une réponse hématologique complète après 3 mois de traitement, une réponse cytogénétique complète après 6 mois et une réduction de la maladie moléculaire d'au moins 3 logs après 12 mois. Les patients qui n'atteignent pas leur objectif peuvent passer à un autre ITK de 2<sup>ème</sup> génération selon le groupe algérien de hématologie (GAL). (4) (5)

Le suivi de la maladie résiduelle se fait par plusieurs techniques cytogénétiques et moléculaires. ( FISH et RTQ-PCR).(6)

La surveillance de la cinétique du transcrit BCR-ABL se fait via le RT-PCR quantitative en temps réel (RTQ-PCR) plus précisément le Gène Xpert.

Le pronostic des patients atteints de LMC est devenu donc comparable à celui des sujets sains appariés selon l'âge ; grâce à l'avènement des ITK néanmoins comment peut-on apprécier leur efficacité ?

A travers notre étude, on se base sur la mise en évidence de l'aspect clinique, biologique de la LMC chez notre population, et en se concentrant sur l'évaluation de la réponse hématologique et moléculaire, via les schémas thérapeutiques suivis.

# **REVUE DE LA LITTERATURE**

### I. Définition

La LMC est une affection maligne appartenant au groupe des néoplasies myéloprolifératifs (MPN). Il s'agit d'une prolifération de la lignée myéloïde clonale touchant la cellule souche hématopoïétique (CSH). Entraînant une surproduction de granulocytes matures et immatures. Le trait caractéristique de la LMC est la présence du chromosome Philadelphie (Ph) dans les cellules hématopoïétiques, qui est causée par la translocation réciproque de t (9 ; 22) .(7) . Cette translocation associée à une anomalie génétique acquise : le gène hybride BCR-ABL issu de la translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11)

Ce gène hybride est traduit en une protéine oncogénique à activité enzymatique constitutive de tyrosine kinase dérégulée responsable de la phosphorylation des protéines de la transduction du signal de la multiplication leucémique. (8)

La LMC évolue en trois phases cliniques, une « phase chronique » relativement bénigne suivie d'une « phase d'accélération » de pronostic sombre. Enfin, d'une « phase d'acutisation » constamment fatale.

**Phase chronique** : cette première phase et d'installation progressive, indolente initiale qui peut durer 5 à 6 ans .(9)

**Phase d'accélération** : correspond à la transition entre la phase chronique et la Phase blastique. Sa durée est de de 12 à 18 mois en moyenne

**Phase d'acutisation** : c'est la dernière phase de la LMC. Elle se précise par une accumulation de blastes au niveau des sites extra médullaires « ex : peaux, système nerveux central, ganglions lymphatiques, os » Durant la PB l'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois.(10),(11),(12)

### II. Historique

**1845** : la LMC ou leucémie mélongène fut caractérisée par J.H.Benett chez deux patients souffrant d'une augmentation anormale de la rate avec un sang épais et d'aspect laiteux dû à un taux excessif de globules blancs. (16) Rudolf Virchow, affirmait que le problème se situe au niveau de la moelle osseuse, il donne à ce phénomène le nom de ((leucémie)), du grec leukos, 'blanc''. (13)

**1870** : Neumann émerge que les cellules responsables de LMC sont issues de la moelle osseuse. (14)

**1960** : Peter Nowell et David Hungerford découvrent sur le caryotype de patients atteints de LMC la présence d'un petit chromosome anormal qu'ils vont nommer ((chromosome de Philadelphie)) du nom de la ville où la découverte s'est faite. (15)

**1973** : Janet et Rowley réussirent à montrer que cette anomalie résulte d'une ((translocation)), c'est-à-dire d'un échange de fragments génétiques entre un chromosome 9 et un chromosome 22, lors de la division cellulaire. (16)

**1980** : les gènes impliqués dans cette translocation sont identifiés par Bartran et Groffen, le gène s'appelle Abelson noté (ABL) situé sur le bras long du chromosome 9 et le gène sur la zone de cassure sur le chromosome 22, il s'appelle (BCR). (17) . (18)

**1985** : il a été démontré que la translocation anormale donne la naissance à un gène de fusion nommé (le BCR-ABL) qui produit une protéine ayant une activité ((tyrosine kinase)) durable, responsable de la physiopathologie de la LMC. (19)

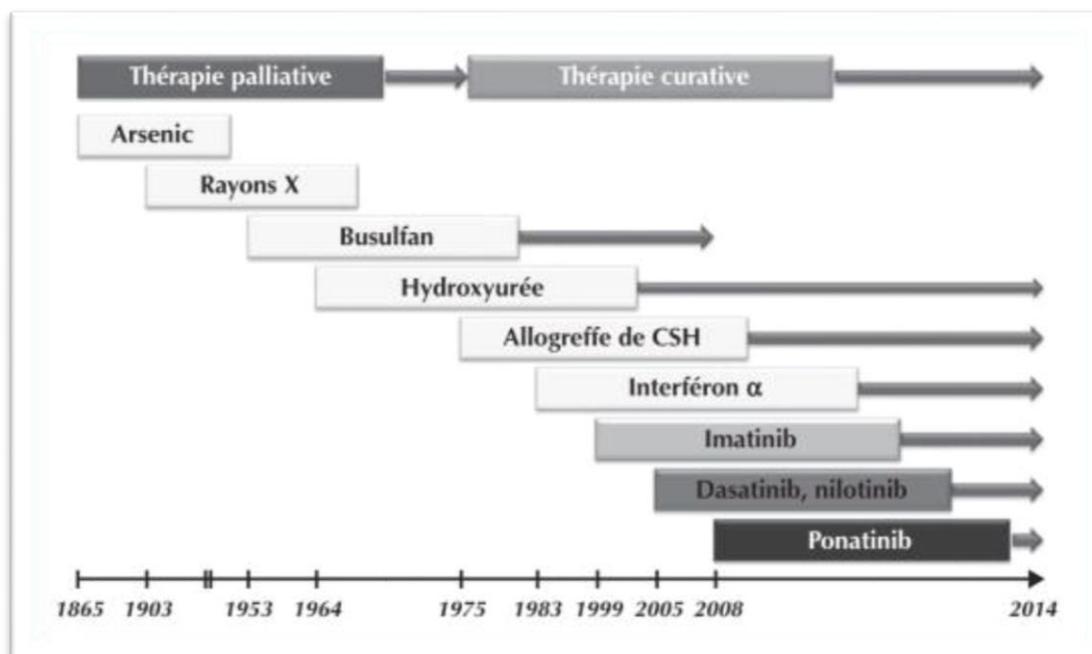
**1998** : les laboratoires Novartis ont distribué l'imatinib qui va agir précisément au niveau de la protéine BCR-ABL et qui révolutionné le traitement de la LMC. (20)

Ces temps derniers, les recherches se centraliser essentiellement sur le développement du traitement de la LMC :

**2006** : le dasatinib (Sprycel) a obtenu l'AMM en 2ème ligne de la maladie en phase chronique. (21)

**2007** : le nilotinib (tasigna), a obtenu l'AMM en 2ème ligne de la LMC en phases chronique et accélérées. (22)

**2018** : Union Européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché pour ponatinib pour les patients qui présentent une mutation génétique appelée « mutationT315I » qui les rend résistants au traitement par Imatinib, nilotinib ou bosutinib. (23)



**Figure 1:** Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer.(24)

### III. Epidémiologie

La LMC est une maladie rare, sa fréquence représente environ 15 -20% des leucémies nouvellement diagnostiquées de l'adulte et 2 à 5% chez l'enfants , avec environ dix nouveaux cas par an pour un million d'habitants.(25) Soit 600 nouveaux cas par an en France.

Cette affection touche préférentiellement les deux sexes avec une légère prédominance masculine, avec une sex-ratio Homme/Femme proche de 2. (11)

Son incidence est relativement faible, estimée entre 1 et 1,5 / 100000 habitants, sa prévalence dans le monde est en progression en raison des progrès observés en termes de survie depuis l'avènement des anti-tyrosines kinases.(26)

L'âge médian au diagnostic selon les séries est se situe entre 30et 50ans.(11)

En Algérie, l'âge médian au diagnostic est de 48 ans. On décrit une atteinte préférentiellement masculine avec une sex-ratio de 1,2.(8)

Le taux de survie dans les pays développés est primordial que celui dans les pays en voie de développement, cela peut être imputé au manque ou à la complexité d'accès aux soins dans ces pays.

Dans la généralité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Néanmoins, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant.

Cette hypothèse est suggérée par l'élévation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du transcrit BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires primitivement BCR-ABL négative. (11)

Néanmoins, les personnes exposées au benzène d'une manière chronique et les immunosuppresseurs ou les patients traités par des agents chimiothérapeutiques, semblent présenter une menace de développer une LMC.(27)

Aucun facteur familial, géographique, génétique, ethnique ou économique n'est fortement associé avec l'occurrence de la LMC .(28)

#### **IV. Physiopathologie de la LMC**

La LMC est due à une prolifération monoclonale de lignée myéloïde sans blocage de maturation. Il s'agit d'une anomalie cytogénétique est associée à cette prolifération : c'est le chromosome Philadelphie (Ph1)

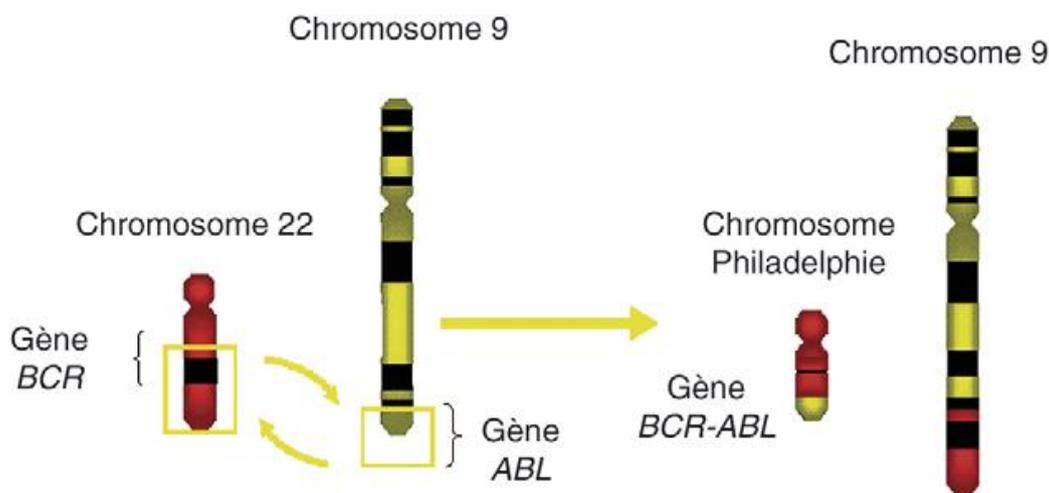
##### **IV.1. Leucémogénèse**

###### **IV.1.1.Mécanisme moléculaire**

###### **Le chromosome Philadelphie**

Le chromosome « Philadelphie » est un chromosome 22 porteurs d'une délétion partielle du bras long 22 q. Il est dû à une translocation acquise réciproque et équilibrée entre le chromosome 9 et le chromosome 22 ; t (9 ; 22) (q34 ; q11) cela est provoqué le fusionnement du proto-oncogène C-ABL présent sur le chromosome 9 avec l'extrémité interrompue de la région BCR du chromosome 22.

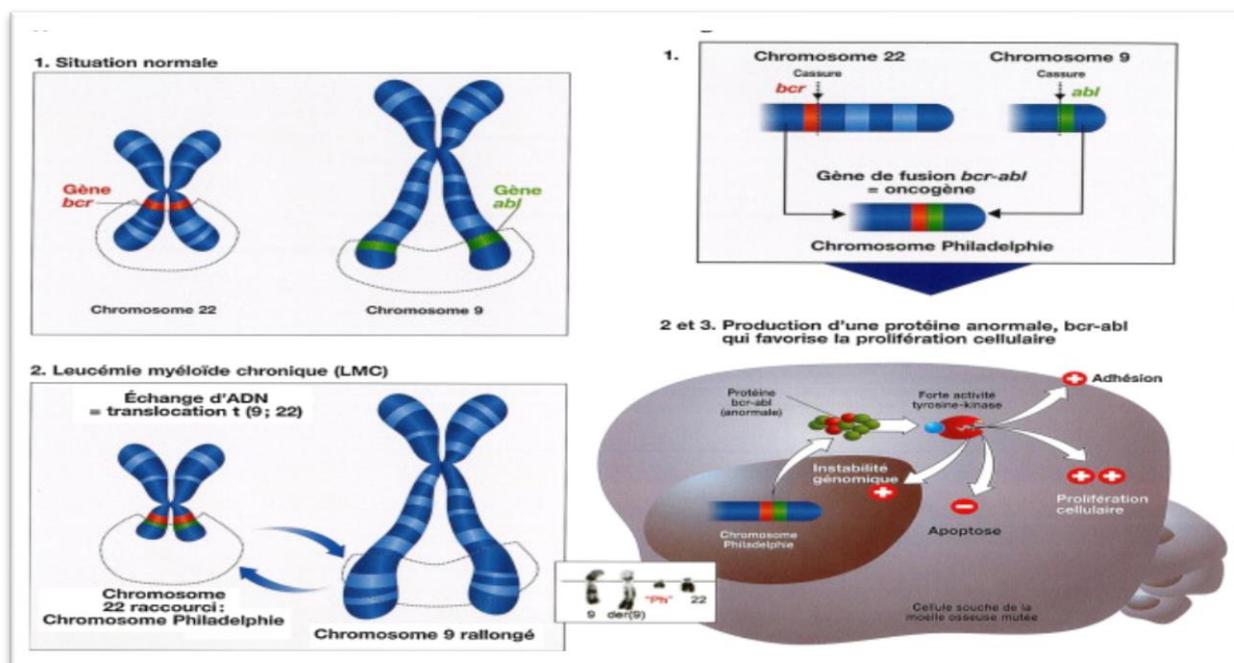
À cet effet, cette translocation se traduit par un raccourcissement du bras long de l'un des deux chromosomes 22 qualifié en cytogénétique chromosome Philadelphie (**Figure : 2**). (29) .(30)



**Figure 2** : Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t (9;22).(11)

- Le gène chimérique BCR-ABL est transcrit en un ARNm et traduit à une protéine oncogénique BCR-ABL dotée d'une forte activité enzymatique de type tyrosine kinase.
- La protéine P210 " BCR-ABL " chimérique peut être incorporé dans plusieurs voies de signalisation et ainsi participer à la leucémogénèse. (31)

L'existence d'un chromosome Ph1 est l'un des critères de diagnostic de la LMC, présent chez 95% des malades. (32) Certaine cas rare, les translocations de variant impliquant d'autres chromosomes où des translocations cryptiques peuvent survenir.(33) De fait, dans 5% des cas, le gène BCR-ABL résulte soit par une insertion cryptique de matériel chromosomique dite PH négative-BCR-positive soit dans des translocations de variant complexe. Ce type des translocations seulement les technique de FISH et la biologie moléculaire « RT-PCR » permettront la détection du gène hybride et du transcrit BCR-ABL.(34)



**Figure 3** : Pathogénèse de la leucémie myéloïde chronique a ; la LMC : une translocation d'ADN entre deux chromosomes (9,22) ; b : apparition du gène de fusion anormal.(35)

## IV.2. Gènes impliqués dans la LMC

### • Transcrit BCR-ABL

Le réarrangement moléculaire BCR-ABL résulte d'une translocation réciproque entre les gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9).(36) dans laquelle la partie télomérique « la partie 3' » de la région d'ABL du chromosome 9q34, visent se localiser à la place de la partie télomérique « la partie 5' » du gène BCR sur le chromosome 22q11 ont pour conséquence la formation du gène chimérique BCR-ABL sur le chromosome 22q- (chromosome ph) et du gène réciproque BCR-ABL sur le chromosome 9q+.(37)

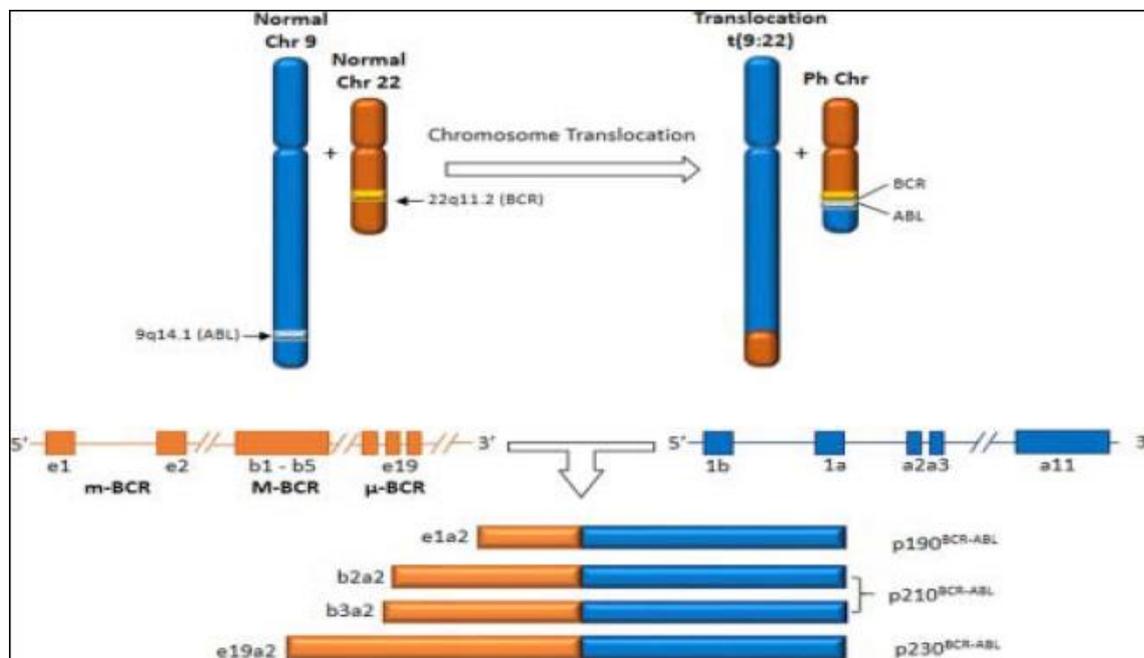
Les transcrits de fusion BCR-ABL peuvent varier en fonction du site de point de cassure sont souvent regroupés sur une seule région d'ABL (souvent entre les régions 1b et a2) .(40)Donc il y'a plusieurs régions de cassure sur le gène BCR dont la plupart des cas surviennent dans les régions introniques suivantes(**Figure 4**) . (38)

Pour la région M-BCR est majoritairement impliquée dans la LMC .(39)

Soit l'exon 13 (b2) soit l'exon 14(b3).(37) qui fusionnent à l'exon 2 du gène ABL résultant les transcrits B3 a2 (60% des cas) ou b2 a2 (35% des cas), produisant la protéine p210,

En effet, La région m-BCR est impliquée dans 0,4% des LMC et environ 65% des LAL PH+ dont le transcrite est e1a2, produisant la protéine p190.

Enfin, très rarement, la région u BCR (pour micro BCR) est impliquée dans < 0,1% des LMC dont le transcrite est e19a2, qui produit la protéine p230. (40). (41)



**Figure 4:** Les différents points de cassures des gènes BCR et ABL. (42)

Les protéines p210 « BCR-ABL » et p190 « BCR-ABL » ont une activité enzymatique tyrosine kinase activée constitutivement, avec des niveaux plus élevés d'activité dans la protéine p190. (37)

Les protéines p210 est constitué par trois domaines ; SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'ABL., concernant les régions du gène BCR leur motif de dimérisation est la partie la plus importante. Cette partie de BCR conduit à la dimérisation de la protéine BCR-ABL et à son autoactivation par transphosphorylation.(11)

Autrement, la perte de la partie N-terminale du gène ABL supprime son auto-inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-ABL. (11)

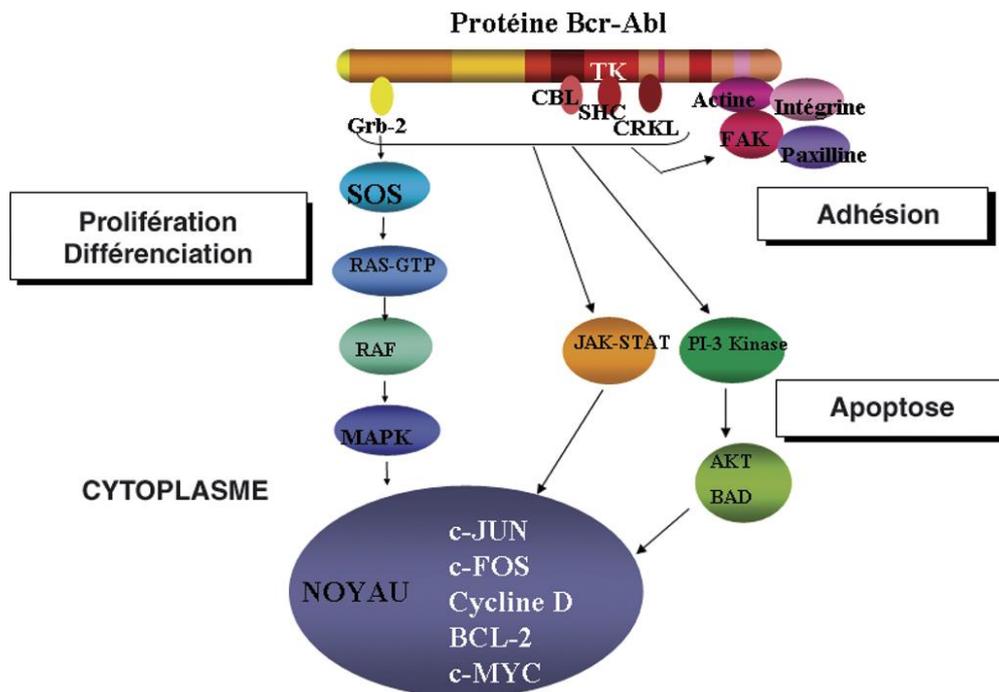
### IV.3. Voies de signalisation intracellulaires

La phosphorylation d'un grand nombre de substrats par la protéine p210 (BCR-ABL) est directement responsable des caractéristiques de la cellule leucémique produite. En effet, l'autoactivation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent l'activation,

directe ou indirecte, le recrutement des voies de signalisation dans les processus de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire.(11)

Les effets cellulaires de BCR-ABL sont exercés par des interactions avec les diverses protéines qui peuvent traduire les signaux oncogéniques responsables de l'activation ou de la répression de la transcription du gène, du traitement mitochondriale des réponses apoptotiques, de l'organisation du cytosquelette et de la dégradation des protéines inhibitrices.

Les principales voies impliquées sont : RAS, Mitogen Activated protein (MAP) kinases, signal transducer and Activators of transcription (STAT), phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K) et MYC. La plupart des interactions sont médiées par la phosphorylation de la tyrosine et exigent la liaison de Bcr-Abl aux protéines adaptatrices comme : Growth-factor-receptor-bound 2(Grb-2), Dok, sarcoma virus CT10 oncogène homologue(Crk), sarcoma virus CT10 oncogène homologue-like (Crkl), Src-homology–containing (Shc) et casitas-B-lineage lymphome (Cbl).(43)



**Figure 5:** Voies de signalisation cellulaire. La protéine BCR-ABL active des différentes voies de signalisation. (11)

#### IV.4. Mécanisme d'action de l'oncoprotéine BCR-ABL

Au niveau de cytoplasme, L'ATK de BCR-ABL dérégulé induit une cascade de phosphorylation successive d'un nombre très important de substrats aboutissant à l'activation des différentes voies de signalisation intracellulaire impliquées dans les processus d'activation

et de répression des gènes, dont les conséquences sont être multiples au niveau hématologique .(11) :

- Altération des propriétés d'adhésion pour les cellules tumorales immatures du stroma médullaire et à la matrice extracellulaire.
- Activation de signaux mitotique par l'induction d'un signal prolifératif et antiapoptotique
- Inhibition de l'apoptose, BCR-ABL bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui induit l'inactivation de la voie des caspases. (44) . (45)
- Dégradation de protéines inhibitrices de l'ATK de l'ABL « abi-1 et abi-2 » via le protéasome. (36) Parmi ces protéines celle qui sont participés à la réparation de l'ADN (DNA-PKcs), ce qui pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques BCR-ABL positives.
- L'instabilité génomique ou génétique et l'apparition d'une activité mutationnelle très intense. (11) . (37) .(35)

L'activité de tyrosine kinase d'ABL est essentiellement activée par la juxtaposition de BCR, favorisant ainsi la dimérisation ou tétramérisation et autophosphorylation ultérieure. Ceci accroît le nombre de résidus de phosphotyrosine sur le gène BCR-ABL. (46)

Pour l'étude des voies intracellulaires responsables de l'auto-renouvellement cellulaire, a montré que les progénitures des patients en phase blastique pouvaient s'autorenouveler, qui concerne exclusive de la cellule souche. (46)

## V. Diagnostic positif

### V.1. Circonstances de découvertes

La LMC en phase myélocytaire chronique est observée généralement chez 85% des cas. Elle est souvent asymptomatique d'installation progressive, le diagnostic est porté de manière fortuite à l'occasion d'une NFS (numération de la formule sanguine) de routine devant les symptômes cliniques suivants : altération de l'état générale, asthénie, sueur, amaigrissement modéré, fatigue, une sensation de pesanteur abdominale de hypocondre gauche liée à une splénomégalie qui sera appréciée de manière précis en mesurant le débord splénique qui définit en 05 type :(I,II,III,IV,V) et une hépatomégalie peut être associée .

Elle peut être découverte devant une complication : crise de goutte, hémorragie, thrombose veineuse, l'infarctus splénique, des troubles visuels, ou une insuffisance respiratoire par leucostase. (47)

La phase d'accélération se caractérise par une résistance progressive au traitement, les signes cliniques sont souvent : AGE, augmentation du volume splénique. Elle peut être quasi inexistant (environ 20% des cas). Alors que la phase étant alors « explosive ».

La phase d'acutisation ou crise blastique, C'est le mode naturel de terminaison de la maladie après 3 à 4 ans d'évolution en absence de traitement. Elle s'accompagne en générale par des signes cliniques d'accélération (AEG, SPM, anémie, thrombopénie) et parfois des symptômes propres : HPM, adénopathies, douleur osseuse. Dans tout leucémie aiguë, elle peut être accompagnée d'un syndrome tumorale, d'une atteinte méningée des signe d'insuffisance médullaire, ou des chloromes des tissus mous.(10) .(11) .(12)

**Tableau I :** Récapitulatif de la symptomatologie clinique de la LMC (selon l'ELN).(48)

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

## V.2. Diagnostic biologique

### V.2.1. Hémogramme

L'hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) c'est l'examen clé reposé sur l'étude quantitative des éléments regroupés du sang, il permet d'évoquer le diagnostic devant une :

#### **Globules blancs**

- Une hyperleucocytose franche, compris entre 20 à 500 G/L majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles à noyaux non segmentés (30% à 40%), associée à une basophilie (3 à 10%) et à une éosinophilie (5 à 10%). Des lymphocytes et des monocytes normaux en valeur absolue. (49)

#### **Globules rouges**

- Un taux normal ou une anémie (normocytaire et normochrome) est peu courant et modéré. (11)

#### **Plaquettes**

- La thrombocytose est habituelle et généralement supérieure à 500 G/L, parfois très élevée, mais rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée. (11)

Durant la phase chronique où la blastose est inférieure à 5%, le nombre des érythroblastes ne dépasse pas 2%.

Dans la phase d'accélération, la blastose est comprise entre 10 et 19 %, elle est marquée par augmentation des basophiles

Avec la progression de la maladie vers la phase d'acutisation, les blastes sont augmentées pour atteindre des valeurs > à 20%, la thrombopénie est au-dessous de 100 G/L et le taux d'hémoglobine < à 10 g/dl. Une basophilie prononcée et parfois la présence d'une myélémie résiduelle associée à des blastes sont souvent atypiques pour une leucémie aiguë. (11)  
(37).(12).(50).(51)

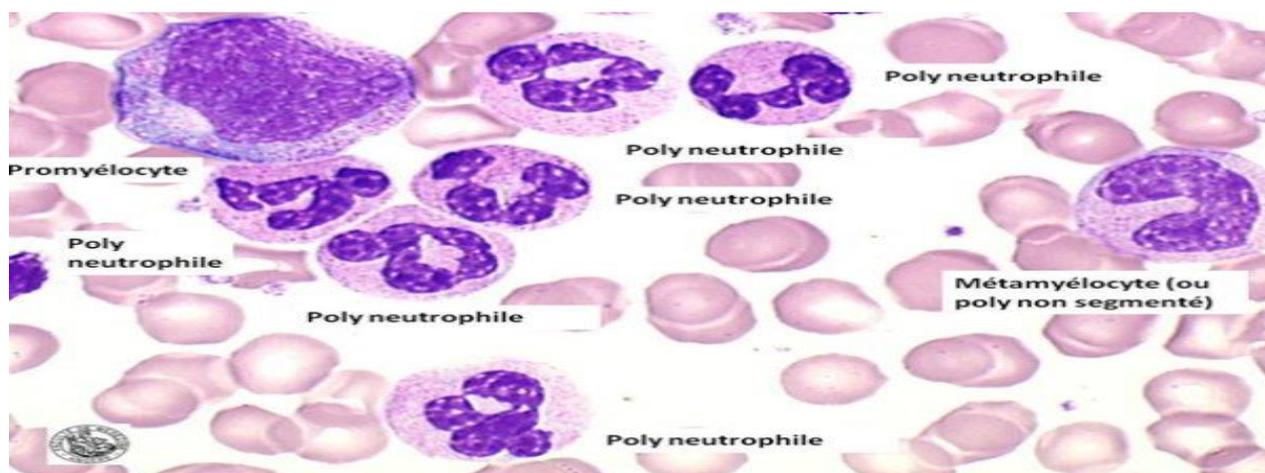
**Tableau II : L'évolution de quelques paramètres hématologiques au cours des différents stades de la LMC. (52)**

Phase chronique	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Leucocytes :</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Hyperleucocytose neutrophile associée à une basophilie et une éosinophilie ;</li><li>- La libération des précurseurs myéloïde ;</li><li>- Blastose &lt; 10 %.</li></ul></li><li>• <b>Thrombocytes :</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Thrombocytose chez 50 % des patients ;</li></ul></li><li>• <b>Erythrocytes :</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Légère anémie normochrome, normocytaire possible</li><li>- Eventuellement quelque rares érythroblastes.</li></ul></li></ul>
Phase d'accélération	<ul style="list-style-type: none"><li>- Augmentation de la leucocytose.</li><li>- Basophilie périphérique &gt; 20 %;</li><li>- Blastose périphérique ou médullaire entre 10 et 19 %;</li><li>- Thrombocytopénie ou thrombocytose</li></ul>
Phase blastique	<ul style="list-style-type: none"><li>- Thrombopénie &lt; 100G/L</li><li>- Anémie, Hb &lt; 10g/dl</li><li>- Blastose périphérique ou médullaire &gt; 20 %;</li><li>- Présence d'infiltration extramédullaire de blastes (chloromes ou sarcome myéloïde ou granulocyttaire).</li></ul>

### **V.2.2. Frottis sanguin périphérique**

La LMC est caractérisée par une myélémie >20% harmonieuse constituée de métamyélocytes, des myélocytes et quelques promyélocytes et rarement de myéloblaste.

- Les polynucléaires basophiles présentent une dégranulation partielle. (53).(54). (55)
- Le sang peut comporter des éléments thrombocytaires immatures : des rares micromégacaryocytes. (53) (12)



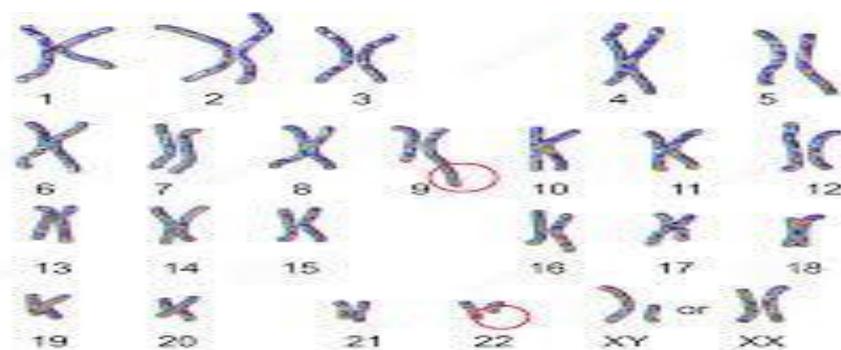
**Figure 6:** Frottis sanguin LMC en phases chronique.

### V.2.3. Examens cytogénétiques

#### V.2.3.1. Cytogénétiques conventionnelles : le caryotype

La cytogénétique conventionnelle est primordiale au diagnostic, elle est effectuée sur des cellules médullaire ou sur un prélèvement du sang si la myélémie est importante. Elle reste la technique de référence pour mettre en évidence le chromosome Ph t (9 ; 22) dans 95% des cas. Elle permet d'évaluer la réponse cytogénétique séquentiellement sur les cellules médullaires par la détermination sur un pourcentage de cellules résiduelle Ph1 sur un nombre suffisant de métaphases (minimum 20 mitoses) la situation où le caryotype ne permet pas d'évaluer la RCCy est constituée par les LMC Ph-BCR+.

Le caryotype permet de détecter les anomalies cytogénétiques additionnelles(ACA) associée à la t (9 ; 22) dans le clone Ph+ inclut l'apparition d'une trisomie 8, trisomie 19, un isochromosome 17q et la duplication du Ph.(34),(56). (57)



**Figure 7:** Caryotype en phase chronique de la LMC(58)

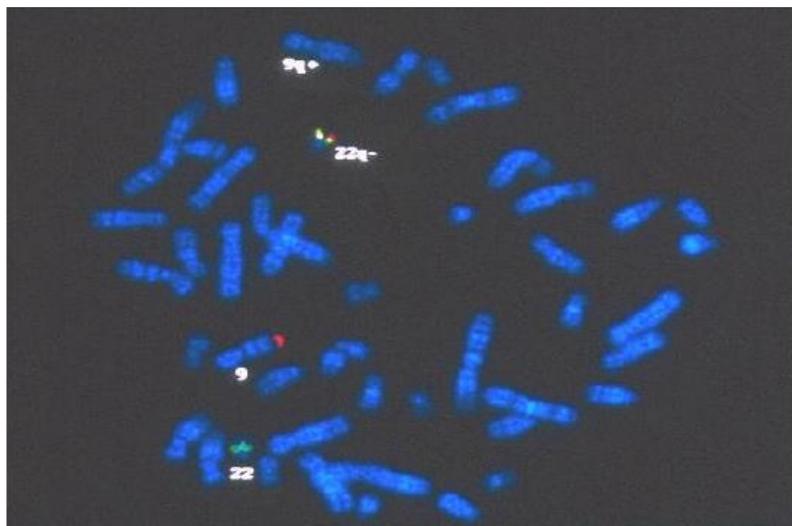
#### V.2.3.2. Cytogénétique moléculaire FISH :

L'hybridation in situ ou FISH visualise directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux (FISH interphasique) et sur les mitoses (FISH métaphasique), l'avantage de cette

technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Ph. et d'être plus sensible que le caryotype.(11), (57)

Elle reste indispensable dans le cas de la LMC Ph-négative BCR-positive. De fait elle permet de révéler les anomalies cryptiques (insertions, micro délétion du bras long du dérivé 9).

Le FISH peut parfois être un complément utile quand un nombre insuffisant, voir l'absence, de métaphases a été obtenu. Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur péjoratif .(59) ,(34)



**Figure 8:** Sonde 5'BCR-3'ABL : FISH sur chromosomes (FISH métaphasique) LMC PH1.(60)

### V.2.4. Biologie moléculaire

#### V.2.4.1. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)

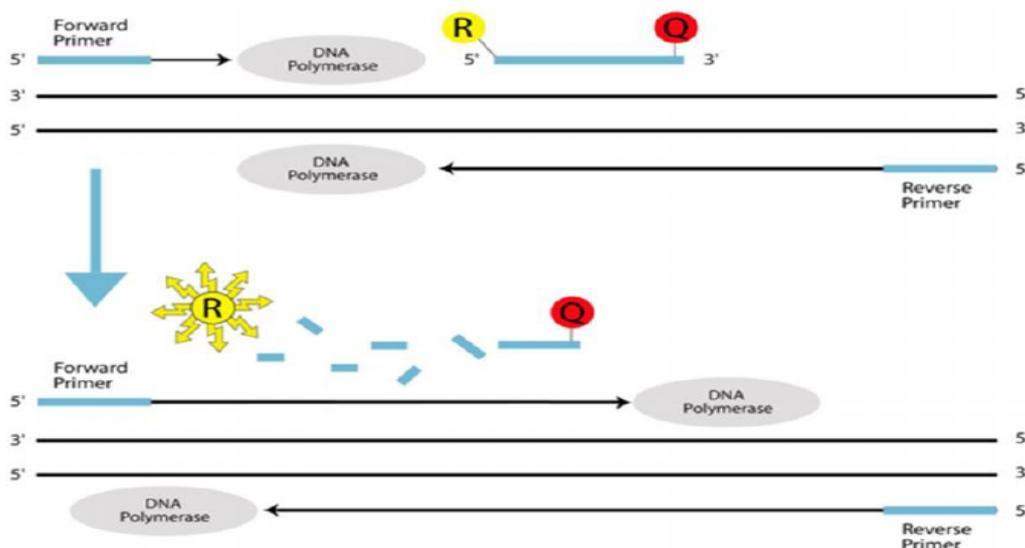
Elle met en évidence le transcrite du gène de fusion BCR-ABL dans les cellules médullaires. Elle repose sur l'extraction des acides nucléique, la transformation de l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc) grâce à une transcriptase inverse, puis l'amplification par PCR de l'ADN.

La RT-PCR est un examen qualitatif effectué sur un prélèvement sanguin, c'est la technique la plus sensible pour la recherche du gène BCR-ABL, dont elle capable de dépister une cellule leucémique parmi plus de 100 000 cellules normales. Elle a été appliquée avec succès au suivi moléculaire de la LMC. (61).(11).(62)

### V.2.4.2. Real –Time Quantitative PCR (RT-Q-PCR)

La RQ-PCR est la méthode de référence pour le suivi des patients atteints de la LMC. Elle est réalisée à partir des cellules médullaires ou sanguines. (63) Elle permet de détection et la quantification du transcrite BCR-ABL, et la mise en évidence du sous-type moléculaires produit., et l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement.(11),(35)

Elle est basée sur la détection de la fluorescence générée par amplification qui est proportionnelle à la quantité du transcrite présente dans l'échantillon à analyser.



**Figure 9:** Amplification BCR-ABL : R= fluorochrome émetteur « reporter » ; Q=fluorochrome suppresseur « quencher ». (60)

### V.2.5. Myélogramme

C'est l'examen quantitatif et qualitatif des éléments médullaires après réalisant d'une ponction de la moelle osseuse au niveau sternal ou bien de l'os iliaque. Il permet de confirmer la phase de la maladie mais indispensable pour la pratique d'un examen cytogénétique à la recherche du chromosome Philadelphie. Il montre une :

- Moelle très riche avec une hyperplasie granuleuse dépassant 80% des éléments, sans hiatus de maturation avec une prédominance de cellules à noyaux non segmentés : promyélocytes (PM), myélocytes(M), métamyélocytes (MM) et des polynucléaires neutrophiles (PN).
- Une blastose médullaire inférieure à 10% en phase chronique.
- Une basophilie, voir une éosinophilie parfois observée

- Les Mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté (11).(12).

**Tableau III** : Les différents stades de la LMC en fonction des variations des taux des blastes selon l’OMS 2016 . (64)

	<b>Phase chronique</b>	<b>Phase d’accélération</b>	<b>Phase blastique</b>
<b>Taux sanguin ou médullaire des blastes</b>	<b>&lt; 10 %</b>	<b>10 – 19 %</b>	<b>≥ 20 %</b>

#### **V.2.6. Examens biologiques complémentaires**

- Hyeruricémie et hyperuraturie sont très fréquentes
- Le vitamine B12 est élevée, corrélée à l’hyperleucocytose
- Les lysozymes sériques et urinaires peuvent être élevés
- L’exploration fonctionnelle des plaquettes montre une thrombopathie acquise. Les cultures des progénitures hématopoïétiques montrent une augmentation des précurseurs pluripotents et granulomonocytaires .(65)

### **VI. Formes particulières de la LMC**

#### **VI.1. Leucémie chronique a polynucléaire neutrophile (LCN)**

C’est un néoplasme myéloprolifératif rare qui se traduit par la production excessive des leucocytes surtout les PNN avec un pourcentage de 80%, l’absence de dysgranulopoïèse. la complication la plus fatale de la LCN est l’hémorragie cérébrale.(66)

#### **VI.2. Leucémie chronique a polynucléaire éosinophile (LCE)**

Elle se caractérise par la prolifération anarchique de PNE. La présence de réarrangement FIP1L1-PDGFR (F/P) responsable a la sur activation de tyrosine kinase. Imatinib mesylate a prouvé son efficacité dans le traitement de la LCE.(67)

### **VI.3. LMC atypique (LMCa)**

C'est un syndrome mixte myéloprolifératif/ myélodysplasique avec un pronostic sombre. Elle se caractérise par hyperleucocytose avec une myélémie, l'absence de chromosome Ph ou de transcrit BCR/ABL, l'absence de basophilie et de monocytose, blastes inférieure à 20%. Les mutations qui touchent les gènes CSF3R et SETBP1 sont responsables à la sur activation de la prolifération.(68)

## **VII. Diagnostic différentiel**

### **VII.1. Phase chronique**

#### **VII.1.1. Myélémies réactionnelles**

Elles sont secondaires à des infections, des métastases médullaires, la prise de nicotine, corticoïdes, inflammation chronique et traumatisme sévère. Le gène BCR-ABL est absent.(69)

#### **VII.1.2. Splénomégalie myéloïde**

C'est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par hyperleucocytose, myélémie surtout l'érythroblastose sanguine, l'absence de chromosome Ph. Le myélogramme est difficile à réaliser en raison de la myélofibrose. (70)

#### **VII.1.3. Thrombocytémie essentielle**

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée, L'absence de chromosome Philadelphie. Une moelle riche surtout par des mégacaryocytes de taille géante.(71)

#### **VII.1.4. Maladie de vaguez**

La polyglobulie primitive est une maladie de la CSH,(72) caractérisée par l'hyperplasie myéloïde à prédominance érythroblastique et l'augmentation du volume globulaire total. Le caryotype montre l'absence du chromosome Ph.(73)

#### **VII.1.5. Leucémie myélomonocytaire chronique**

La LMMC est l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles. la présence d'une hyperleucocytose, monocytose, myélémie et des signes cytologiques de la myélodysplasie. L'élément caractéristique qui permet de trancher est la monocytose. Le gène BCR-ABL est absent. (74)

## VII.2. La phase blastique

### VII.2.1. Leucémie aigüe lymphoblastique à Ph+

Elle constitue un problème du diagnostic différentiel avec la LMC en phase d'acutisation avec un phénotype lymphoïde. Elle se caractérise par une splénomégalie, une myélémie associée à une basophilie oriente vers un diagnostic de la LMC accutisée, la persistance de chromosome Ph+ lors de la rémission permettra de trancher le diagnostic de la LMC.(74)

## VIII. Evolution et complication

### VIII.1. Complication

- La leuco stase est due à hyperleucocytose .Elle peut entrainer une insuffisance respiratoire et une rétinite leucémique.(74)
- La thrombocytose est le signe qui accompagne les SPM. Elle peut causer des thromboses veineuses ou artérielles.
- La thrombopénie est possible dans les stades avancés. (74)
- Elle manifeste par des crises de goutte, coliques néphrétiques.(74)

### VIII.2. Scores pronostics

#### VIII.2.1 Score de sokal

Le score de sokal a été développé chez les personnes recevant une chimiothérapie et /ou l'interféron. (75)

$$\text{Score de sokal} = \exp (0,0116(\text{âge}-43,4)+0,0345(\text{rate}-7,51)+0,188((\text{plaquettes}/700)^2-0,563)+0,0887(\text{blaste}-2,1)).$$

- Age : âge en année
- Rate : débord splénique en cm
- Plaquettes : taux de plaquettes en N 10<sup>9</sup>/L
- Blastes : pourcentage de blastes circulants

Score de sokal modifié pour les sujets de moins de 45ans

$$\text{Score de sokal modifié} = \exp (0,0255(\text{rate}-8,14) +0,0324(\text{blaste}-2,22) +0,1025((\text{plaquettes}/700)^2-0,627) -0,0173(\text{hematocrite}-34,2) -0,2682(\text{sexe}-1,4))$$

Hématocrite : hématocrite %.

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin.(70)

- **Score de sokal inférieure à 0.8**  $\implies$  **risque faible.**
- **Score de sokal comprise entre 0.8 et 1.2**  $\implies$  **risque intermédiaire.**
- **Score de sokal supérieure à 1.2**  $\implies$  **risque élevé.**(76)

### VIII.2.2 Le score de hasford

Le score de hasford (euroscre) est calculé à partir de l'âge, la taille de la rate, pourcentage de blastes circulants, éosinophilie, basophilie, taux de plaquettes.(77)

$$\text{Score de hasford} = (0,6666 * \text{âge} + 0,042 * \text{rate} + 0,0584 * \text{blastés} + 0,0413 * \text{éosinophiles} + 0,2039 * \text{basophiles} + 1,0956 * \text{plaquettes}) * 1\ 000$$

Avec : âge = 0 si < 50 années, ou = 1 autrement ; basophiles = 0 si < 3%

ou = 1 ,plaquettes = 0 si < 1 500 × 10<sup>9</sup> /L ou = 1 autrement.(78)

- **Le score de hasford inférieure à 780**  $\implies$  **risque faible.**
- **Le score de hasford comprise entre 781 et 1480**  $\implies$  **risque intermédiaire.**
- **Le score de hasford supérieure à 1481**  $\implies$  **risque élevé.**

### VIII.2.3 Score d'Eutos

Il a été élaboré chez les patientes recevant essentiellement l'ITK.(75)

Le score d'Eutos est calculé par l'expression suivante :

$$\text{Eutos} = 7 * \text{basophilie} + 4 * \text{débord splénique.} \quad (79)$$

- **Le score d'eutos inférieure à 87**  $\implies$  **risque faible.**
- **Le score d'eutos supérieure à 87**  $\implies$  **risque élevé.**(76)

**Tableau IV** : Critères pronostiques des différents scores.(76)

	<i>Sokal</i>	<i>Hasford (Euroscore)</i>	<i>EUTOS</i>
Âge	+	+	-
Débord splénique	+	+	+ (en cm, ×4)
Numération plaquettaire	+	+	-
Myéloblastes sanguins	+	+	-
Basophiles sanguins	-	+	- (en %, ×7)
Éosinophiles sanguins	-	+	-
Risque relatif			
Faible	< 0,8	≤ 780	< 87
Intermédiaire	0,8-1,2	781-1 480	-
Élevé	> 1,2	≥ 1 481	≥ 87

### VIII.2.4 Score ELTS

- Le score de survie à long terme ELTS a été établi chez les personnes recevant principalement imatinib ou un ITK2.
- ELTS est plus précis dans l'identification de la population à haute risque et permet de mieux prédire les décès.(75)

$$\text{ELTS} = 0.0025 \times (\text{âge par année} / 10)^3 + (0.0615 \times \text{taille de la rate en cm}) + 0.1052 \times \text{blaste périphérique} + 0.4104 \times (\text{plaquette} / 1000)^{-0.5}$$

- ELTS ≤ 1.5680 faible risque.
- ELTS ≤ 2.2185 risque intermédiaire.
- ELTS > 2.2185 haute risque.(80)

## IX. Traitements

### IX.1. Chimiothérapie

- **Busulfan**

Busulfan a été introduit en 1953 dans le traitement de la LMC. Il a une action plus au moins sélective sur la lignée myéloïde. Il a montré son efficacité sur le plan clinique et hématologique, mais sans retarder l'acutisation. Leurs effets secondaires sont : aplasie médullaire, fibrose pulmonaire, infertilité, pigmentation cutanée cataracte, fut abandonnée dans les années 1970.(81)

- **Hydroxyurée**

Hydréa® est un traitement myélo-suppresseur qui diminue le taux de leucocytes, le volume splénique mais sans effet sur l'évolution de la maladie. C'est un inhibiteur du ribonucléotide réductase donc il diminue la synthèse d'ADN. Les effets indésirables sont la photosensibilisation, l'atrophie cutanée, les aphtes. Elle permet l'obtention d'une réponse hématologique complète.(82)

- **Interféron alfa**

L'INF - $\alpha$  est une cytokine à action antiproliférative sous forme d'injection sous-cutanée. L'intolérance au traitement se manifeste par l'asthénie, l'insomnie, perte de poids, syndrome dépressif, hémolyse, thrombopénie, hypothyroïdie, atteinte rénale. Conduisant généralement l'arrêt du traitement.(83)

### IX.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase

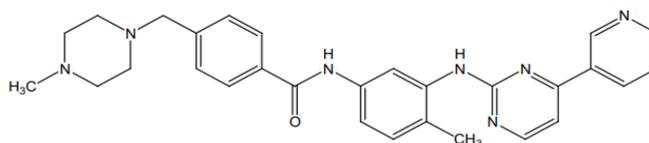
Le traitement de la LMC a changé de manière progressive au cours des dernières années. La thérapie non spécifique laissant la place à une thérapie ciblée appelée les inhibiteurs de la tyrosine kinase. (84)

Les principales cibles des ITK sont BCR/ABL, les récepteurs de la famille de l'human epidermal growth factor receptor (HER), les récepteurs au platelet derived growth factor (PDGFR) et au vascular endothelial growth factor (VEGFR).(85)

#### IX.2.1 ITK de première génération

- **Glivec® ou imatinib mesylate**

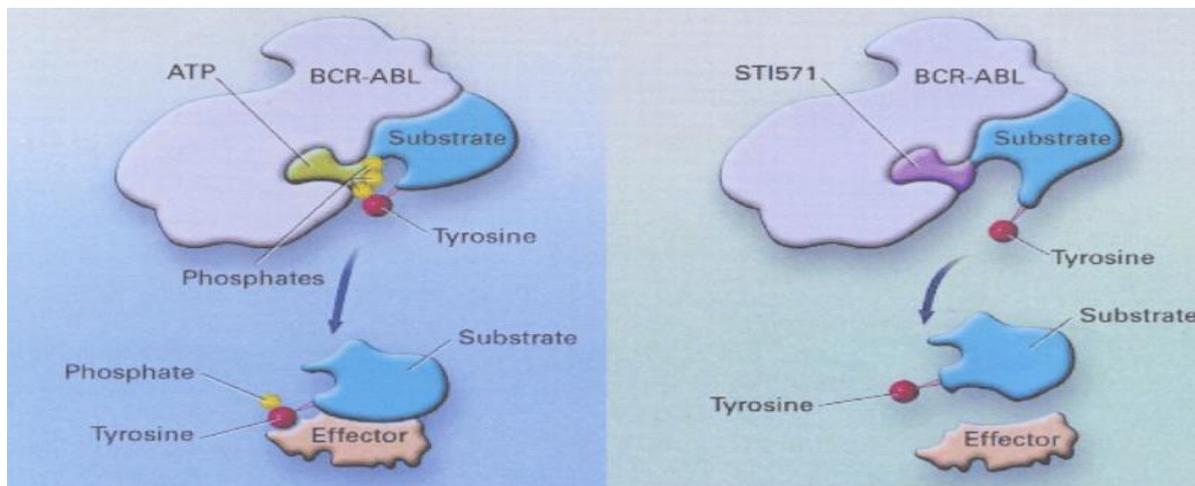
Il est indiqué chez les patients atteints de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, ou en phase accélérée, blastique.(86)



**Figure 10** : la structure chimique de l'imatinib (4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]- N-[4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]- phenyl]benzamide méthanesulfonate).

### ✚ Mécanisme d'action

Il agit par inhibition compétitive de l'ATP au niveau de site catalytique de la tyrosine kinase. Il stabilise la forme inactive de l'oncoprotéine BCR-ABL. Cela inhibe l'autophosphorylation de l'enzyme et bloque la transduction du signal.(87)



**Figure 11:** Le mécanisme d'action de l'imatinib.(88)

- **À gauche :** Oncoprotéine BCR-ABL avec le site de fixation de l'ATP : le substrat est phosphorylé sur un résidu tyrosine ce qui lui permet d'activer d'autres molécules effectrices.
- **À droite :** imatinib (STI571) occupe la place de l'ATP, inhibe l'action de l'ATP et donc la phosphorylation du substrat.

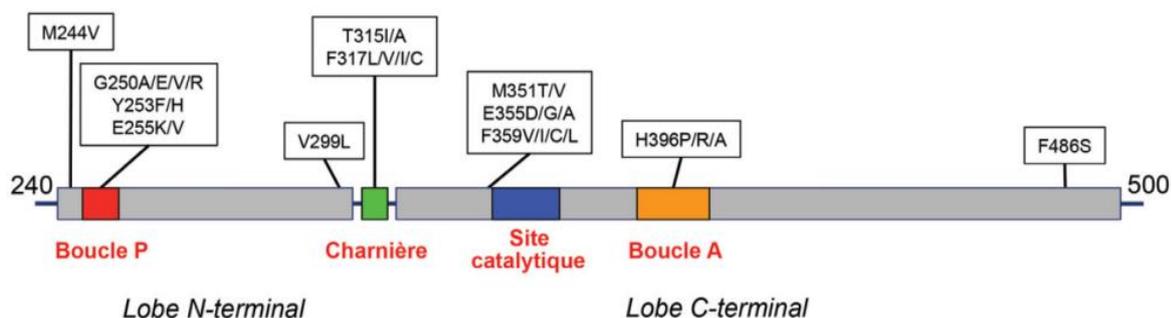
### ✚ Effets secondaires :

Les effets secondaires les plus rencontrés sont : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, asthénie, douleurs osteoarticulaires, rash cutané, neutropénie, thrombopénie, anémie, céphalée, vertige, toxicité hépatique.(86)

### ✚ Mécanisme de résistance à l'imatinib :

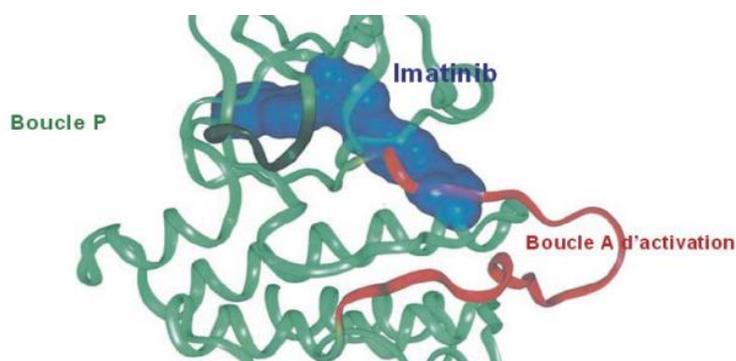
Parmi les mécanismes proposés pour expliquer la résistance à l'imatinib, on peut citer :

- La surexpression de gène BCR-ABL conduisant à une activité tyrosine kinase plus intense.(89)
- Les mutations qui touchent le domaine de liaison de BCR-ABL à l'ATP conduisant à une résistance à l'imatinib. la plus connue est la T315I.(90)
- Les mutations qui affectent la boucle P sont : la tyrosine en position 253, la glycine en 205, la glutamine en 252 ou la méthionine en 244. Ces mutations ont associé à un pronostic plus défavorable.



**Figure 12:** Les mutations qui touchent le domaine BCR-ABL

- ✚ Les niveaux intracellulaire de l'imatinib diminuent en raison de l'expression accrue de MDR1 (Multidrug resistance).(91)



**Figure 13:** Représentation des liaisons entre l'imatinib et le domaine kinase d'Abl

L'imatinib se lie à ABL uniquement lorsque la boucle d'activation est dans une configuration inactive.

### IX 2.2 ITK de seconde génération

- ITK2 sont l'alternative thérapeutique pour des patients intolérants ou résistants à ITK1.
- ITK 2 ont représenté par bosutinib, dasatinib, nilotinib. Ils ont utilisés dans le traitement des LMC en phase chronique.(92)

#### ✚ Dasatinib ou sprycel® :

Sprycel® est un inhibiteur de BCR-ABL plus puissant que l'imatinib. Il est également un inhibiteur des kinases de la famille SRC. Il est efficace sur la plupart des mutations à l'exception de T315I.(93)

La dose recommandée du dasatinib est de 100 mg par jour dans la phase chronique avec la possibilité de réduction de la dose à 50 mg en cas d'intolérance. Dans les stades avancés de la LMC, la dose de 70 mg deux fois par jour est recommandée.

Leur toxicité est surtout pulmonaire, de cette raison il est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire.(94)

### **Nilotinib ou tassigna®**

Tasigna est un ITK2 qui a obtenu l'AMM en deuxième intention dans la LMC en phase chronique et accélérée .c'est un inhibiteur de BCR-ABL puissant et très spécifique, agissant sur la forme mutée et non mutée de oncoprotéine BCR/ABL.(95)

Il est prescrit à une dose de 600 mg 2 fois par jour en premier ligne. une dose de 800 mg 2fois par jour au-delà de première ligne.(94)

Nilotinib est lié avec la survenue des évènements cardiovasculaire, tel que les accidents vasculaires cérébraux, IDM, angine de poitrine.de ce fait il est contre- indiqué chez les patients qui souffrent d'une cardiopathie.(96)

**Tableau V** : Les différentes mutations qui résistent aux dasatinib, nilotinib

	<b>Moins sensibles au nilotinib</b>	<b>Moins sensibles au dasatinib</b>
<b>Mutations spécifiques</b>	Y253H E255K/V F359C/V T315I	Q252H V299L F317L T315I

 **Bosutinib ou bosulif®**

Bosulif® est indiqué dans tous les stades de la LMC en deuxième ligne lorsque nilotinib, dasatinib, ITK1 ne sont pas un traitement approprié. Il inhibe le réarrangement BCR-ABL y compris les différentes mutations à l'exception de T315I.(93)

### **IX.3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

L'allogreffe est le seul traitement curatif capable d'obtenir l'éradication de la pathologie. (97) mais sans oublier le taux de mortalité lié au traitement.(98)

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique importante pour les patients atteints de la LMC, en particulier pour les jeunes personnes ayant des donneurs HLA identique.

Elle est recommandée pour les patients en phase de transformation aigue ou représentant une mutation T315i ainsi que devant l'échec de traitement par l'imatinibe et d'ITK2.(99)

## **X. Evaluation de la réponse au traitement**

Efficacité de traitement par ITK est évaluée selon les critères hématologiques, cytogénétique, moléculaire

### **X.1. Réponse hématologique**

La réponse hématologique complète (RHC) est définie comme étant la normalisation de la formule sanguine (FNS), la taille de la rate. (Annexe II)

Le suivi doit être évaluée chaque 15jour jusqu' à l'obtention de la RHC. Puis tous les 3 mois.(100)

## **X.2. Réponse cytogénétique**

Elle est évaluée sur les cellules médullaires au moins 20 métaphases

On distingue :

- Une réponse cytogénétique complète (RCyC) : l'absence de Ph<sup>+</sup> dans toutes les métaphases.
- Une réponse cytogénétique partielle : la détection de 1 à 35% du chromosome Ph<sup>+</sup>
- Une réponse cytogénétique mineure : la détection de 36 à 63% du chromosome Ph<sup>+</sup>
- Une réponse cytogénétique minimale : la détection de 66 à 95% du chromosome Ph<sup>+</sup>
- La réponse optimale correspond à l'obtention au moins une réponse minimale à 3 mois, RCyP à 6 mois, RCyC à 12 mois.
- La réponse suboptimale correspond à l'absence de RCy à 3 mois, RCym à 6 mois, PCyP à 12 mois.
- La perte de la RCyC c'est l'échec au traitement. (101) (Tableau)

**Tableau VI:** Différents types de réponse au traitement par ITK selon ELN2020

<b>Moment</b>	<b>Réponse optimal</b>	<b>Alerte</b>	<b>Échec</b>
<b>Au moment du Diagnostic</b>	NA	Risque élevée*ou CCA/Ph <sup>+</sup>	NA
<b>3mois</b>	BCR-ABL ≤ 10% et/ou Ph <sup>+</sup> ≤ 35%	BCR-ABL > 10 %, et/ou Ph <sup>+</sup> 36 à 95%	Pas de RHC, et/ou Ph <sup>+</sup> > 95%
<b>6mois</b>	BCR-ABL < 1 % et/ou Ph <sup>+</sup>	BCR-ABL 1 et 10 %, et/ou Ph <sup>+</sup> 35%	BCR-ABL > 10 % et/ou Ph <sup>+</sup> > 35%
<b>12mois</b>	RMM (BCR-ABL) ≤ 0,1 %	BCR-ABL 0,1 et 1 %	BCR-ABL > 1 % et/ou Ph <sup>+</sup> > 0%
<b>A tous moment</b>	RMM (BCR-ABL) ≤ 0,1%	CCA/Ph. <sup>-</sup> (-7ou-7q)	-Perte de RHC -Perte de RCYC -Perte confirmée de la RMM -Mutations -CCA/PH <sup>+</sup>

### **X.3. Réponse moléculaire**

Le suivi de la réponse moléculaire est basé sur la détection quantitative du BCR-ABL et ABL dans l'échantillon de sang périphérique. Le résultat doit être exprimé et rapportée en pourcentage de BCR-ABL sur une échelle logarithmique. Où 1%,0.1% ,0.01%, 0.0032%,0.001% correspondent à une diminution de 2 ,3,4,4.5 et 5 log respectivement.

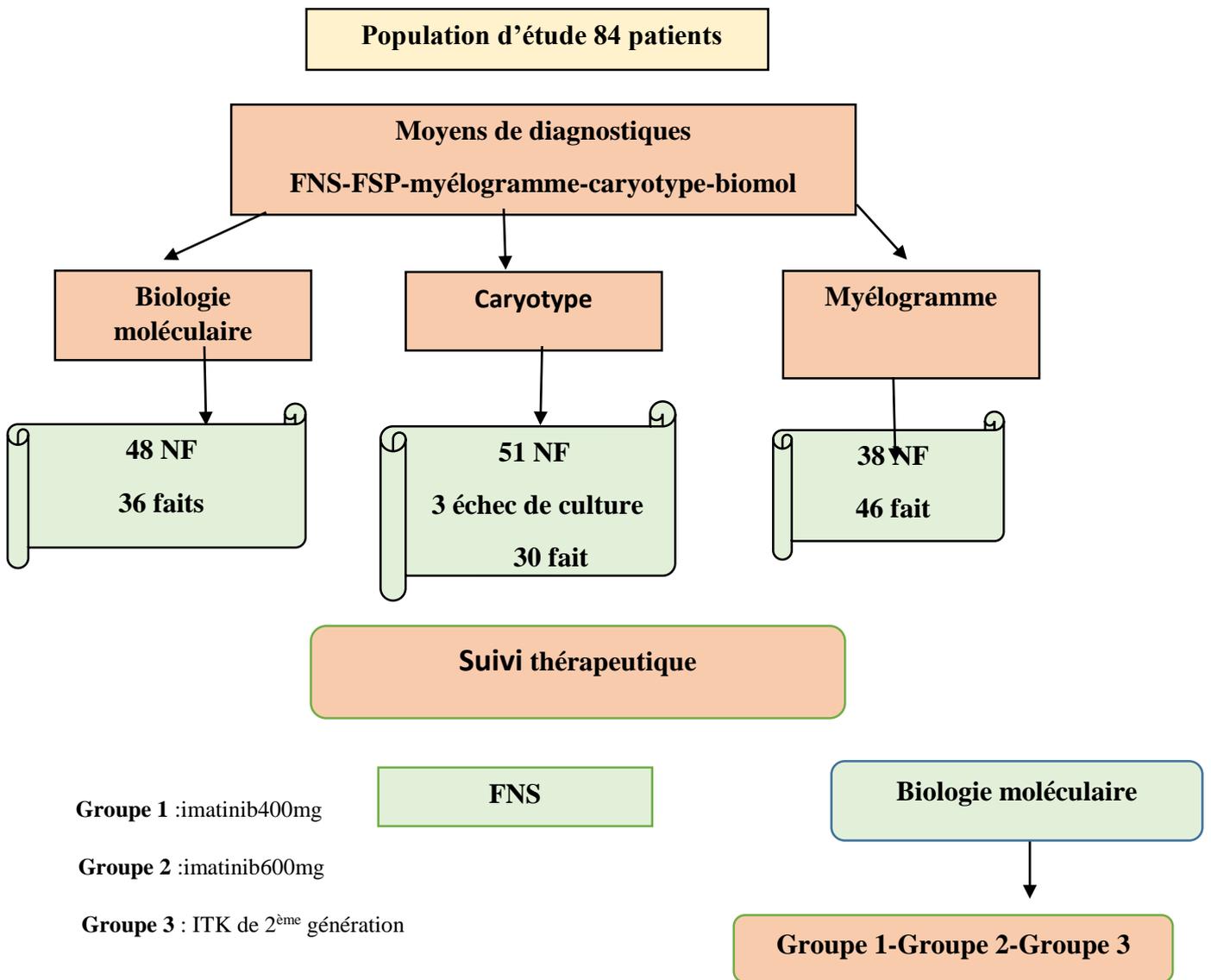
- La réponse moléculaire majeur (RMM) est le ratio BCR-ABL sur le gène de contrôle qui doit être inférieure ou égale à 0.1.(101)
- Un niveau de transcription BCR-ABL inférieure à 0.1 est défini comme RM<sup>4</sup>.
- Un niveau de transcription BCR-ABL inférieure à 0.0032 est défini comme RM<sup>4.5</sup>.
- Un niveau de transcription BCR-ABL inférieure à 0.001 est défini comme RM<sup>5</sup>.(94)
- La réponse optimale est l'obtention de RMM à 18 mois de traitement.

La réponse suboptimale est lorsque les patients n'obtenant pas RMM a18 mois, la perte de RMM est considérée comme échec.(102) voir le tableau VIII.

# **ETUDE PRATIQUE**

# **Méthodologie**

Schéma de l'étude



### I. Objectifs

✓ **Objectif principal**

- Etudier le profil biologique et la réponse thérapeutique des patients atteints de la LMC en phase chronique traités par ITK.

✓ **Objectif secondaire**

- Etudier l'évolution de cinétique du transcrit BCR-ABL au cours de traitements.

### II. Description de l'étude

#### II.1. Type

- Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective longitudinale associée à une étude prospective observationnelle sur 84 patients.

#### II.2. Lieu

- Elle a été effectuée au niveau du Service d'Hématologie clinique du CAC (centre de lutte contre le cancer-BENBELLA MOHAMMED AHMED-) de la wilaya de Tlemcen particulièrement à l'unité de consultation

#### II.3. Durée

- Une période de 7 mois, allant de septembre 2022 à Mars 2023

### III. Population d'étude :

#### III.1. Critères d'inclusion

- Les patients adultes (âge >18 ans) atteints de la LMC.
- Les deux sexes.
- Les patients hospitalisés ou externes

La surveillance de la maladie résiduelle a été réalisée selon les recommandations de l'ELN 2020 (103) à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 24 mois et au-delà depuis l'installation du traitement. Elle s'est faite par un Hémogramme pour évaluer la réponse hématologique et par la technique de PCR automatisée GeneXpert en vue d'évaluer la réponse moléculaire.

#### III.2. Critères d'exclusion

- Les enfants
- Les femmes enceintes
- Les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique ou d'une cardiopathie.
- Les dossiers incomplets.

- Les patients diagnostiqués LMC en phase d'accélération

### IV. Méthodologie :

#### IV.1. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé en septembre 2022.

Notre travail s'est déroulé à la base de :

- Consultation de registre d'hospitalisation
- Sélection des dossiers des patients afin d'obtenir des informations nécessaires préétablies dans une fiche de renseignement (annexe I)
- Analyse et discussion, puis interprétation des résultats obtenus

#### IV.2. Prélèvement

Ils ont effectué deux types de prélèvements :

- Prélèvement sanguin sur un tube EDTA
- Prélèvement médullaire. : Il est réalisé par un médecin spécialiste par aspiration d'un peu de la moelle osseuse, à partir de sternum ou la crête iliaque, os de bassin.il permet de préciser le stade de la LMC.

#### IV.3. Hémogramme

C'est un examen biologique utilisé pour détecter, explorer et surveiller la plupart des maladies du sang.

Ses indications sont très nombreuses et excéder énormément le cadre des pathologies hématologiques, il est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin par ponction veineuse et est recueilli dans un tube contenant un anticoagulant du type EDTA. (104)

C'est le test standard et clé dans le diagnostic de la LMC, il vise à fournir des informations quantitatives sur les cellules sanguines ainsi que des informations qualitatives.

L'automate utilisé dans le laboratoire est de l'ADVIA®560.



**Figure 14 :** l'automate ADVIA®560.(105)

Il doit compter :

-la numération des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes)

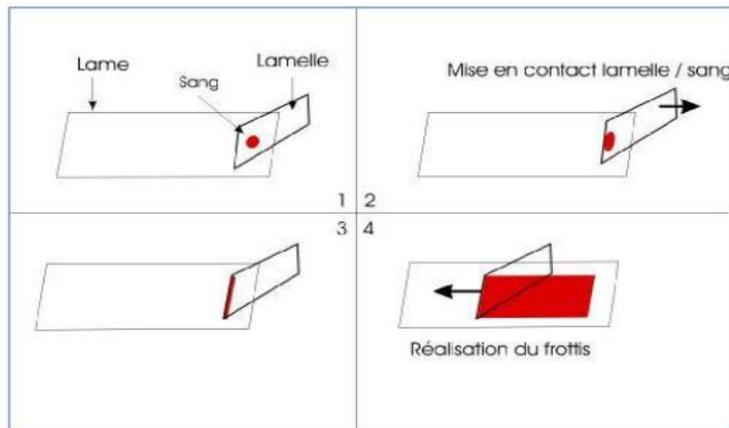
-Détermination des constantes hématologiques :

- Taux d'hémoglobine (Hb)
- Hématocrite (Ht)
- Volume globulaire moyen (VGM)
- Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)
- Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

### **IV.4 Frottis sanguin périphérique**

C'est l'étude semi quantitative et qualitative des éléments figurés de sang après avoir réalisé un prélèvement sanguin sur un tube EDTA.

Une goutte de sang est étalée sur une lame en verre. Une lamelle inclinée est placée de façon à ce que le sang s'étale sous la lamelle par capillarité. La lamelle est glissée le long de la lame pour étaler uniformément la goutte.



**Figure 15 :** Technique d'étalement d'un frottis sanguin

La coloration MGG permet la visualisation des composants du sang. Le May-Grunwald est utilisée pur et le Giemsa après dilution 1/10 avec l'eau distillée à raison de 1 volume de giemsa pour 9 volumes d'eau distillé.

Enfin la lecture au microscope optique au faible grossissement (obj \*10) et au fort grossissement (obj\*100).

### IV 5 Cytogénétique

#### IV 5.1. Cytogénétique conventionnelle

##### ✓ Principe

Il s'agit d'un examen de référence consiste à mettre en évidence le chromosome Philadelphie n'est visible qu'en division cellulaire, au stade métaphasique, C'est considéré comme un critère majeur pour évaluer la réponse thérapeutique. (106)

#### IV.5.2 Cytogénétique moléculaire (FISH)

##### ✓ Principe

- Elle repose sur l'utilisation de sondes moléculaires, qui sont de petites séquences d'ADN ou d'ARN dont la localisation normale est connue dans le génome et qui sont marquées chimiquement.
- La sonde entre en contact avec le chromosome et va s'hybrider spécifiquement au niveau de sa séquence complémentaire.
- Les sondes sont alors être visualisées sous un microscope dont la position permet de localiser la région du chromosome dont elles sont complémentaires.
- Elles sont marquées avec des molécules fluorescentes ou des molécules d'haptènes qui peuvent être reconnus comme des anticorps

- Les sondes sont directement visibles au microscope, alors que lors de l'utilisation d'haptènes une étape de visualisation avec des anticorps fluorescents est nécessaire. (107)

### IV 6 Biologie moléculaire

#### GeneXpert PCR

##### ✓ Principe

Le test Xpert BCR-ABL ultra a été adopté pour le suivi moléculaire du transcrit BCR – ABL chez les patients atteints de la LMC.

C'est un test automatisé pour la détermination quantitative du transcrit BCR-ABL sous la forme d'un rapport de BCR-ABL à ABL. Le test utilise une transcription inverse-réaction en chaîne de la polymérase quantitative (RTQ-PCR) automatisée et en temps réel.

Le geneXpert système automatise et intègre la purification des échantillons, l'amplification de l'acide nucléique et la détection de la séquence cible BCR –ABL dans des échantillons simples ou complexes en utilisant des tests RT-PCR et PCR.(108)

##### ✓ Matériel

Le kit Xpert BCR-ABL Ultra contient les éléments suivants :

##### ✓ Réactifs

- Protéinase K
- Réactif de lyse (LY) (chlorure de guanidinium)
- Réactif de lavage
- Éthanol
- Thiocyanate de guanidinium

##### ✓ Cartouches

- 4 Billes (lyophilisées) : L'ADN polymérase (Taq polymérase), Le nucléoside triphosphate (dNTP), Le chlorure de magnésium (MgCl<sub>2</sub>), Le tampon HEPES.
- Réactif de rinçage.
- Réactif d'éluion.

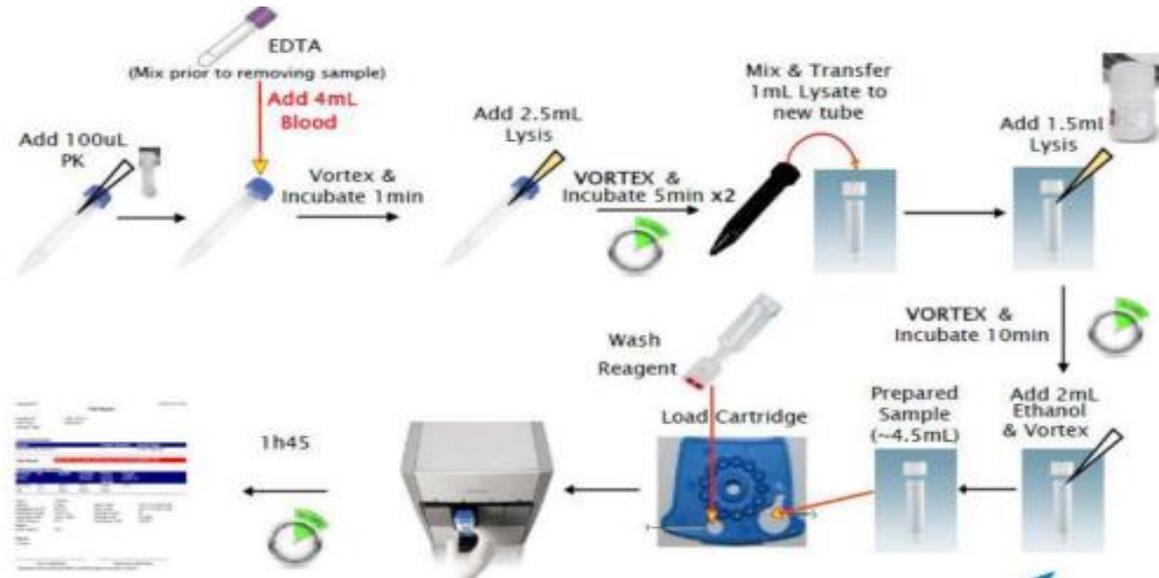
Le prélèvement sanguin subit des dilutions en fonction de la numération des leucocytes. (Annexe 3)

Le protocole suivi par le laboratoire d'analyse CAC Tlemcen dans le test geneXpert :

## Méthodologie

---

- ✓ Au premier lieu, ajouter 100 µl de PK dans un tube conique de 50 ml. Assurait que l'échantillon est bien mélangé en inversant le tube de sang à EDTA 8 fois, puis ajouter 4ml de l'échantillon.
  - ✓ En second lieu, agiter le mélange à l'aide d'un agitateur Vortex. Puis incuber à température ambiante pendant une minute.
  - ✓ En outre, additionner 2, 5 ml de réactif de lyse, agiter 10s et incubera température ambiante pendant 5 min.
  - ✓ D'autre part, transférer 1ml du lysat dans un nouveau flacon de 50 ml et additionner 1,5 ml du réactif de lyse. Après une agitation de 10 secondes, d'une incubation à température ambiante pendant 10min. ajouter 2 ml d'éthanol.
  - ✓ Ajouter respectivement le tampon de lavage ainsi que la totalité du lysat dans les ouvertures 1 et S.
  - ✓ Finalement, placer la cartouche dans l'appareil après avoir scanné son code barre.
- (108)



**Figure 16:** Les étapes de préparation de l'échantillon pour le test GeneXpert(95)

### ➤ Interprétation des résultats

Les résultats sont automatiquement interprétés et exprimé sur l'échelle internationale (IS) par le logiciel du GeneXpert à partir des signaux fluorescents mesurés et des algorithmes de calcul intégrés ; Le logiciel a permis de déterminer un seuil (modifiable) en fonction de la fluorescence de base, ce seuil définit des cycles au seuil : cycle threshold (Ct). Les Ct sont le nombre de cycles de PCR nécessaires pour détecter un signal fluorescent significativement plus élevé que le niveau de base. Une courbe de calibration avec les Ct en fonction de la quantité de fluorescence sont tracées permettant de déterminer la quantité de transcrit présent dans le prélèvement.

### Evaluation de la réponse moléculaire selon L'ELN 2020

- Réponse moléculaire majeure :
  - ✓ Si le ratio BCR/ABL a diminué à un taux inférieur ou égal à 0,1%, on définit une RMM
  - ✓ Si le ratio BCR/ABL a diminué à un taux inférieur ou égal à 0,01%, on définit une RM4
- Réponse moléculaire profonde :
  - ✓ Si le ratio BCR/ABL a diminué à un taux inférieur ou égal à 0,0032%, on définit une RM4, 5
  - ✓ Si le ratio BCR/ABL a diminué à un taux inférieur ou égal à 0,001%, on définit une RM5

### IV .7 Myélogramme

C'est un examen cytologique réalisé par une ponction de la moelle osseuse au niveau sternum ou des crêtes iliaques postérieures ou antérieures avec grosse aiguille appelée trocart sous anesthésie locale. Il consiste à prélever du suc médullaire, puis s'effectuer l'aspiration, étalement sur la lame et une coloration MGG.

On fait l'examen au microscope optique afin d'apercevoir les cellules précurseurs de la lignée myéloïde et de préciser la phase de la LMC. Cet examen admet ultérieurement de réaliser le caryotype.

## V. Analyse statistique :

### V.1. Définition des variables

Nous avons étudié les variables suivantes :

✓ **Variables qualitatives :**

- **Sexe**
- **Profession**
- **Provenance La circonstance de découverte**
- **Les antécédents personnels/familiale**
- **Les comorbidités**
- **Les signes cliniques**
- **La tolérance du traitement**
- **La cytogénétique**

✓ **Variables quantitatives**

- **Age**
- **Blaste sanguine / médullaire**
- **Myélémie**
- **Evaluation de la réponse hématologique à 3, 6, 12, 18, 24 selon le :**
  - A. Taux des globules blancs**
  - B. Taux d'hémoglobine**
  - C. Taux de plaquettes**
  - D. Taux du transcrit moléculaire BCR/ABL**

### **V.2. Outil statistique**

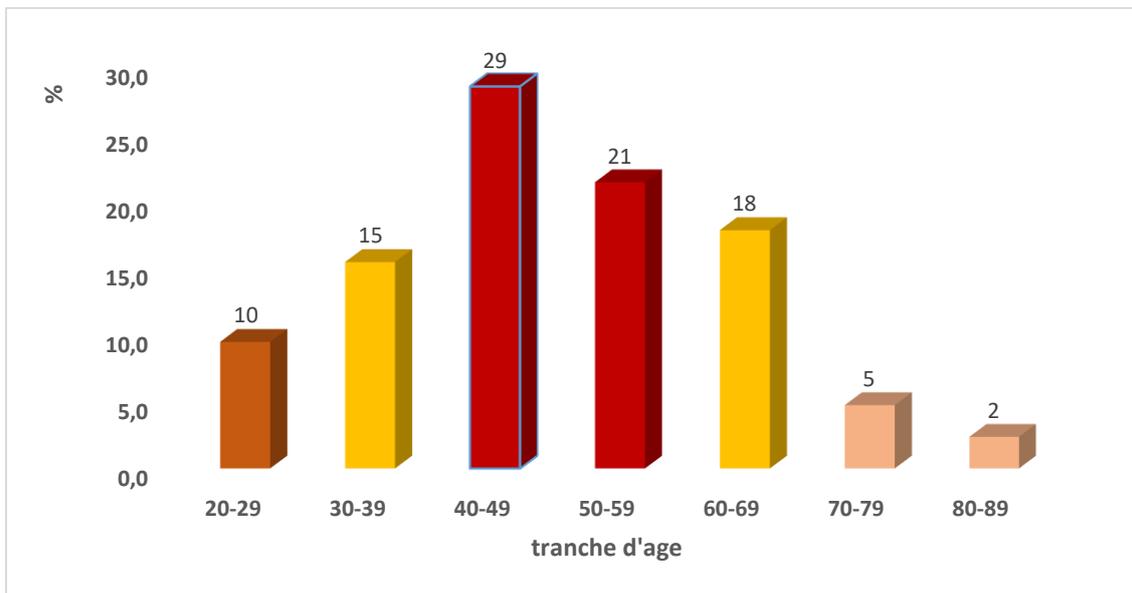
La saisie des données ont été effectué sur le logiciel International Business Machine Statistical Package for Social Statistics version 25 « IBM SPSS Statistics 25 » et celle des textes et des tableaux sur le logiciel Microsoft Word 2013.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel Excel plus 2013.

# Résultats

### I. Résultats socio épidémiologiques

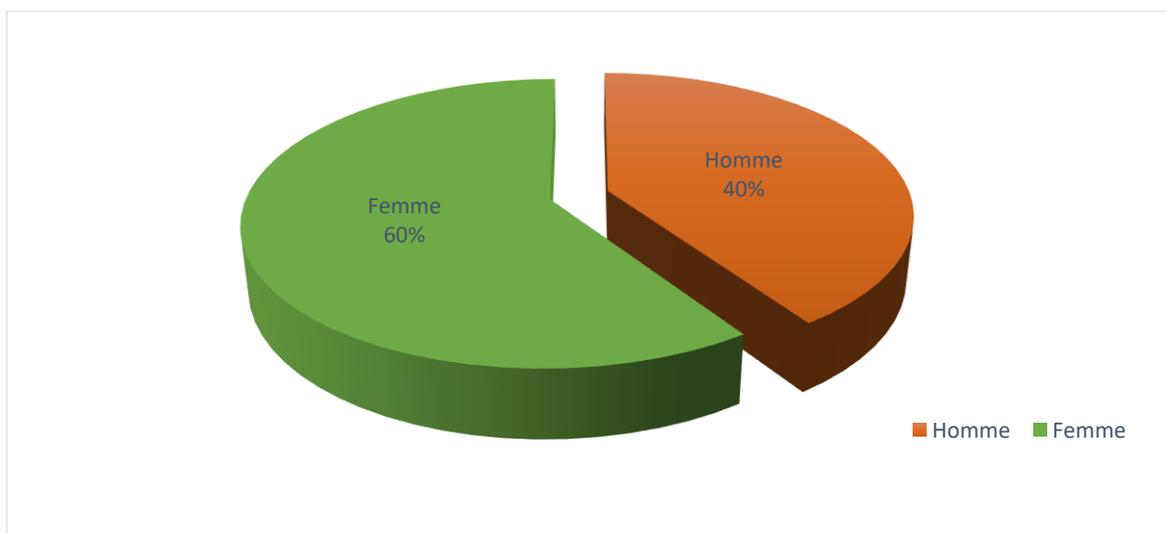
#### I.1. L'âge



**Figure 17:** Répartition des patients selon la tranche d'âge

- ✓ L'âge moyen des patients atteints de LMC a été de 49 ans
- ✓ Un minimum de 23 ans, un maximum de 83 ans et une médiane 49 ans

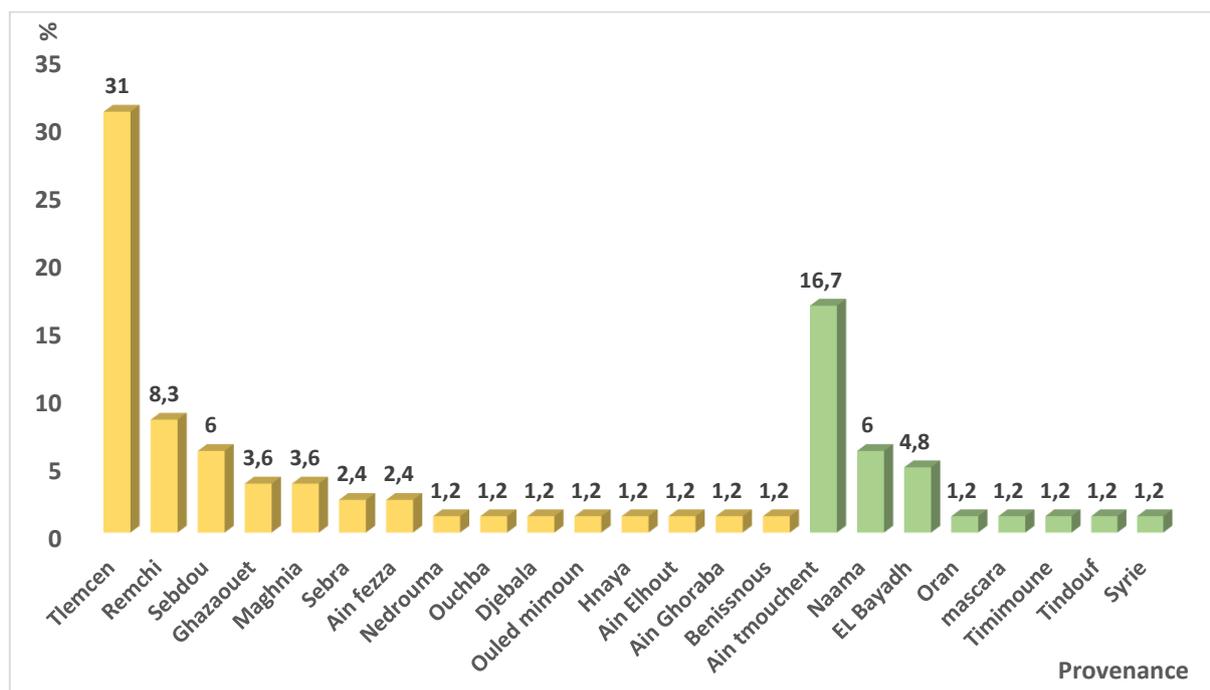
#### I.2. Genre



**Figure 18:** Répartition des patients selon le sexe

- ✓ Dans notre série, parmi les 84 patients on a retrouvé 50 femmes (soit 59,50%) et 34 hommes (soit 40,50%).
- ✓ Nous constatant que le sexe féminin représente la proportion la plus élevée, avec un sexe -ratio de 0,68. (**Figure 18**)

### I.3. Provenance des patients



**Figure 19:** Répartition des patients selon la provenance

La répartition géographique des patients selon leur région d'origine montre que la plupart d'entre eux sont de la daïra de Tlemcen soit 31% des cas.

- On a 8,3% sont de Remchi , 6% sont de Sebdo , 3,6 % sont de (Ghazaouet , Maghnia) , 2,4 % ( Sebra , Ain fezza ) ,1,2% ( Nedrouma, Ouchba, Djebala, Ouled mimoun , Hnaya , Ain elhout , Ain ghoraba , Benissnous)

Les patients venant des autres wilayas étaient au nombre de 28 patients soit 33,5%

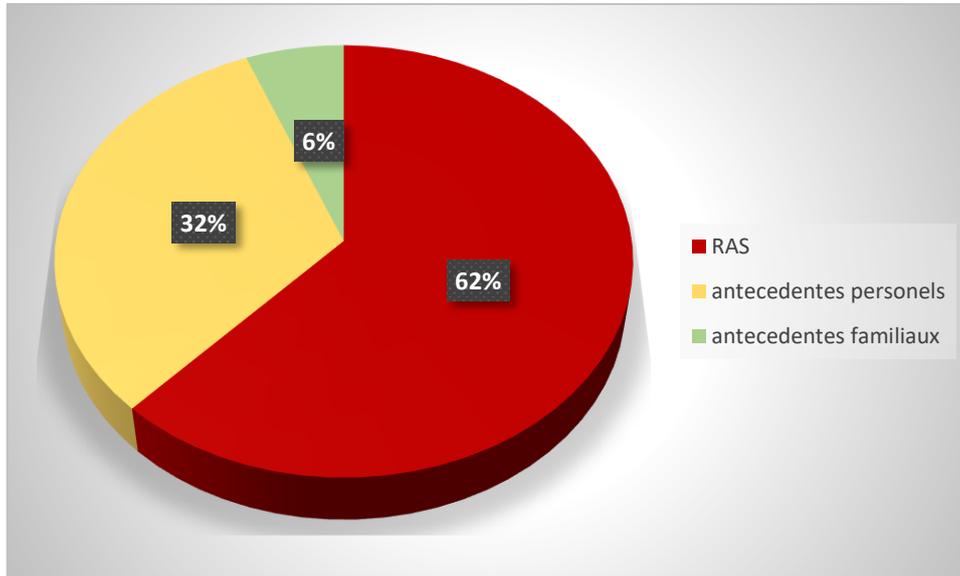
- Quatorze patients soit 16,7% venant de la wilaya d'Ain tmouchent
- Cinq patients soit 6% venant de la wilaya de Nâama
- Quatre patients soit 4,8% venant de la wilaya d'el bayadh

Les quatre wilayas Oran, Mascara, Timimoune et Tindouf étaient représentées par un seul patient pour chacune soit 1,2% des cas

Dans notre série d'étude, il y'a un patient qui était d'origine syrienne.

## II. Résultats cliniques

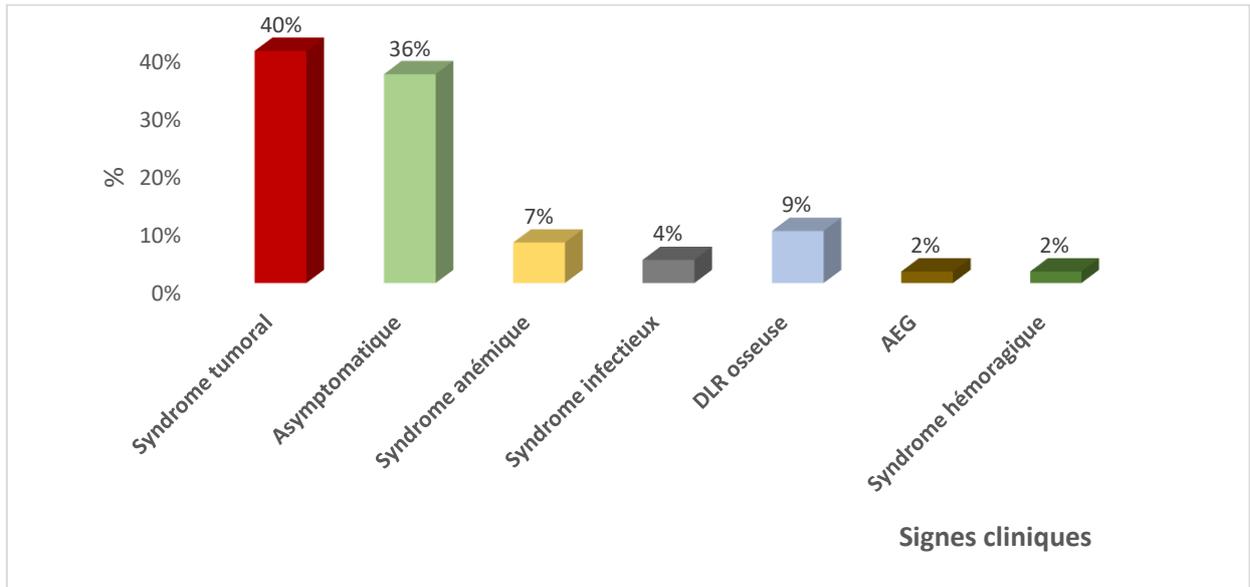
### II.1. Antécédents



**Figure 20** : Répartition des patients selon les antécédents

- ✓ Dans notre série, 52 patients soit 62 % des cas étaient sans antécédents
- ✓ Vingt-sept patients soit 32% avaient des antécédents personnels : lymphome splénique, médicament antipsychotique, cholécystectomie
- ✓ Cinq patients soit 6% avaient des antécédents familiaux (**Figure 20**)

## II.2. Signes cliniques



**Figure 21 :** Répartition des patients selon principales signes cliniques de la LMC

- ✓ Dans notre série, 36% des patients sont asymptomatiques.
- ✓ L'un-tiers de la population avait du syndrome tumoral dont la splénomégalie représente le signe clinique le plus majoritaire soit 32% des cas, 6% des cas ont présenté une HPM, ADP chez 2% des cas
- ✓ Parmi les patients qui présentent un syndrome anémique : 2% ont eu une anémie, 5% ont eu une asthénie
- ✓ En plus 4% ont eu un syndrome infectieux

### II.3. Comorbidités

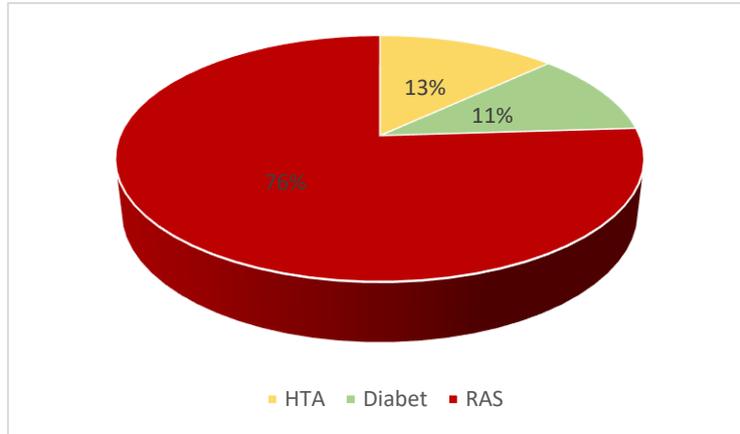


Figure 22 : Répartitions des patients selon les comorbidités

- ✓ Vingt-quatre pourcent des cas avaient des comorbidités .13% entre eux souffraient d’HTA, 11 % souffraient de diabète.

### III. Résultats biologiques

#### III.1. Au moment du diagnostic

##### III.1.1. Hémogramme

###### Les Globules blancs

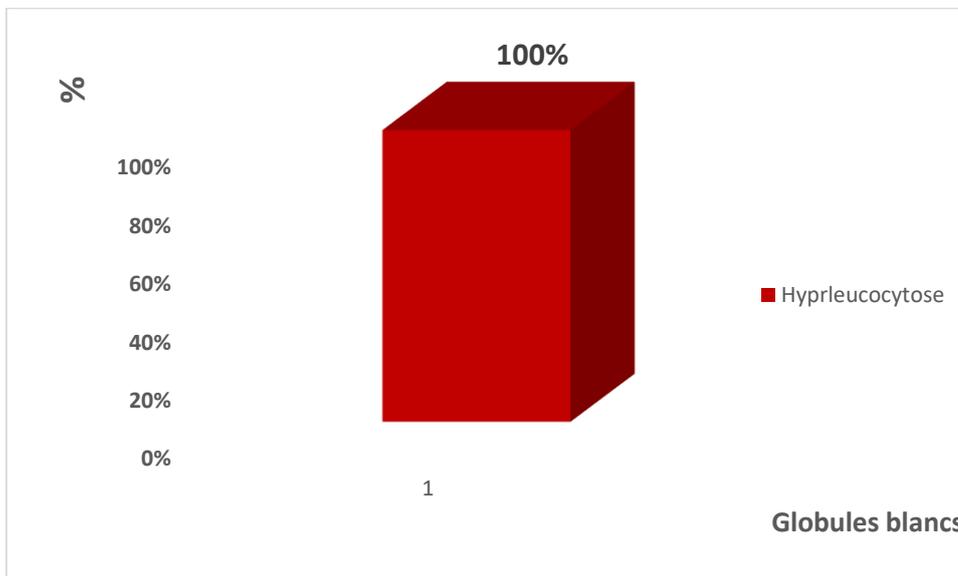


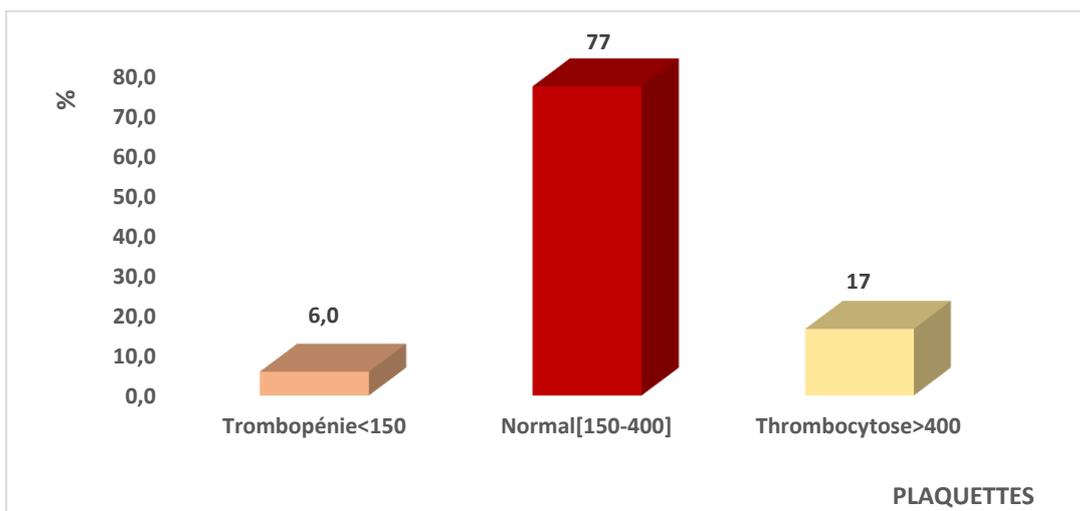
Figure 23: Répartition des patients selon le taux les globules blancs au moment du diagnostic

Dans notre population d’étude, sur 84 dossiers tous les patients ont présenté une hyperleucocytose.

## Résultats

- La moyenne des leucocytes a été de 163G/L avec un minimum de 17 G/L et un maximum de 989 G/L.
- Vingt-deux patients avaient une hyperleucocytose avec des GB compris entre 10 et 100 G/L (soit 26 % des cas).
- Soixante-deux patients soit 74% des cas ont présenté une hyperleucocytose majeure supérieure à 100 G/L.

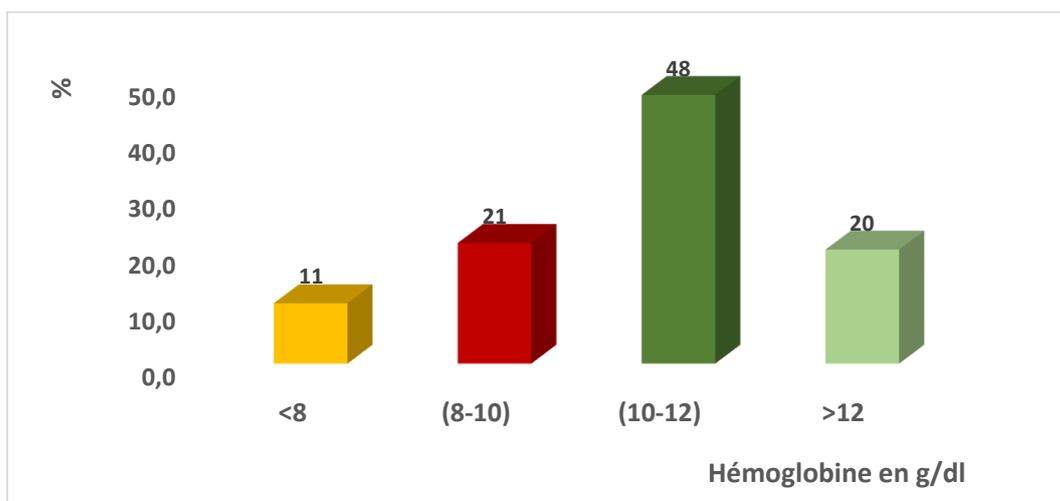
### ✚ Plaquettes :



**Figure 24:** Répartition des patients selon le taux des plaquettes au moment du diagnostic

- Le taux moyen des plaquettes est de 369 G/L avec des valeurs extrêmes allant de 97 à 1547 G/L
- La majorité de nos patients ont un taux de plaquettes normales soit 77% des cas (**Figure24**)

### Hémoglobine



**Figure 25:** Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine lors du diagnostic

Le taux moyen d'HB était de 10g/dl avec des extrêmes allant de (6 à 14 g/dl)

Au total 21% ont présenté une anémie modérée, 48% ont eu une anémie légère, 20% sont normaux et 11% ont eu une anémie sévère.

### III.1.2. Frottis sanguin

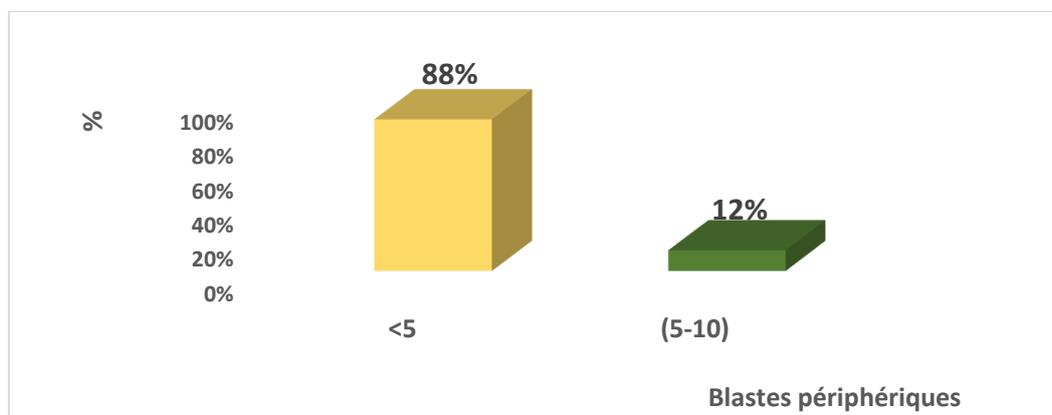
#### - Myélémie

Chez nos patients le taux moyen de la myélémie est de 38%.

#### - Basophiles

Nos patients ont présenté un taux moyen des basophilies sanguins de 2%.

#### - Blastes périphériques

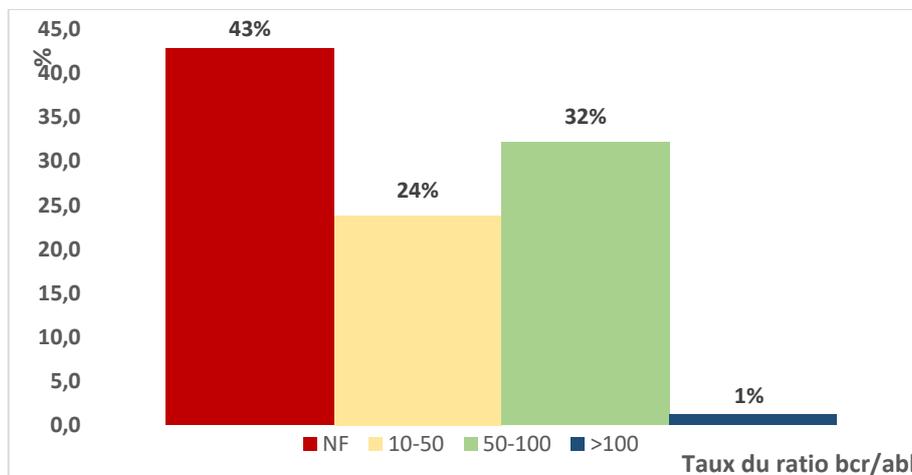


**Figure 26 :** Répartition des patients selon le taux des blastes périphérique

- Soixante-quatorze patients soit 88% à un taux des blastes inférieur à 5

- Dix patients soit 12% à un taux des blastes comprise entre 5 à 10

### III.1.3. Biologie moléculaire :



**Figure 27 :** Répartition des patients atteints de la LMC selon le ratio du transcrit moléculaire BCR-ABL au moment du diagnostic.

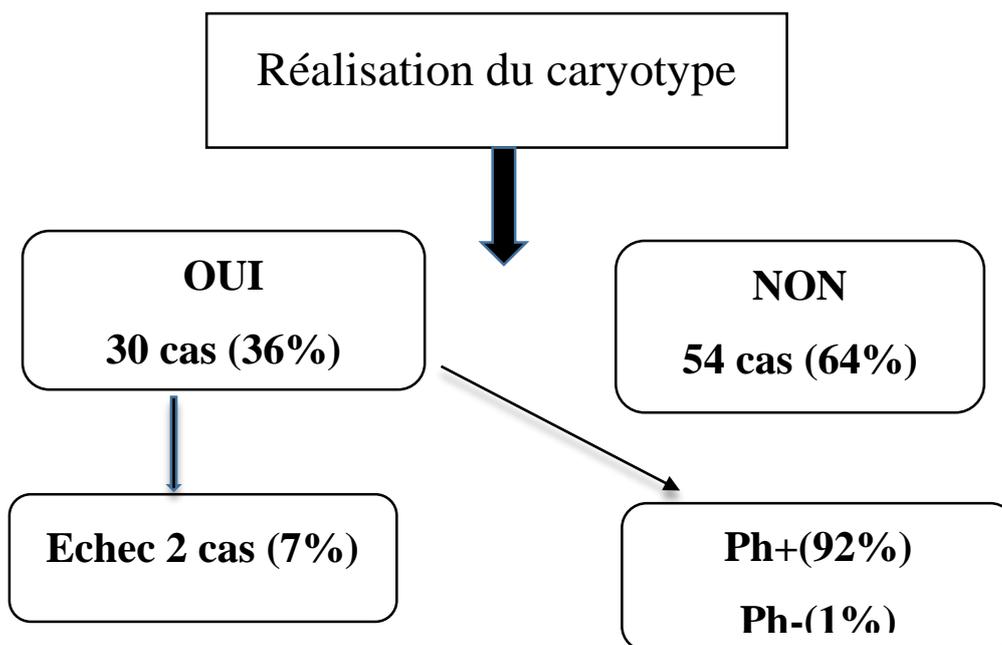
Dans notre série, 43% des patients n'ont pas fait l'examen moléculaire. Cela veut dire que les 57 patients soit 100% ont bénéficiée.

- Trente-deux % des patients ont eu un ratio BCR-ABL compris entre 50 à 100 %

### III.1.4. Caryotype

Sur 84 dossiers, 30 patients soit 37 % ont bénéficié d'un caryotype

#### ➤ Réalisation du caryotype conventionnelle



**Figure 28 :** Réalisation du caryotype dans notre population d'étude

## Résultats

- La recherche d'un chromosome Philadelphie a été faite chez 30 (36%) des patients de notre série.
- Il était absent chez un patient soit 1% et isolément présent chez 29 malades (35%)
- L'échec était présenté chez 2 patients

### ➤ Cytogénétique moléculaire FISH

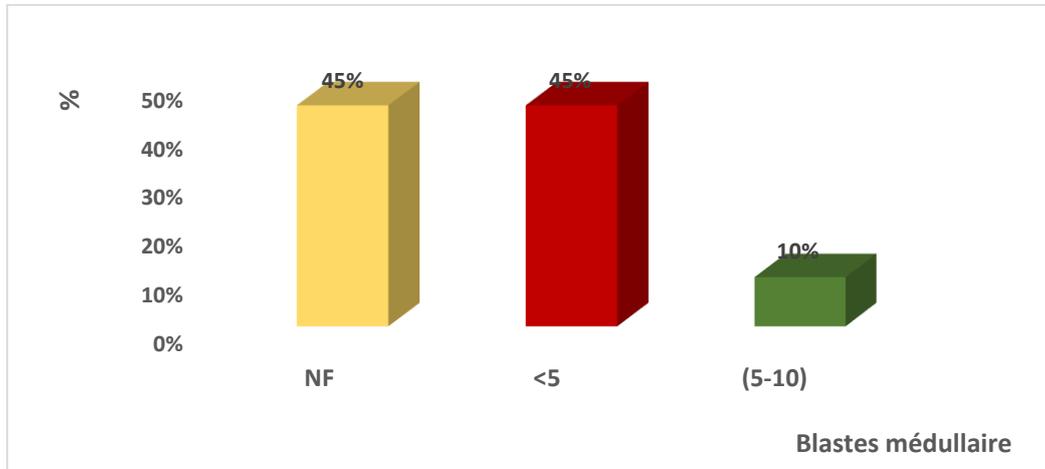


**Figure 29 ; Réalisation de la cytogénétique moléculaire FISH**

Sur 84 dossiers, sauf 3 patients soit 4% ont bénéficié de la cytogénétique moléculaire FISH.

L'échec de culture était présenté chez 1% des cas seulement

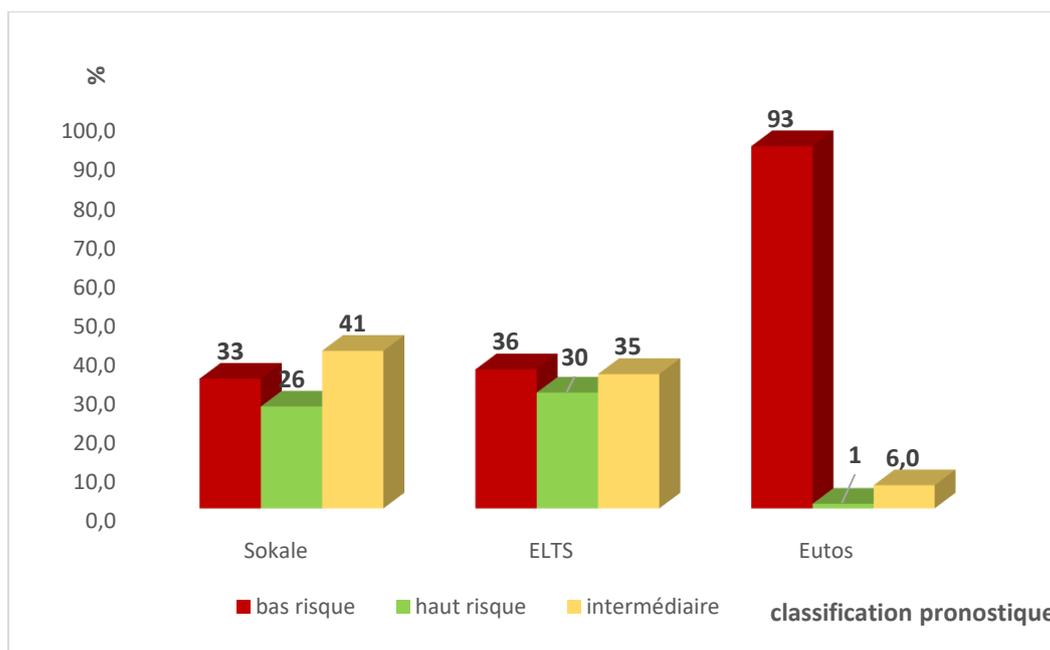
### III.1.5. Myélogramme



**Figure 30 :** Répartition des patients selon le taux des blastes médullaires

- Parmi 84 patients seulement 46 patients soit 55% qui ont bénéficié du myélogramme.
- La majorité ayant objectivé d'une hyperplasie granuleuse
- Cent pourcent des patients bénéficiant avaient un taux des blastes inférieur à 10

### III.1.6. Scores pronostics



**Figure 31 :** Pourcentage des scores pronostic SOKAL, ELTS et EUTOS des patients de notre série

- Selon le score d'Eutos la majorité des patients soit 93% ont eu un faible risque.
- Selon le score ELTS la majorité des patients soit 36% ont eu un faible risque.
- Selon le score de sokal la majorité des patients soit 41% ont eu un risque intermédiaire.

### III.2. Après traitement

#### III.2.1. Délai entre le diagnostic et le début du traitement

Le délai moyen entre le diagnostic et l'administration du traitement chez les patients de notre étude a été de 7,5+/-17 avec un minimum de 0 jours et un maximum de 125 jours

III.2.2. Suivi thérapeutique selon la réponse hématologique

III.2.2.1. Globules blancs

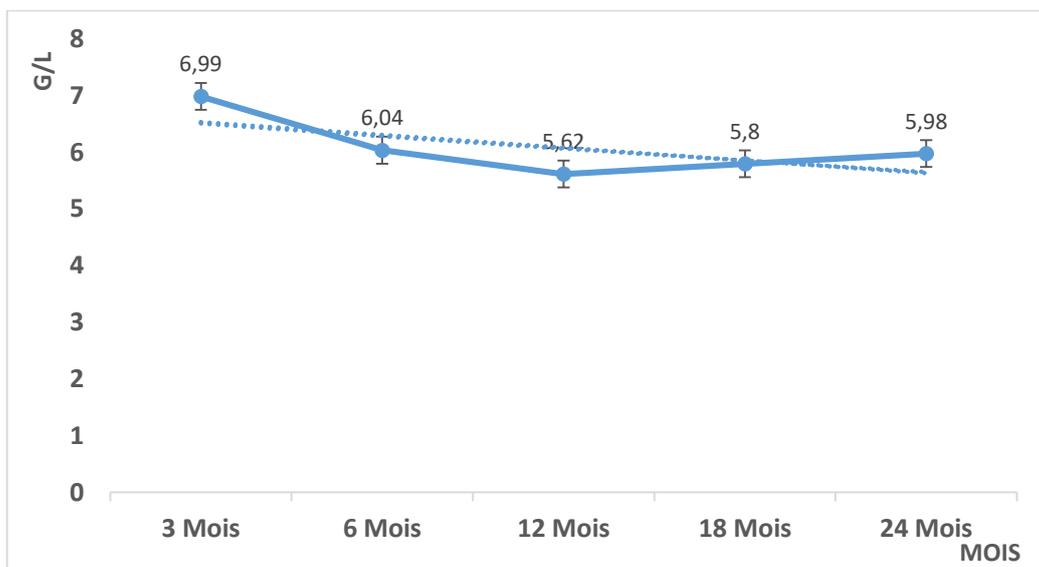


Figure 32 : Evolution du taux des globules blancs au cours du traitement

Les valeurs moyennes du taux des globules blancs ont tendance à diminuer de 6,99 G/L au 3ème mois après traitement jusqu' à 5,62 G/L au 12ème mois.

III.2.2.2. L'hémoglobine

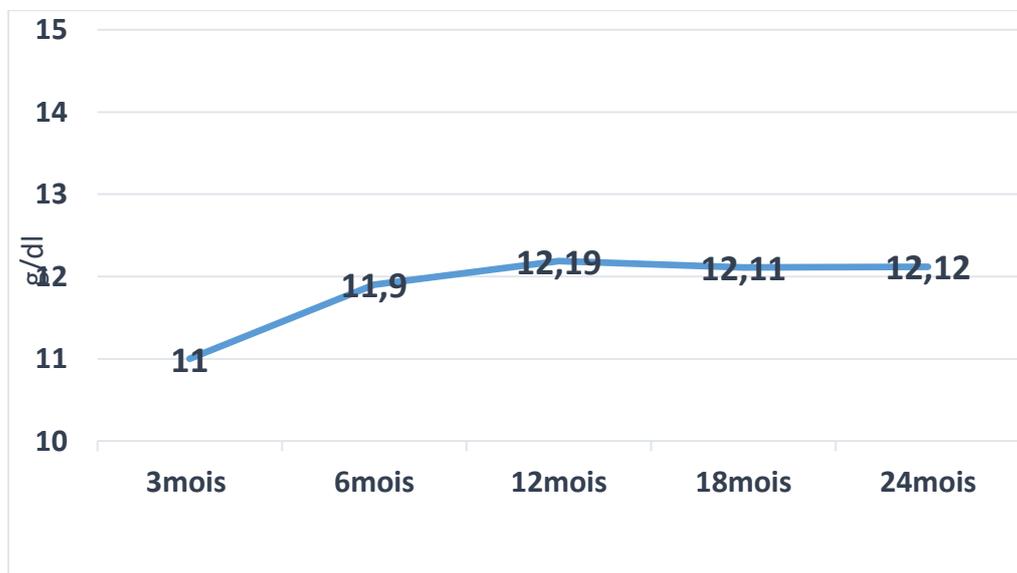


Figure 33 : Evolution du taux d'hémoglobine au cours du traitement.

Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine ont tendance à se stabiliser durant les 18 mois qui suivent le début de traitement.

III.2.2.3. Plaquettes

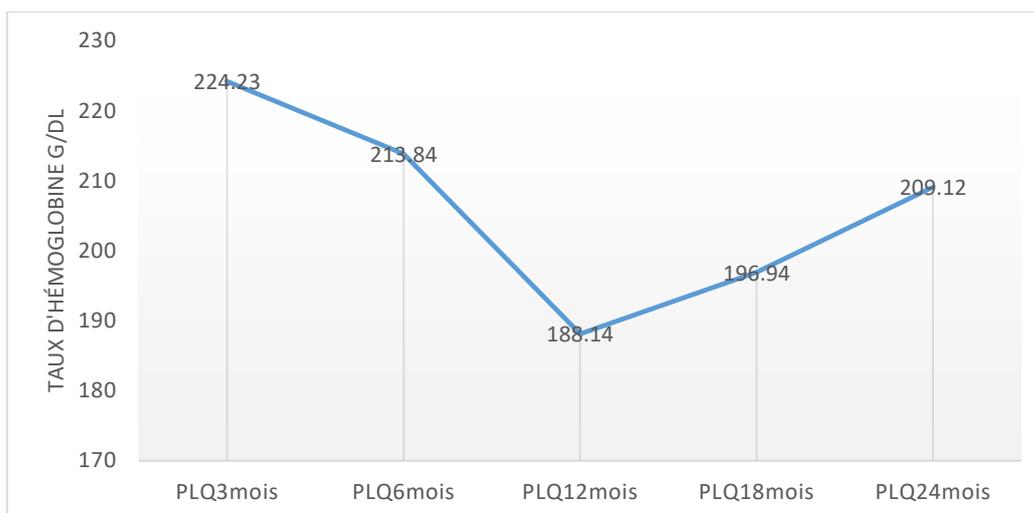


Figure 34 : Evolution du taux de plaquettes au cours du traitement

Les valeurs moyennes du taux des plaquettes ont tendance à diminuer de 224 G/L au 3ème mois après traitement jusqu' à 188 G/L au 12ème mois.

III.2.2.4. Evaluation de la réponse hématologique

Tableau VII : Evaluation de la réponse hématologique durant le traitement

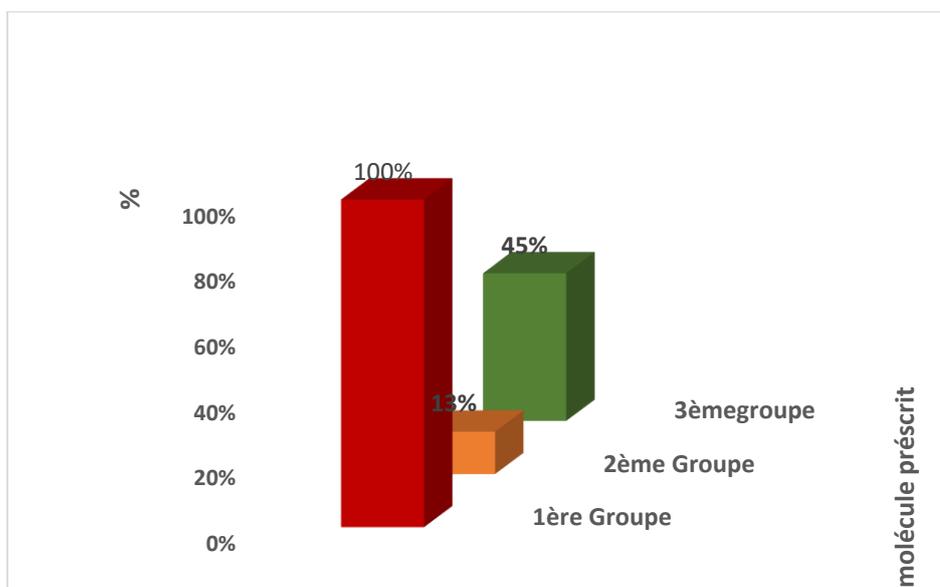
	3 Mois	6 Mois	12 Mois	18 Mois	24 Mois
RHC	94%	94%	92%	83%	82%
PRH	6%	1%	8%	2%	
NF		5%		14%	18%

A 3mois : la plupart des patients soit 94% ont obtenu une RHC.

III.2.3. Protocole thérapeutique

Sur 84 dossiers, Les patients ont réparti en 3 groupes :

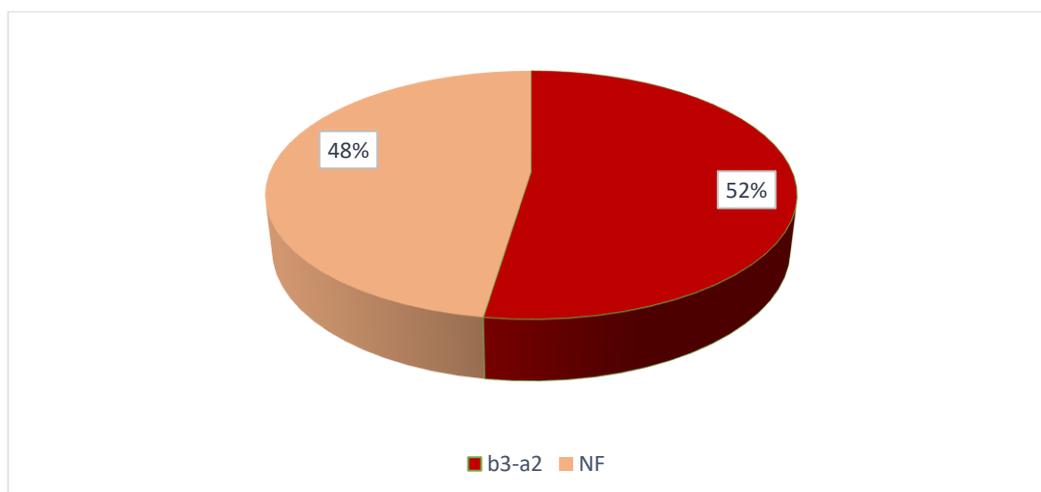
- **1<sup>er</sup> groupe** : tous les 84 patients ayant progressé en prenant de l'Imatinib 400 mg. Seulement 41 patients à partir de 24 mois en suivi imatinib 400 jusqu'à 84 mois.
- **2<sup>ème</sup> groupe** : 11 patients parmi les 84 ayant progressé après avoir eu un échec à l'Imatinib 400 mg suivis d'une augmentation de la dose à 600 mg soit chez 13% des cas.
- **3<sup>ème</sup> groupe** : 38 patients parmi les 84 ayant échoué à l'Imatinib 400 et 600 mg et aux quels un traitement par un ITK de 2<sup>ème</sup> génération (nilotinib et dasatinib) a été administré soit chez 45% des cas.



**Figure 35 :** Répartition des patients selon la molécule d'ITK prescrite

### III.2.4. Suivi thérapeutique selon la biologie moléculaire

#### III.2.4.1. Transcrit BCR-ABL

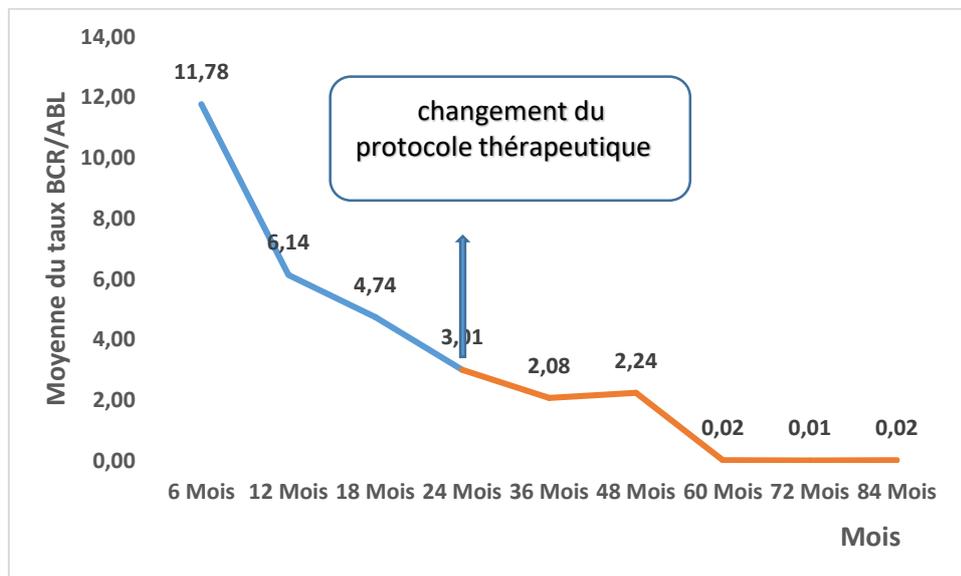


**Figure 36:** Répartition des patients selon le type de transcrit BCR-ABL.

Dans notre série d'étude, on a constaté que 52% de la population présente le transcrit moléculaire b3-a2. Le reste de la série n'ont pas bénéficié de la biologie moléculaire. Cela veut dire que 100% de nos patients ont eu le transcrit b3a2.

III.2.4.2. Ratio BCR-ABL

✚ Groupe 1



**Figure 37** : Evolution du taux du BCR-ABL au cours du traitement chez les patients du groupe 1

Les valeurs moyennes du transcrit BCR-ABL ont tendance à diminuer de 12% au 6mois après traitement jusqu' à 0,02% au 84<sup>ème</sup> mois.

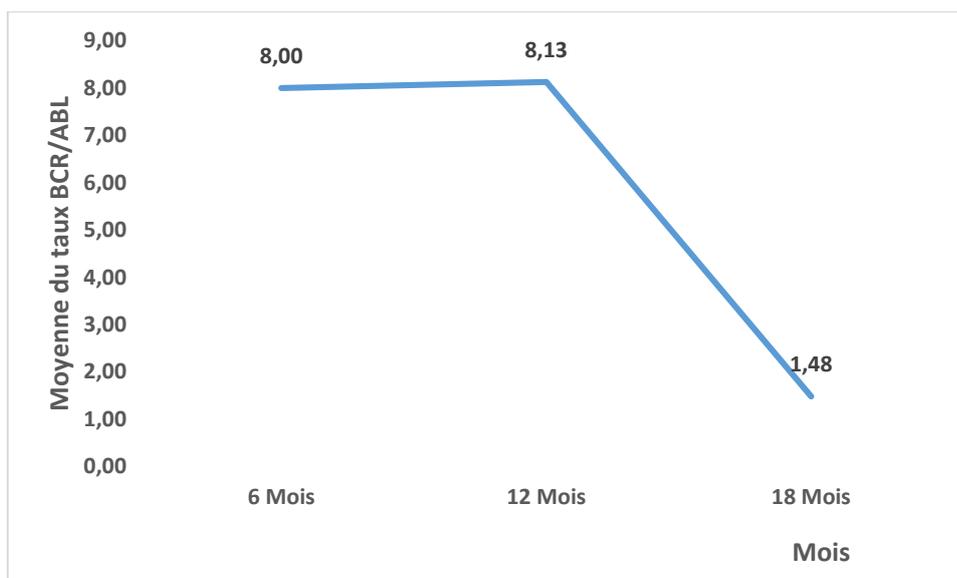
**A partir de 24 mois**

On répartie notre série en 3 groupes, dont seulement 41 patients ont suivi l'imatinib 400 mg jusqu'au 84 mois.

Echec thérapeutique en 6mois ,12mois, 18mois du traitement par imatinib 400mg.

RMM à partir de 60 mois du traitement.

✚ Groupe 2



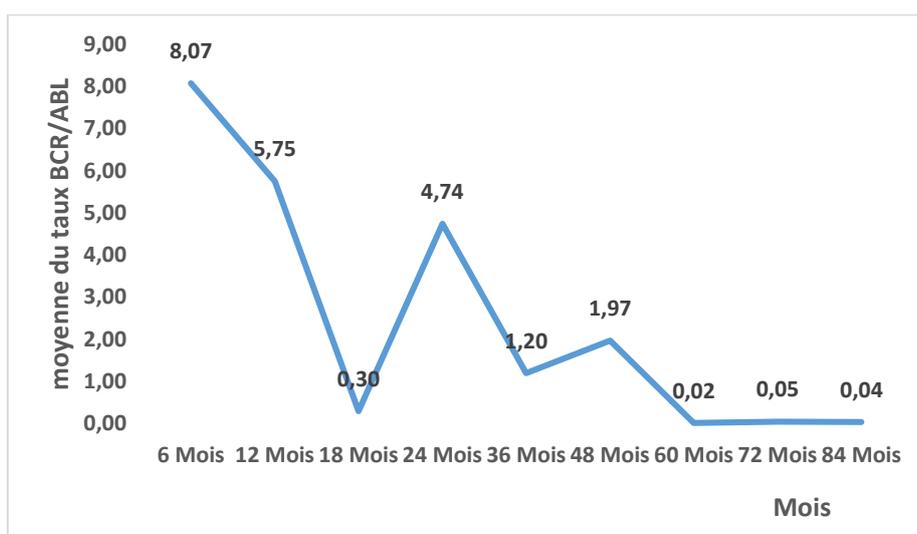
**Figure 38 :** Evolution du taux du BCR-ABL au cours du traitement chez les patients du groupe 2

Le deuxième groupe englobe 11 patients ayant échoué à l’Imatinib 400 mg. Une augmentation de la dose à 600 mg est proposée.

Les valeurs moyennes du transcrit BCR-ABL ont tendance à diminuer de 8% au 6ème mois du traitement jusqu’à arriver à 1.48% au 18 mois du traitement.

Echec thérapeutique par imatinib 600mg

✚ Groupe 3 :



**Figure 39 :** Evolution du taux du BCR-ABL au cours du traitement chez les patients du groupe 3

## Résultats

Les valeurs moyennes du ratio du transcrit moléculaire BCR-ABL ont tendance à diminuer de 8 au 6<sup>-ème</sup> mois après traitement jusqu' à 0,04 au 84<sup>-ème</sup> mois.

Echec thérapeutique à 6mois ,12mois de traitement par ITK2

Alerte thérapeutique à 18mois.

RMM à partir de 60mois du traitement.

### III.2.4.3. Réponse moléculaire

**Tableau VIII : Répartition des patients selon le type de la réponse moléculaire**

Mois	RMM	RM4	RM4.5	RM5	Alerte	Echec	NF
<b>3mois</b>	1.2% 1 patient	0%	0%	0%	0%	2.4% 2 patients	96.4%
<b>6mois (5.8% prospectif)</b>	8.4% 7patients	0%	0%	1.2% 1patient	2.4% 2 patients	13.2% 11patients	69%
<b>12 mois (8.1% prospectif)</b>	8.4% 7patients	6% 5patients	2.4% 2patients	2.4% 2patients	16.8% 14 patients	14.4% 12 patients	40.5%
<b>18mois (10.5%prospectif)</b>	9.6% 8patients	2.4% 2patients	4.8% 4patients	3.6% 3patients	2.4% 2patients	8.4% 7 patients	58.3%
<b>24 mois (11.6% prospectif)</b>	10.8% 9patients	10.8% 9patients	6% 5patients	3.6% 3 patients	3.6% 3patients	8.4% 7 patients	45.2%
<b>36 mois (10.3% prospectif)</b>	12% 10patients	8.4% 7patients	4.8% 4patients	12% 10patients	4.8 4patients	8.4% 7patients	39.3%
<b>48 mois 14%prospectif</b>	6% 5patients	6% 5patients	8.4% 7patients	10.8% 9patients	6% 5patients	4.8% 4patients	44%
<b>60 mois 13.4% prospectif</b>	7.2% 6patients	6% 5patients	6% 5patients	6% 5patients	2.4% 2patients	0%	59.5%
<b>72mois 14%prospectif</b>	6% 5 patients	8.4% 7patients	7.2% 6patients	9.6% 8patients	4.8% 4patients	0%	50%
<b>84 mois 16.4% prospectif</b>	3.6% 3patients	10.8% 9patients	4.8% 4patients	13.2% 11patients	2.4% 2patients	1.2% 1 patient	47.6%

Une évaluation de la réponse moléculaire a été effectuée chez 84 patients à différents périodes de leur traitement.

## Résultats

**Tableau IX:** Comparaison entre la fréquence de l'échec et la réponse traitement.

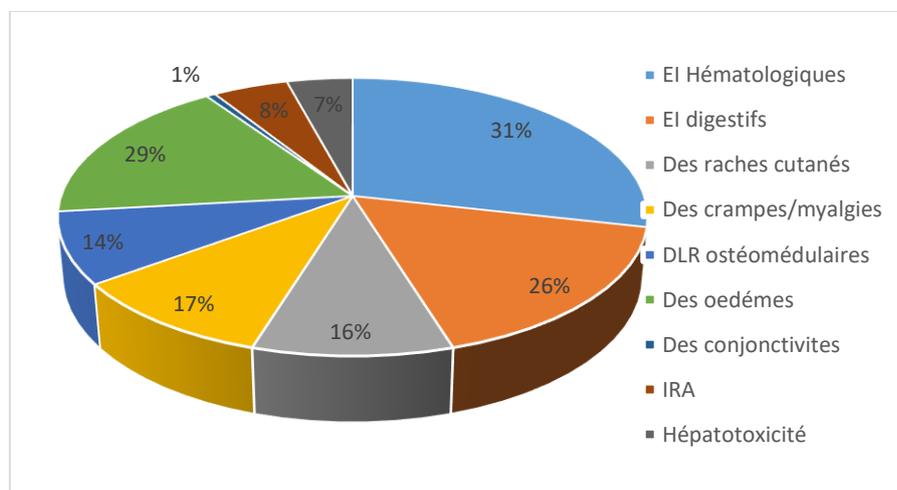
Notre étude	Nbr des patients	Réponse optimale	Echec
6mois	20	35%	55%
12mois	42	38%	29%
18mois	26	61,5%	26%
24mois	36	72%	19%
36mois	42	74%	16%
48mois	35	74%	11%
60mois	23	91%	0%
72mois	30	86%	0%
84mois	30	90%	3%

L'apparence de l'efficacité de traitement par les ITK semble efficace à partir de 18 mois du traitement.

### III.2.5. Tolérance au traitement

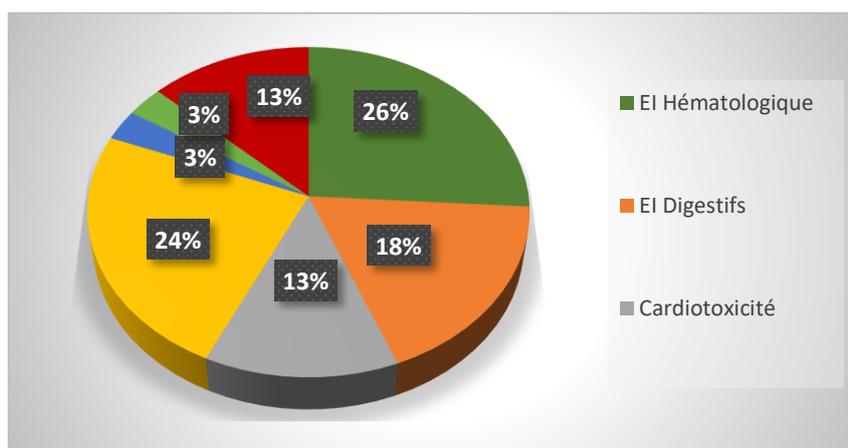
Tous les patients de notre étude ont été mis sous Imatinib comme première ligne thérapeutique.

- Au total 84 (100 %) patients en phase chronique ont été mis sous Imatinib lors de la prise en charge initiale à la dose de 400 mg/j.



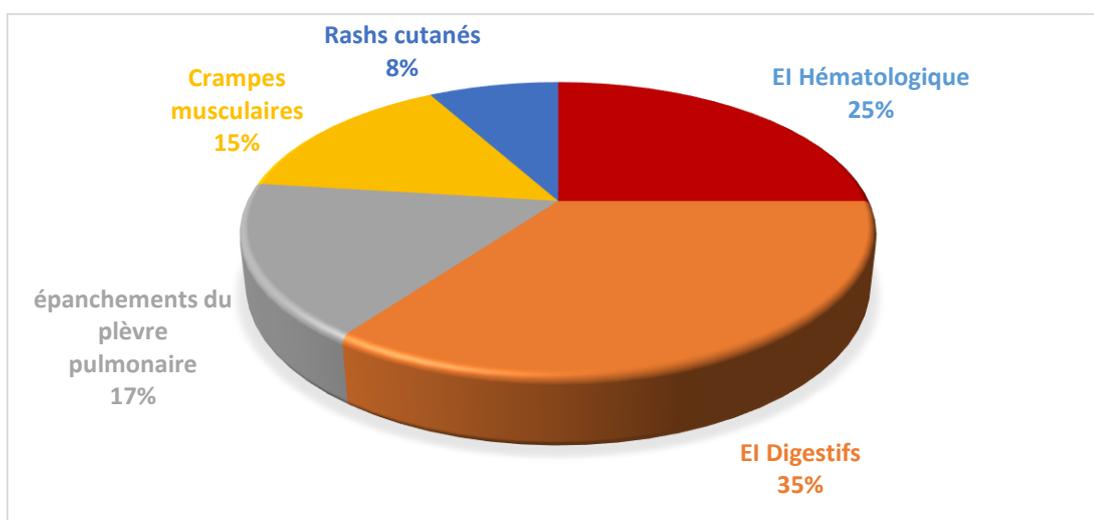
**Figure 40 :** Effets indésirables par l'imatinib enregistrés dans notre série

- ✚ Quarante patients soit 48% présentaient des effets secondaires à l'Imatinib. 31% (26patients) de ces effets indésirables étaient d'ordre hématologique.
- Vingt-deux patients (26 %) ont présenté des effets indésirables digestifs.
- Le reste des effets indésirables était dominé par ces effets indésirables à savoir :
- Trente-huit patients soit 45% ont été mis sous les ITK de 2<sup>ème</sup> génération (nilotinib, dasatinib) après un échec par Imatinib 400 mg et 6 patients soit 16% par l'Imatinib 600 mg .



**Figure 41:** Effets indésirables par nilotinib enregistrés dans notre série

- ✚ Dix patients soit 26% parmi les 38 présentaient des effets secondaires par le nilotinib, 26% (10patients) de ces effets indésirables étaient d'ordre hématologique.
- Cinq patients soit 13% présentaient des cardiotoxicités.
- Sept patients soit 18% présentaient des effets indésirables digestifs.



**Figure 42:** Effets indésirables par Dasatinib enregistrés dans notre série

## Résultats

---

- + Onze patients soit 29% parmi les 38 présentaient des effets secondaires par le dasatinib, 25% (10patients) de ces effets indésirables étaient d'ordre hématologique
  - Six patients soit 17% y'avaient des épanchements de la plèvre pulmonaire
  - Treize patients soit 35% y'avaient des effets digestifs : des nausées / vomissement /diarrhées

# **DISCUSSION**

## Discussion

### ✓ Le genre :

- ✚ Dans notre série, nous trouvons une discrète prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0,68. Ceci est discordant avec la littérature de Manif S , Zarrouki S où La distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre un sexe-ratio de 1,2. (109)

**Tableau X** : La distribution selon le genre dans différentes séries

Série	Pays	Sexe-ratio
Segbena et al. (110)	Togo	2,12
<b>Rohrbacher et al. (111)</b>	Allemagne	1,66
<b>Menif S, Zarrouki S.(109)</b>	Tunisie	1,2

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le fait que les dossiers éliminés à cause de critères d'exclusions comportent plus du caractère masculin.

### • L'âge :

L'âge moyen de notre population d'étude est de 49 ans avec des extrêmes allant de 23 à 83 ans. Plusieurs études retrouvent des résultats controversés.

**Tableau XI** : Les résultats de différentes séries concernant l'âge de diagnostic

Série	Pays	Age moyen
<b>Harieche F et al. (112)</b>	CPMC Alger	44ans
<b>Djouadi K et . (113)</b>	Nekkache Alger	46ans
<b>Maynadie M.(114)</b>	France	63ans
<b>Notre étude</b>	Tlemcen	49ans

Ces résultats montrent que la LMC est une affection fréquente chez les jeunes adultes. Contrairement à la série française où l'âge moyen a été de 63 et la tranche d'âge la plus touchée était de 60 à 80 ans. Cette différence peut être expliquée par la population algérienne jeune.

### ✓ La provenance :

Nos patients étaient majoritairement de la commune de Tlemcen, cela pourrait s'expliquer par le fait que l'examen moléculaire par la PCR automatisée GeneXpert n'est réalisé que dans les zones urbaines en raison du niveau socio-économique bas dans les zones rurales.

Ces résultats ne peuvent refléter la réelle répartition de la LMC dans la région de Tlemcen à cause du manque d'exploitation de tous les dossiers, aussi à cause des dossiers éliminés qui font partie des critères d'exclusion.

### ✓ Résultats cliniques :

#### ✓ Signes cliniques :

Trente-six pourcent des patients sont asymptomatiques, cela pourrait être dû que la LMC est une maladie latente d'expression clinique longue. On note une prédominance du syndrome tumoral soit 40% fait par la splénomégalie qui est quasi-constant et considéré comme un signe d'appel dans la majorité des cas, les autres signes cliniques principaux de la LMC étaient classiquement ceux décrits dans la littérature de **Togo**. (110).

**Tableau XII: Différentes manifestations cliniques du syndrome tumoral selon les séries**

Série	SPM	HPM	ADP
Segbena et al (110)	80%	28%	0
Mukiibi et al. (115)	86%	26%	11%
El Mouhidi (116)	88%	15%	3%
JamalEddine et al. (117)	100%	0	0
Notre série	32%	6%	2%

### ✓ Résultats biologiques :

Nous avons remarqué que tous nos patients avaient une hyperleucocytose avec un taux moyen de 163 G/L. On parle d'un syndrome myéloprolifératif ce qui concorde avec celui N

## Discussion

**Abdennebi, F.Harieche (8)**. Ces résultats rejoignant aussi la série de **Kohobo. (118)** (Tableau)

L'étude comparative de nos résultats aux données de **Niger. (119)** permet de noter que la leucocytose moyenne 296 G/L est également supérieur à celle observé chez nos patients ; Cette différence peut être expliquée que le diagnostic est plus précoce chez nos patients

**Tableau XIII** : Résultat de l'évaluation du taux des GB selon des différentes séries.

Séries	Moyenne	Minimum	Maximum
Abdennebi, F.Harieche (8)	171	34	984
Kohobo (118)	158	60	787
Niger. (119)	296	85	342
Notre série	163	17	989

**Tableau XIV** : Données de l'hémogramme des patients de notre série en comparaison avec les autres séries publiées

Séries	Taux moyen d'Hb (g/dl)	Taux moyen de PLQ (G/L)
Segbena et al (110)	--	491
Mukiibi et al. (115)	8,9	443
Kohobo (118)	11,16	380
El Mouhidi .(116)	8,5	298
JamalEddine et al. (117)	10,4	632,2
Notre série	10,73	369

- Nous avons constaté que 47% ont présenté une anémie légère, 32% y'avaient une anémie d'intensité modérée à très sévère, cela pourrait être dû à la prolifération excessive des cellules leucémiques qui perturbe l'érythropoïèse, nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par JamalEddine **et al. Et Kohobo.**

## Discussion

- Le taux moyen des plaquettes dans notre série rejoignait celui enregistré dans la série de **Kohobo**. (118) (**tableau**)

Le frottis sanguin a montré une élévation considérable du taux des polynucléaires.

Le taux moyen de la myélémie était de 37% En effet, la majorité de nos patients (95%) avaient un taux supérieur à 20% ce qui confirme les données de la littérature que la myélémie doit être supérieur à 20%. (120)

- ✚ Chez nos patients le taux moyen des blastes était inférieure à 5% , nos résultats concordent avec les données de la littérature (121) qui portent à la connaissance que le taux de blastes sanguins dans le cas d'une LMC en phase chronique est inférieur à 10%.

### ✓ **La biologie moléculaire**

La biologie moléculaire à révéler que 32% parmi nos patients ont eu un ratio BCR-ABL entre (50- 100%),24% ont eu un ratio BCR-ABL entre (10 et 50%). Ces chiffres ont apporté un délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement de 7 jours, ce qui a permis un suivi thérapeutique précoce de nos patients. Ce qui ne diffère pas des résultats de la littérature.

**Tableau XV** : Détection du transcrit BCR-ABL dans différentes séries

Séries	Pourcentage des bénéficiant	-BCR-ABL positif
Segbena et al. <b>(110)</b>	100%	100%
Kohobo <b>(118)</b>	7%	100%
El Mouhidi <b>.(116)</b>	3,7%	100%
Notre série	57%	100%

- ✓ Les moyens diagnostiques de la LMC en Algérie restent très insuffisants et se limitent généralement dans 91% des cas à un hémogramme et un frottis sanguin. Cela montre que la recherche du transcrit BCR-ABL par biologie moléculaire et l'examen cytogénétique ne sont pas pratiqué que dans 10% des cas ce qui compromet complètement le suivi thérapeutique des patients. (122)

### ✓ La cytogénétique :

Au moment du diagnostic ; l'étude cytogénétique conventionnelle a été réalisée seulement chez 36% de la totalité des cas recensés de ce fait il a été réalisé avec succès chez 93% des cas réalisée sans l'émergence d'une anomalie cytogénétique additionnelle (ACA)

Ces résultats sont parfaitement en accord avec l'étude de la littérature.(123) Ces résultats peuvent être interprétés par le coût chère de cette technique, donc seulement une minorité des patients peut en bénéficier

En revanche l'étude réalisée en France a révélé qu'un patient avait en dehors de la translocation t(9,22), une anomalie à type d'anneau du chromosome 17 qui est un facteur de mauvais pronostic. (124)

### ✓ Myélogramme

Cet examen n'est pas indispensable au diagnostic mais il joue un rôle primordial dans la quantification des blastes médullaire donc il précise la phase de la LMC. Seulement 46 patients ont bénéficié de cet examen, Ces résultats sont concordés avec la littérature de **JamalEddine et al.** (117)

### ✓ Evaluation pronostique

Dans notre étude, l'évaluation du pronostic reposait essentiellement sur le score ELTS. conformément aux recommandations de l'ELN.(94) qui considèrent ce score comme le meilleur indicateur de survie globale. Ce score été établit chez les patients recevant principalement les ITK. Plusieurs auteurs ont décrit L'impact de score ELTS sur la survie globale en phase chronique.

**Tableau XVI:** Résultat de l'évaluation pronostique par le score ELTS dans différentes séries.

Série	Lieu	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
<b>Zhang et al.(125)</b>	Chine	66%	25%	9%
<b>Pfirmsmann et al.(126)</b>	Europe	61%	27%	12%
<b>Geelen et al.(127)</b>	Suède- pays bas	47%	36%	17%
<b>Sato et al.(128)</b>	Japon	74%	21%	5%
<b>Notre série</b>	Tlemcen	36%	30%	34%

## Discussion

- ✓ Nos résultats rejoignant les autres séries dont le fait que la plupart des patients ont un faible risque. On décrit une meilleure survie en phase chronique.
- ✓ Selon le score de sokal, 40.5% de nos patients sont de risque intermédiaire, alors que les hauts risques selon le registre européen ne représentent que 26%.(129)
- ✓ Le score EUTOS 92.9% sont de bas risque.
- ✓ **Evaluation de réponse au traitement**

Evaluation de la réponse thérapeutique et l'efficacité du traitement est apprécié selon deux niveaux hématologique et moléculaire.

- ✓ **La réponse hématologique**

Quarante patients avaient reçu de l'hydroxy urée avant l'introduction d'imatinib pour un but de réduire l'hyperleucocytose

La rémission hématologique complète (RHC) était obtenue chez patients 94 % après 3 mois du traitement. Nos résultats rejoignent les recommandations de l'ELN 2020. (130)

Selon ELN 2020 la RHC est définit comme étant la normalisation du NFS avec la disparition des symptômes et signes cliniques de la maladie (notamment la splénomégalie) et un taux de blastes inférieur à 5%.

**Tableau XVII :** La réponse hématologique dans différentes séries

Série	Pays	RHC a 3mois
<b>Druker et al (131)</b>	Amérique	98%
<b>Chetcha Chemegni. (132)</b>	Yaounde	95.06%
<b>Notre étude</b>	Tlemcen	94%

- Quatre -vingt -six pourcents des patients ont été obtenue une RHC après a 24 mois du traitement cette diminution de pourcentage peut être expliquer par le problème de rupture des ITK surtout le nilotinib.

## Discussion

### ✓ Le type du transcrit BCR-ABL

Dans notre étude, on a trouvé que la totalité des patients qui ont bénéficié au moment du diagnostic une PCR qualitative type multiplexe présente un transcrit moléculaire type b3a2. Ces résultats convergent avec l'étude internationale menée par Bacarani et al, le transcrit b3a2 était le plus fréquent avec un pourcentage de 54.5%. (133)

**Tableau XVIII :** Fréquences des différents variant du transcrit BCR-ABL retrouvées dans différentes études

Série	Pays	b3a2	b2a2	e19a2	e1a2	B3a2 + b2a2	Autre s
<b>Baccarani et al.(133)</b>	Internationale	54.5%	37.9%	0.31%	0.21%	7.6%	1.17%
<b>Bennour et al .(134)</b>	Tunisie	63.6%	36.36%	-	-	-	-
<b>Nachi et al .(135)</b>	Algérie	60.94%	35.93%	3.12%	-	-	-
<b>Redad .(95)</b>	Maroc	-	-	-	-	20%	-
<b>Notre série</b>	Tlemcen	52% 48NF	-	-	-	-	-

NF non fait.

### ✓ La réponse moléculaire

Les cinétiques de transcrits BCR-ABL sous nilotinib et sous dasatinib objectivent une décroissance plus rapide par rapport aux patients sous imatinib, ce résultat concorde avec les auteurs sur un échelle internationale Baracani et al en. (136); Saglio et al .(137) où des réponses moléculaires plus profondes et plus rapides ont été rapportés chez les patients mis sous ITK de deuxième génération.

## Discussion

**Tableau XIX :** Le taux de RMM rapporté dans différentes séries

Série	Nombre de patients	RMM		
		12 mois	18 mois	24 mois
Castagnetti et al.(138)	559	66%	-	-
Breanford et al.(139)	53	50%	64%	72%
Mahmoud et al.(140)	95	71%	88%	-
Etienne et al .(141)	705	68%	78.5	-
Notre série	84	8.3%	8.3%	9.5%

Nos résultats montrent une divergence avec les autres études ; cela est due aux faites que la majorité des patients n'ont pas bénéficié du test Gène xpert.

On déduit que le traitement par les ITK semble efficace à partir de 18 mois du traitement.

L'apparence de cette efficacité est bien visualisée après 60mois du traitement. Des études établies par Cortes et al. (142) sur 230 patients en phase chronique avaient rapporté une réponse optimale chez 62 % de patients, suite de traitement sous imatinib au bout d'une durée moyenne de 31 mois (3-52 mois).

On constate à partir des résultats trouvés auparavant que notre étude concorde avec les autres études dans un point primordial : efficacité prouvée des inhibiteurs de tyrosine kinase.

### ✓ Effets secondaires

L'indication thérapeutique doit tenir compte des effets secondaires qui sont éventuellement communs aux différents ITK comme les troubles hématologiques et digestif qui sont majoritaire dans notre population d'étude, Certain effet sont spécifiques à chaque ITK

✚ Dans notre série 48% des patients présentaient des effets secondaires à l'Imatinib, Cela rejoignent ceux enregistrés dans la littérature (113) .

- Nous avons cependant noté la survenue d'effets secondaire peu décrits dans la littérature, telle que la conjonctivite chez un patient ou encore l'insuffisance rénale aigu chez 8 patients seulement.

## Discussion

---

- ✚ 45% des patients présentaient des effets indésirables sous ITK2, avec des toxicités propres pour le nilotinib représentée par une hyperglycémie, des perturbations du bilan hépatique, des et des risques vasculaires.
- ✚ La toxicité du dasatinib a été montrée par des épanchements de la plèvre.
- ✚ Nos résultats se rapprochent de ceux de l'étude de Mauricette Michallet et Mohamad Sobh réalisée en France. (143)

### ✓ **Limites de l'étude**

Plusieurs limites ont influencé la crédibilité. Pour celles-ci, nous avons cité :

- La non disponibilité de l'examen cytogénétique dans notre service hématologique du CAC et leur coût très élevé dans le secteur privé, fait que la moitié de nos patients n'ont pas bénéficié
- L'absence de certains renseignements cruciaux dans les dossiers relatifs au suivi des patients
- La perte et la difficulté d'exploitation de certains dossiers vu les mauvaises conditions d'archivage
- La non disponibilité du traitement.
- La non disponibilité des kits et des réactifs du gène xpert.
- La pandémie COVID19.

# **CONCLUSION**

## Conclusion

---

La LMC représente la première affection maligne dont l'anomalie chromosomique soit le chromosome Ph1 a été décrite et constitue de ce fait un modèle onco-hématologique.

La leucémogénèse a été particulièrement bien élucidée et a permis des avancées thérapeutiques ciblées qui ont prouvé leurs succès.

Les thérapies ciblées ont permis d'obtenir des rémissions cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires.

A travers notre étude faite sur 84 patients atteints de la LMC phase chronique, nous avons tiré les conclusions suivantes :

- ✚ La majorité de nos patients ont obtenu une RHC (96%) après 3 mois du traitement.
- ✚ La technique RT-PCR au moment de diagnostic nous a permis d'une part de confirmer le diagnostic de la LMC et d'autre part de déterminer le transcrite majeur b3a2 chez tous les malades.

La technique GeneXpert nous a permis de suivre la cinétique du transcrite BCR-ABL ; en prouvant l'efficacité du traitement par ITK à partir de 18 mois.

Des études ultérieures seraient souhaitables, avec des échantillons des malades plus importants, afin d'avoir des résultats plus prometteurs.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références Bibliographiques

---

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020;95(6):691-709.
2. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* juin 2009;23(6):1054-61.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood [Internet].* 30 juill 2009 [cité 25 janv 2023];114(5):937-51. Disponible sur: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
4. Costoya JA, Piazza F. Editorial: Cellular stress in blood cancer: Pathophysiology and therapeutic opportunities. *Front Oncol [Internet].* 2022 [cité 2 nov 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1026315>
5. Izzo B, Gottardi EM, Errichiello S, Daraio F, Baratè C, Galimberti S. Monitoring Chronic Myeloid Leukemia: How Molecular Tools May Drive Therapeutic Approaches. *Front Oncol [Internet].* 2019 [cité 2 nov 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00833>
6. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(3):292-301.
7. Altintas A, Cil T, Kilinc I, Kaplan MA, Ayyildiz O. Central nervous system blastic crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: a case report. *J Neurooncol.* août 2007;84(1):103-5.
8. Djouadi K, Entasoltane B, Harieche F. Approche épidémiologique de la leucémie méloïde chronique : Etude Algéro-Tunisienne. A propos de 1349 cas sur 05 ans (2010 - 2014). *Revue Algérienne D'hématologie. 1Hôpital Central de l'Armée Mohammed Seghir Nekkache Alger, 2EHU CPMC. Rev Algér D'hématologie.* déc 2017;(13-14):7-13.
9. Leucémie myéloïde chronique (LMC) - Hématologie et oncologie - Édition professionnelle du Manuel MSD.
10. Martineau G, Roy L, Guilhot F. Thérapeutiques ciblées et personnes âgées: l'exemple de la leucémie myéloïde chronique. *Oncologie.* 1 mars 2007;9(3):219-25.
11. Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. *EMC - Hématologie.* sept 2005;2(3):187-205.
12. Thöml H, Diem H, Haferlach T, Johnson-Ansah H, Leparrier M. Atlas de poche d'hématologie: Diagnostic pratique morphologique et clinique. \$ {number}nd édition. Médecine Sciences Publications; 2006. 197 p.
13. Historique de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) - LMC France - Leucemie Myeloide Chronique France.
14. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia.* janv 2008;22(1):3-13.

## Références Bibliographiques

---

15. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 15 déc 2008;112(13):4808-17.
16. Rowley JD. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. *Nature*. juin 1973;243(5405):290-3.
17. Hann IM, Evans DI, Marsden HB, Jones PM, Palmer MK. Bone marrow fibrosis in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *J Clin Pathol*. 1 avr 1978;31(4):313-5.
18. Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. *Nature*. 27 juill 1985;315(6022):758-61.
19. Jb K, Sm W, On W. An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell*. juill 1984;37(3).
20. Historique de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) [Internet]. LMC France - Leucémie Myeloïde Chronique France. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.lmc-france.fr/la-lmc/historique-de-la-lmc/>
21. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 10 juill 2016;34(20):2333-40.
22. TASIGNA (nilotinib). Haute Aut Santé [Internet]. [cité 2 oct 2022]; Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2883466/fr/tasigna-nilotinib](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883466/fr/tasigna-nilotinib)
23. Leucémies: l'Europe renforce les mises en garde du ponatinib. [cité 2 oct 2022]; Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3597205>
24. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. janv 1984;36(1):93-9.
25. Djouadi K, Harièche F, .Nachi M, Abdennebi N, Zerkout S, Michallet M. *Revu Algérienne d'Hématologie*. déc 2017;
26. Ahmed Nacer R, Marie Rose H. Leucémie myéloïde chronique Aspects épidémiologique, diagnostique et thérapeutique en Algérie. *Rev Algér D'Hématologie Sous L'égide Société Algér D'Hématologie Transfus Sang*. sept 2010;(N°3):42.
27. Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP, Moreau P, Leleu X. *Précis d'hématologie et d'oncologie*. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer; 2010.
28. Jakovljevic K, Malisic E, Cavic M, Radulovic S, Jankovic R. Association between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and risk of chronic myeloid leukemia in Serbian population. *Leuk Lymphoma*. juill 2012;53(7):1327-30.
29. Turhan AG. Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2005;92(1):75-82.
30. [Leslibraires.fr](http://Leslibraires.fr). *Hématologie* - Martin R. Howard, Peter J. Hamilton - Masson.

## Références Bibliographiques

---

31. Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM, Witte ON, Baltimore D. The Chronic Myelogenous Leukemia-Specific P210 Protein Is the Product of the bcr/abl Hybrid Gene. *Science*. 11 juill 1986;
32. 250 examens de laboratoire | ScienceDirect. [cité 12 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/book/9782294710339/250-examens-de-laboratoire>
33. Enright, H., & Bond, J. (2008). Chronic Leukemia Is. *Disease-a-Month*, 54(4), 242–255. doi:10.1016/j.disamonth.2007.12.005 -.
34. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Pathol Biol*. 1 juin 2004;52(5):238-40.
35. Dine G, Rehn Y, Brahimi S, Ali Ammar N, Gaillard B, Bocq Y, et al. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 août 2013;28(4):201-6.
36. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature*. 13 juin 1985;315(6020):550-4.
37. Chomel JC, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan AG. Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 avr 2009;24(2):69-85.
38. Ansari M, Krajcinovic M. Pharmacogenomics of acute leukemia. *Pharmacogenomics*. juill 2007;8(7):817-34.
39. Sharma P, Kumar L, Mohanty S, Kochupillai V. Response to Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia patients with variant BCR-ABL fusion transcripts. *Ann Hematol*. mars 2010;89(3):241-7.
40. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 15 juill 1999;341(3):164-72.
41. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 15 nov 2000;96(10):3343-56.
42. Hughes, T. P., Ross, D. M., & Melo, J. V. (2014). *Handbook of Chronic Myeloid Leukemia*. Springer.
43. Robert J. *Signalisation cellulaire et cancer: un manuel pour les étudiants et les oncologues*. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer; 2010. (Collection Oncologie pratique).
44. Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood*. 1 avr 1998;91(7):2415-22.
45. Amarante-Mendes GP, Naekyung Kim C, Liu L, Huang Y, Perkins CL, Green DR, et al. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood*. 1 mars 1998;91(5):1700-5.
46. Jamieson CHM, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med*. 12 août 2004;351(7):657-67.

## Références Bibliographiques

---

47. Circonstances de découverte de la LMC [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/blog/campus-hematologie-leucemie-myeloide-chronique-decouverte/>
48. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 8 août 2013;122(6):872-84.
49. Sébahoun G, Collectif. Hématologie clinique et Biologique. 2e édition. Arnette Blackwell; 2004. 578 p.
50. M. Lessard, L. Mauvieux, R. Herbrecht. La leucémie myéloïde chronique. Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine - 2005/2006 - DCEM3 - Module 17 - Maladies du Sang et Transfusion. -.
51. Masson E. Un piège diagnostique à éviter : à propos d'un cas d'hyperplaquettose de découverte fortuite. *EM-Consulte*.
52. Annette Steiger. Résultats d'hématologie dans la leucémie myéloïde chronique Clinique d'Hématologie Hôpital Universitaire Zürich. *Point Vue Hématologie*. mars 2011;02.
53. Annette Steiger, Roman Fried. Résultats d'hématologie dans la leucémie myéloïde chronique. *Point de vue hématologie*. MQZH 2011-03.
54. Masson E. Difficultés de détection et d'interprétation de cellules anormales circulantes [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/187387/difficultes-de-detection-et-dinterpretation-de-cel>
55. La Faculté de Médecine de Angers, France <http://hematocell.univangers.fr/>.
56. Pignon JM. Translocation bcr-abl : méthodes diagnostiques et intérêt clinique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 23 janv 1998;56(1):57-63.
57. Huntly BJP, Bench A, Green AR. Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 15 août 2003;102(4):1160-8.
58. Chromosome philadelphie caryotype mâle ou femelle. 3d illustration montrant défectueux 9 et 22 chromosomes avec défaut translocation qui provoque la cause de la leucémie myéloïde chronique [Internet]. 123RF. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: [https://fr.123rf.com/photo\\_63447507\\_chromosome-philadelphie-caryotype-male-ou-femelle-3d-illustration-montrant-defectueux-9-et-22-chromo.html](https://fr.123rf.com/photo_63447507_chromosome-philadelphie-caryotype-male-ou-femelle-3d-illustration-montrant-defectueux-9-et-22-chromo.html)
59. Bories D, Devergie A, Gardembas-Pain M, Kuentz M, Legros L, Mahon FX, et al. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*. 1 nov 2003;9(6):497-512.
60. Cytogénétique onco-hématologique et moléculaire | Unité Mixte de Formation Continue en Santé [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://umfcs.univ-amu.fr/notre-catalogue/par-type-de-formation/formations-diplomantes/cytogenetique-onco-hematologique-et-0>

## Références Bibliographiques

---

61. Alikian M, Whale AS, Akiki S, Piechocki K, Torrado C, Myint T, et al. RT-qPCR and RT-Digital PCR: A Comparison of Different Platforms for the Evaluation of Residual Disease in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Chem.* févr 2017;63(2):525-31.
62. Chomel JC. Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. *Rev Francoph Lab.* 1 mai 2017;2017(492):33-40.
63. Branford S, Hughes TP, Rudzki Z. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. *Br J Haematol.* déc 1999;107(3):587-99.
64. Daniel A A, Attilio O. The 2016 revision to the World Health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Updat Who Classif Hematol Malig.* 2016;(3-8).
65. Tome 2, Hématologie clinique , la leucémie myéloïde chronique R. LACROIX,F. SABATIER,F. DIGNAT-GEORGE et J. SMPOL. Laboratoire d'immunologie et d'hématologie . UFR de pharmacie, Aix-Marseille Université .
66. Talon L, de Renzis B, Fiore M, Sanhes L, Sapin AF, Berger M, et al. Hémorragie intracérébrale fatale chez un patient atteint d'une leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* août 2020;41(8):552-8.
67. Rohmer J, Bladé JS, Cony Makhoul P, Cottin V, Ebbo M, Fain O, et al. Caractéristiques cliniques, évolution à long terme et facteurs prédictifs de rechute après arrêt de l'Imatinib au cours de leucémie chronique à éosinophiles associée au réarrangement FIP1L1-PDGFRA: étude rétrospective à propos de 151 patients. *Rev Médecine Interne.* déc 2020;41:A70-1.
68. Kosmider O. Leucémies myéloïdes chroniques atypiques. 2015;4.
69. Gratwohl A, Favre G. La leucémie myéloïde chronique. *Rev Médicale Suisse.* 2004;5.
70. Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. *EMC - Hématologie.* sept 2005;2(3):187-205.
71. zourair amal. Syndromes myéloprolifératifs A propos de 53 cas et revue de la littérature [thèse]. CADI AYYAD; 2013.
72. Roche-Lestienne C, Boudry-Labis E, Mozziconacci MJ. Cytogenetics in the management of "chronic myeloid leukemia": an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris).* sept 2016;74(5):511-5.
73. Guerraoui MH. Leucémie myéloïde chronique: aspects évolutifs et thérapeutiques [PhD Thesis]. Thèse en médecine. Faculté de MED V de Rabat 1997;
74. Benabdallah K, Meghni C. Etude de la quantification du transcrit moléculaire BCR/Abl au diagnostic et dans le suivi des patients atteints de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) et traités par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). 21 juin 2018;

## Références Bibliographiques

---

75. Zhang XS, Gale RP, Huang XJ, Jiang Q. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? *Leukemia*. févr 2022;36(2):482-91.
76. Cayuela JM, Huguet F. Le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2012. *Oncologie*. 1 oct 2012;14(10):561-8.
77. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-9.
78. Calculation Formulas of Each Scoring System: The Sokal, Hasford, EUTOS... [Internet]. ResearchGate. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Calculation-Formulas-of-Each-Scoring-System-The-Sokal-Hasford-EUTOS-and-ELTS-Scores\\_tbl1\\_339367993](https://www.researchgate.net/figure/Calculation-Formulas-of-Each-Scoring-System-The-Sokal-Hasford-EUTOS-and-ELTS-Scores_tbl1_339367993)
79. Score EUTOS [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/eutos\\_score/](https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/eutos_score/)
80. ELTS-Score [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts\\_score/](https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/)
81. Gonon-Demoulian R, Goldman JM, Nicolini FE. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2014;101(1):56-67.
82. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb H, Pralle H, Hossfeld D, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group [see comments]. *Blood*. 15 déc 1994;84(12):4064-77.
83. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1 août 1995;86(3):906-16.
84. L'houssni A, Seddik R, Tazi B, Doghmi K, Mikdame M, Benkirane S, et al. La leucémie myéloïde chronique et les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Maroc Méd*. 2011;9.
85. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. 2008;22:12.
86. Treuil P. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. *Actual Pharm*. avr 2008;47(473):25-30.
87. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709.
88. Tulliez M. Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique : L'imatinib (glivec®) implications pour l'approche diagnostique et le suivi biologique de la maladie. *Rev Fr Lab*. déc 2003;2003(358):45-50.

## Références Bibliographiques

---

89. Mahon FX, Deininger MWN, Schultheis B, Chabrol J, Reiffers J, Goldman JM, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood*. 1 août 2000;96(3):1070-9.
90. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, Arthur C, Taylor K, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood*. 1 mai 2002;99(9):3472-5.
91. Mahon FX, Belloc F, Lagarde V, Chollet C, Moreau-Gaudry F, Reiffers J, et al. MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood*. 15 mars 2003;101(6):2368-73.
92. Demarquet M, Labussière-Wallet H, Nicolas-Virelizier E, Nicolini FE. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. *Bull Cancer (Paris)*. août 2011;98(8):859-66.
93. Joha SM. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique [PhD Thesis]. Université du Droit et de la Santé-Lille II; 2009.
94. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. avr 2020;34(4):966-84.
95. RADAD S. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique : expérience du laboratoire d'hématologie. faculté de médecine et de pharmacie Merrakeche; 2022.
96. Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, Gottardi E, Berchiolla P, Di Gioacchino B, et al. Early BCR-ABL1 Reduction Is Predictive of Better Event-free Survival in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Treated With Any Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 août 2016;16:S96-100.
97. Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, Mann K. Bone Loss in Long-Term Survivors after Transplantation of Hematopoietic Stem Cells: A Prospective Study. *Osteoporos Int*. 1 mai 2000;11(4):344-53.
98. Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés. *Pathol Biol*. août 2012;60(4):239-45.
99. Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. juill 2006;81(7):973-88.
100. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041.
101. Hayette S, Roche-Lestienne C. Évaluation de la réponse: critères cliniques, critères biologiques. *Oncologie*. oct 2012;14(10-11):569-73.

## Références Bibliographiques

---

102. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood J Am Soc Hematol.* 2010;116(19):3758-65.
103. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* avr 2020;34(4):966-84.
104. Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations.
105. Advia 560 – HealthSolutions [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <http://healthsolutions.com.ph/shop/advia-560/>
106. CARYOTYPE HUMAIN, Techniques du caryotypage - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://.universaliswww.fr/encyclopedie/caryotype-humain/2-techniques-du-caryotypage/>
107. Mugneret F, Charrin C. Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës. *Rev Fr Lab.* 1 juin 2002;2002(344):31-40.
108. Xpert BCR-ABL Ultra Assay-FRENCH PI 302-0738-FR Rev. C\_1.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert%20BCR-ABL%20Ultra%20Assay-FRENCH%20PI%20302-0738-FR%20Rev.%20C\\_1.pdf](https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert%20BCR-ABL%20Ultra%20Assay-FRENCH%20PI%20302-0738-FR%20Rev.%20C_1.pdf)
109. Menif S, Zarrouki S, Jeddi R, Alaya NB, Ali ZB, Abid HB, et al. Quantitative detection of bcr-abl transcripts in chronic myeloid leukemia. *Pathol Biol.* juill 2009;57(5):388-91.
110. Ségbéna A, Kueviakoe MD, Agbetiafa K, Padaro E, Layibo Y, Dorkenoo A, et al. [Chronic myeloid leukemia and imatinib: Experience at the Lome Campus teaching hospital (Togo)]. *Med Sante Trop.* 22 nov 2012;22.
111. Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A, Metzgeroth G, Adam K, Lahaye T, et al. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia.* mars 2009;23(3):602-4.
112. Abdennebi N, Harieche F, Boukhemia F. Résultats à 12 ans du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 1ère phase chronique par l'Imatinib 400 mg (Imatib\*) . Service Hématologie-Greffe de Moelle Osseuse, CPMC Alger. *Rev Algér Hématologie.* déc 2017;(13 & 14):37-43.
113. Djouadi1 K, Bouchakour2 A, Taoussi2 S. Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour LMC en Algérie Etude nationale, exhaustive et restrospective sur 07 ans (2007 à 2013) A propos de 1007 cas . 1Hopital Mohamed Seghir Nekkache. Alger, 2CAC Blida, 3CHU Constantine. *Révue Algér Hématologie.* déc 2017;(13 & 14):29-36.
114. Mukiihi JM, Nyirenda CM, Paul B, Aduwuyi JO, Mzula EIB, Malata HN. Chronic myeloid leukaemia in central Africans. *East Afr Med J.* 2003;80(9):470-5.

## Références Bibliographiques

---

115. Mukiibi JM, Nyirenda CM, Paul B, Adewuyi JO, Mzula ELB, Malata HN. Chronic myeloid leukaemia in central Africans. *East Afr Med J.* sept 2003;80(9):470-5.
116. El Mouhidi G. Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique, thèse de médecine N°186, FES 2015.
117. JAMAL EDDINE A. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, un modèle réussi de thérapie ciblée . Thèse N° 107. [Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech]: CADI AYAD; 2018.
118. Kohobo C. Leucémie myéloïde chronique: expérience du service d'hématologie Clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Thèse de médecine N°346, Rabat 2016.
119. Bade MA, Andia A, Djibrilla A, Beydou SS, Brah S, Daou M, et al. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase dans le Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique : Expérience du Niger. *Health Sci Dis.* 17 août 2015;16(3).
120. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2012;23 Suppl 7:vii72-77.
121. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol.* nov 2012;87(11):1037-45.
122. Djouadi K, Lahlou. Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans . A propose 1927 cas (1994-2009) -Revue Algérienne d'Hématologie N° 3 Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de transfusion Sanguine. sept 2010;(3):6-10.
123. Roche-Lestienne C, Boudry-Labis E, Mozziconacci MJ. Cytogenetics in the management of "chronic myeloid leukemia": an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris).* sept 2016;74(5):511-5.
124. Bade MA, Andia A, Djibrilla A, Beydou SS, Brah S, Daou M, et al. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase dans le Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique : Expérience du Niger. *Health Sci Dis.* 17 août 2015;16(3).
125. Zhang XS, Gale RP, Huang XJ, Jiang Q. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? *Leukemia.* 2022;36(2):482-91.
126. Pfirrmann M, Baccarani M, Saußebe S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016;30(1):48-56.
127. Geelen IG, Sandin F, Thielen N, Janssen JJ, Hoogendoorn M, Visser O, et al. Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of "real world" CML patients. *Leukemia.* 2018;32(10):2299-303.
128. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T, et al. The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses

## Références Bibliographiques

---

among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-based cohort. *Cancer Med.* 2020;9(23):8931-9.

129. Moloney W. Radiogenic leukemia revisited. *Blood.* 1 oct 1987;70(4):905-8.

130. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* avr 2020;34(4):966-84.

131. Mendizabal AM, Garcia-Gonzalez P, Levine PH. Regional variations in age at diagnosis and overall survival among patients with chronic myeloid leukemia from low and middle income countries. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(3):247-54.

132. *Survie des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Traitement par Imatinib à Yaounde.*

133. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, Soverini S, Albeer A, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia.* 2019;33(5):1173-83.

134. Bennour A, Ouahchi I, Achour B, Zaier M, Youssef YB, Khelif A, et al. Analysis of the clinico-hematological relevance of the breakpoint location within M-BCR in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol.* 2013;30:1-6.

135. Nachi M, Guella D, Dali-Ali A, Abed A, Moussaoui R, Boukhatmi Y, et al. APPORT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE BIOCHIMIE DE L'EHU D'ORAN-ALGÉRIE. 31 déc 2018;3-21.

136. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333.

137. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-9.

138. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia.* 2015;29(9):1823-31.

139. Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia.* 2003;17(12):2401-9.

140. Mahmoud HK, El Nahas Y, Moaty MA, Fattah RA, El Emary M, El Metnawy W. Kinetics of BCR-ABL transcripts in Imatinib Mesylate treated Chronic Phase CML (CPCML), A predictor of response and progression free survival. *Int J Biomed Sci IJBS.* 2009;5(3):223.

## Références Bibliographiques

---

141. Etienne G, Huguet F, Guerci-Bresler A, Nicolini FE, Maloisel F, Coiteux V, et al. Impact of ELN recommendations in the management of first-line treated chronic myeloid leukaemia patients: a French cross-sectional study. *Br J Haematol.* 2016;174(1):71-80.
142. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2005;11(9):3425-32.
143. Mauricette M, Sabah M. La Leucémie Myéloïde Chronique en 2017 Modèle de la thérapie ciblée en Onco-Hématologie par les inhibiteurs de tyrosine kinase Centre Anti-Cancéreux Léon Bérard, Lyon – France. *Révue Algér Hématologie.* déc 2017;(13-14).

# **ANNEXES**

Annexe I : La fiche de renseignements

✓ **REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER : BENBELLA MOHAMMED AHMED-**  
**SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE-**  
**-TLEMSEN-**

➤ **Renseignements clinique et biologique au cours des leucémies myéloïde chronique**

**Donnés épidémiologiques**

• **Identité du patient**

- Nom :.....
- Prénom :.....
- Age : .....
- Sexe :.....
- Profession :.....
- Origine de :.....
- Service de recrutement :.....
- Situation familiale :.....
- Téléphone :

**Antécédents**

Date de diagnostic :.....

1-Personnel :

○ **Médicaux**

○ **Chirurgicaux**

2-Familiaux :

○ **Médicaux**

○ **Chirurgicaux**

3-habitude de vie : Tabac, Alcool

4-Allergies/Toxiques :

5-Exposition :

**Donnés cliniques**

➤ **Circonstances de découverte**

- Fortuite : ○ Asthénie
- SPM
- AEG ○ Douleurs osseuses
- Douleurs de l'hypochondre gauche ○ Amaigrissement
- Sueur
- Vertige

➤ **Examen clinique :**

- ❖ TA : T° :
- ❖ Syndrome anémique :
- ❖ Syndrome infectieux :
- ❖ Syndrome tumoral :

✓ SPM :

**Stade** :  1  2  3  
 4  5

✓ ADP : sous mandibulaire  cervicale  occipitale   
Auriculaire  supraclaviculaire  Axillaire   
Epitrochlèenne  Inguinale

✓ HPM :

✓ Autre signe :

➤ **Complication :**

- Vasculaire :
  - Hémorragique :
  - Thrombotique :
- Leucostase : céphalées : dyspnée : trouble visuelle :
- Métabolique : Acide urique : Glycémie :
- Infectieuse :



+ Echo Cœur : FEV :

+ Hémostase :

▪ TP :

▪ TCA :

▪ FG :

➤ **Scores pronostiques :**

+ Score SOKAL :

+ Score HASFORD :

+ Score EUTOS :

+ Score ELTS :

⊗ ***Evolution :***

- Phase chronique
- Phase d'accélération
- Phase de transformation aiguë

+ **Traitement :**

**Hydréa**                      **dose :**

**Imatinib**                    **dose :**

**ITK de 2ème génération :**                      **dose :**

**ITK DE 3ème génération :**                      **dose :**

**Délai entre le diagnostic et le début du traitement :**

**Surveillance du TRT :**

	Suivi thérapeutique														
	3 mois			6 mois			12 mois			18 mois			24 mois		
Réponse Hématologique	GB	HB	Plq	GB	HB	Plq	GB	HB	Plq	GB	HB	Plq	GB	HB	Plq
Réponse moléculaire (RM)	Biomol		RM	Biomol		RM	Biomol		RM	Biomol		RM	Biomol		RM

**❖ Evaluation moléculaire (RM) :**

✓ 6 mois :

- OUI : BCR /Abel :  <0,1%       >=1%
- NON : Augmentation des doses d’Imatinib

\_Switch avec un ITK de 2ème génération :

12 mois : Oui	Non	SI Oui	BCR/Abel<0,1%	<input type="text"/>	>=1%	<input type="text"/>
18 mois : OUI	Non	Si Oui	BCR/Abel<0,1%	<input type="text"/>	>= 1%	<input type="text"/>
24 mois : Oui	Non	Si Oui	BCR/Abel<0.1%	<input type="text"/>	>=1%	<input type="text"/>

**❖ Evaluation cytogénétique (RCY):**

Faite

Non Faite

**Tolérance au TRT :**

Complication :

- Sur le plan clinique :
- Sur le plan biologique :
  - Taux d’HB
  - Taux des plaquettes
  - Taux de GB

## Annexes

---

○ Bilan hépatique : TGO : TGP :

Bilirubine : PAL :

○ Bilan rénale : Créatinine : urée :

○ Glycémie :

+ Avec les ITK de 2ème génération :

TRT : Si Acutisation :

Décès : non  , oui  (date) :

+ Avec les ITK de 3ème génération :

TRT : Si Acutisation :

Décès : non  , oui  (date)

**Annexe II : Critères de réponse au traitement et modalités de surveillance .(94)**

<b>Réponse hématologique complète</b>	<b>Réponse cytogénétique (RCy)</b>	<b>Réponse moléculaire</b>
<b>Plaquette &lt;450Giga/l</b> <b>Leucocyte &lt;10Giga/l</b> <b>Pas de Myélémies</b> <b>Basophile &lt;5%</b> <b>Pas de splénomégalie</b>	<b>Complète (RCyC) Ph+ 0%</b> <b>Partielle (RCyP) Ph+ 1-35%</b> <b>Mineur (RCym)Ph+36-65 %</b> <b>Minime Ph+ 66-95%</b> <b>Aucune Ph+ &gt;95%</b> <b>Majeur =complète + partielle (RCyM)</b>	<b>Ratio BCR-ABL /gène de contrôle</b> <b>Réponse majeur &lt;0.1%</b> <b>Rémission moléculaire profonde</b> <b>*RM4 &lt; 0.01%</b> <b>*RM4.5 &lt; 0.0032%</b> <b>*RM5 &lt; 0.001</b> <b>*indélectable : aucun gène BCR-ABL détectable</b>
<b>Suivi :</b> <b>*tous les 15 jours jusqu'à obtention de RHC.</b> <b>*Puis tous les 3 mois</b>	<b>Suivi :</b> <b>*Tous les 6mois jusqu'à obtention de RCyC.</b> <b>*ensuit tous les 12mois.</b>	<b>Suivi :</b> <b>*tous les 3 mois</b>

**Annexe III : Dilution pour le test GeneXpert selon le protocole du service d'hématologie de Marrakech.(95)**

Numération des leucocytes	Quantité du sang requise pour le test
<16G/L	04ml
16 à 70G/L	50µl
70 à 200G/L	20µl
200 à 400G/L	10µl
>400G/L	2µl

## Résumé

La leucémie myéloïde chronique chez l'adulte est une affection maligne définie par une expansion clonale myéloïde. L'objectif principal de notre travail est d'étudier le profil biologique et la réponse thérapeutique des patients atteints de LMC en phase chronique traités par ITK. Il s'agit d'une étude rétrospective prospective portée sur 84 patients adultes diagnostiqués et suivis dans le service d'hématologie du CAC de la wilaya de Tlemcen.

Le gène Xpert PCR a permis d'autoriser le suivi moléculaire quantitatif du taux de transcrit BCR/ABL qui a été effectué pendant une période de 84 mois après le début du traitement,

La majorité de notre population (32%) a présenté un ratio BCR/ABL de 50 à 100% au diagnostic. Selon la classification ELTS (36%) présente une prédominance du faible risque.

Le suivi moléculaire a montré que les patients traités par ITK2 ont eu une réponse moléculaire plus rapide et profonde à partir de 18 mois par rapport aux patients traités par ITK1

En conclusion, l'avènement de la thérapie ciblée sous ITK nécessite une optimisation, ajustement du traitement dès le diagnostic afin d'obtenir une RM profonde qui nous avons permis d'envisager d'arrêter le traitement

**Mots clés :** LMC, suivi moléculaire, ITK, transcrit BCR/ABL

## Abstract

Chronic myeloid leukemia in adults is a malignancy defined by myeloid clonal expansion. The main objective of our work is to study the biological profile and therapeutic response of patients with chronic phase CML treated with TKIs. This is a retrospective prospective study of 84 adult patients diagnosed and followed in the hematology department of the CAC of the wilaya of Tlemcen.

The Xpert PCR gene was used to allow quantitative molecular monitoring of the BCR/ABL transcript level, which was carried out for a period of 84 months after the start of treatment. The majority of our population (32%) had a BCR/ABL ratio of 50 to 100% at diagnosis. According to the ELTS classification (36%) were predominantly low- risk.

Molecular follow-up showed that ITK2-treated patients had a faster and deeper molecular response from 18 months onwards compared to ITK1-treated patients.

In conclusion, the advent of targeted therapy under TKIs requires optimization, adjustment of treatment from diagnosis to achieve profound MR which allowed us to consider stopping treatment

**Key words:** CML, molecular monitoring, TKI, BCR/ABL transcript

## الملخص

ابيضاض الدم النخاعي المزمن عند البالغين هو ورم خبيث يحدده التوسع النسيجي النخاعي. الهدف الرئيسي من عملنا هو دراسة الملف البيولوجي والاستجابة العلاجية للمرضى الذين يعانون من المرحلة المزمنة من سرطان الدم النخاعي المزمن الذين يعالجون بـ TKI. هذه دراسة استرجاعية أجريت على 84 مريضًا بالغًا تم تشخيصهم ومتابعتهم في قسم أمراض الدم في CAC بولاية تلمسان. أتاح جين Xpert PCR السماح بالمراقبة الجزيئية الكمية لمستوى نسخة BCR / ABL والتي تم إجراؤها لمدة 84 شهرًا بعد بدء العلاج.

قدم غالبية السكان (32 ٪) نسبة BCR / ABL من 50 إلى 100 ٪ عند التشخيص. وفقًا لتصنيف ELTS 36 ٪ يمثل غلبة للمخاطر المنخفضة

أظهرت المتابعة الجزيئية ان مرضى الدين عولجوا بـ ITK2 لديهم استجابة جزئية أسرع وأعمق من 18 شهر فصاعدا مقارنة بالمرضى المعالجين بـ ITK1

في الختام، يتطلب ظهور العلاج الموجه تحت ITK تحسين وتعديل العلاج من التشخيص من أجل الحصول على MR عميق مما سمح لنا بالتفكير في إيقاف العلاج.

**الكلمات المفتاحية:** CML، التتبع الجزيئي، ITK، نسخة BCR / ABL