

جامعة أبو بكر بلقايد

ⴰⵔⵓⵎⵓⵏⵉⵏ ⴰⵔⵉⵔⵓⵏ ⴰⵎⵉⵔⵉⵏ ⴰⵏⵉⵙⵓⵏⵉⵏ

Abou Bekr Belkaid University Tlemcen

كلية الطب

الدكتور بن زرجب بن عودة

Faculty of Medicine

Dr Benzerdjeb Benaouda



DEPARTEMENT DE MEDECINE

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

Thème :

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

« Efficacité et toxicité de l'imatinib dans la prise en charge de la LMC ».

Présenté par :

Dr. LAGHA Basma Hanae Dr. DOUIDI KARA Ikram

Encadrant : Dr. FLITTI Mounira

Co-encadrant: Dr. BOUKLI HACENE Yamina

Année universitaire : 2023 - 2024

REMERCIEMENTS

Nous remercions le bon Dieu tout puissant qui nous a donné la force et la volonté de réaliser ce projet et nous lui rendons grâce...

Nous tenons à remercier tout d'abord notre encadrant Dr. FLITTI et notre co-encadrant Dr. BOUKLI HACENE d'avoir rempli parfaitement leurs rôles et pour les orientations précieuses dont elles nous ont fait part avec patience et grande sagesse.

Nous aimerions également remercier toute l'équipe du service d'hématologie qui nous a aidés à la réalisation de notre étude.

Nous exprimons également notre gratitude à tous les enseignants du département de médecine.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents qui m'ont soutenu le long de mon parcours, pour leur confiance, leur aide morale, leur amour, leurs encouragements. Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices qu'ils ont consenti à mon égard. J'espère que je sois à la hauteur de vos sacrifices et que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Mon mari qui m'a beaucoup aidé et encouragé, et a été le meilleur soutien moral pour moi, merci de m'avoir supporté durant toute cette période.

Mon fils, aucune dédicace ne peut valoir pour exprimer toute ma tendresse et mon affection vis-à-vis de lui car le fait de savoir qu'il est là m'a donné davantage le courage et la volonté de mener à bien mes travaux.

Mon frère et ma sœur que j'aime profondément, merci d'être là à chaque fois quand j'ai besoin de vous, je vous souhaite un avenir radieux inchaallah.

Ceux dont les yeux éveillent la fierté de notre réussite, et dont les prières sont le secret de ma réussite A mon grand-père et ma grand-mère que Dieu les bénisse ainsi que toutes personnes que je n'ai pas citées et qui m'ont aidé de près ou de loin, je les en remercie.

Dr. DOUIDI KARA Ikram

Dédicaces

Je tiens à dédier cette réussite :

*A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, pour tous ses sacrifices, son amour, sa tendresse et ses prières tout au long de mes études, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui
Particulièrement à mon cher Papa, à l'effort qu'il a suscité au moins, de par sa rigueur. A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, mon adorable mère.*

A ma précieuse sœur Amel Safae qui m'as toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études, ma source de bonheur, d'espoir et de motivation. Ainsi que mon frère Baha-Eddine pour son appui, son amour et ses encouragements.

À tous mes amis, tout particulièrement Manel et Hayat pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux qui m'ont donné la force de continuer pour devenir future médecin, qu'Allah me fasse profiter de ce diplôme et ses serviteurs.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible. Merci d'être toujours là pour moi.

Dr. LAGHA Basma Hanae

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	I
LISTE DES FIGURES	IV
LISTE DES TABLEAUX	VI
INTRODUCTION	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	3
I. DEFINITION	4
II. HISTORIQUE	4
III. EPIDEMIOLOGIE	7
IV. PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE	8
1- Le gène ABL normal	11
2- Le gène BCR	11
3- BCR-ABL	12
4- Les variants BCR-ABL1	13
5- Voies de signalisation et conséquences cellulaires	14
V. DIAGNOSTIC	16
1. Diagnostic Clinique	16
2. Diagnostic biologique	17
2.1. L'hémogramme	17
2.2. Myélogramme	17
2.3. La ponction biopsie osseuse :	18

3. Diagnostic génétique et moléculaire	19
3.1.Caryotype	19
3.2.Technique FISH	20
3.3.Biologie moléculaire :.....	21
4. Autres moyens de diagnostic	22
VI. FORMES CLINIQUES.....	22
A. Selon l'évolution	22
a) La phase chronique	22
b) La phase accélérée	24
c) La phase blastique	24
B. Selon le terrain	25
a. Chez l'enfant	25
b. Chez la femme enceinte	26
c. Chez le sujet âgé	26
C. Selon le pronostic	26
<input type="checkbox"/> Systèmes de cotation pronostique pour la LMC	27
D. Autres formes de LMC	31
a. LES FORMES CYTOGÉNÉTIQUES	31
b. EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA RATE	32
c. AVEC HYPERLAQUETTOSE	32
d. AVEC FIBROSE MÉDULLAIRE	32
e. AVEC POLYGLOBULIE	32

f. FORME CUTANEE	32
g. FORME NEUROSENSORIELLE	32
h. FORME PLEUROPULMONAIRE	32
VII. EVOLUTION	33
□ La phase chronique	34
□ La phase d'accélération	34
□ La phase aiguë	35
VIII. COMPLICATIONS	35
1. Vasculaires	35
2. Métaboliques	36
3. Hématologiques	36
4. Iatrogènes	37
IX. TRAITEMENT	37
1) LMC en phase chronique	37
2) LMC en phase accélérée et blastique	49
3) Autres options de traitement	50
(a) Allogreffe de moelle osseuse	51
(b) INTERFERON ALPHA	52
(c) Chimiothérapie cytotoxique	53
(d) Radiothérapie	54
(e) Soins de support	54
4) REPONSE AU TRAITEMENT	55

5) Traitements particuliers.....	57
(a) LMC et grossesse	57
(b) LMC de l'enfant :	60
6) Arrêt du traitement par les ITKs.....	62
<i>PARTIE PRATIQUE</i>	65
PATIENTS ET METHODOLOGIE	66
RESULTATS.....	69
DISCUSSION.....	77
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	80
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	83

Liste des abréviations

ABL:	Décrit par Abelson
ACA:	Anomalies cytogénétiques additionnelles
ADN:	Acide désoxyribonucléique
ADN c:	ADN complémentaire
ARN:	Acide ribonucléique
ARNm:	ARN messenger
ATP:	Adénosine triphosphate
B:	Lymphocyte B
BCR:	Break point cluster region
BCR-ABL:	Gène de fusion
CCyR:	Réponse cytogénétique complète
CHR :	Réponse hématologique complète
CMR:	Réponse moléculaire dite complète
CSL:	Cellules souches leucémiques
EUTOS: myeloid leukemia	European Treatment and Outcome Study for chronic
FISH:	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
IFN-α:	Interféron α
IM:	Imatinib

ITK:	Inhibiteur de la tyrosine kinase
JAK2:	Janus kinase 2
KD:	Kilo Dalton
KB:	Kilo base
LA:	Leucémie aigue
LMC:	Leucémie myéloïde chronique
MDR:	Multidrug-resistance
M-bcr:	Major breakpoint cluster region
m -bcr:	Minor breakpoint cluster
NK:	Natural killer
PCR:	Polymerase Chain Reaction
Ph:	Chromosome Philadelphie
RTqPCR :	Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction

RCC :	Rémission complète	cytogénétique
RM :	Réponse moléculaire	
RMC:	Réponse moléculaire complète	
RMM:	Réponse moléculaire majeure	
RMP:	Réponse moléculaire profonde	
T:	Lymphocyte T	
TK:	Tyrosine kinase	

Liste des figures

FIGURE 1 : ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS DE LA LMC	6
FIGURE 2 : SCHEMA DE LA PRODUCTION DES CELLULES SANGUINES	9
FIGURE 3 : CARYOTPE BANDES G. NANCY WANG, PH. D., UNIVERSITY OF ROCHESTER MEDICAL CENTER, ROCHESTER, NY.....	10
FIGURE 4 : ILLUSTRATION DE LA TRANSLOCATION CHROMOSOMIQUE DONNANT NAISSANCE AU CHROMOSOME DE PHILADELPHIE.....	10
FIGURE 5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROTEINE ABL1.....	11
FIGURE 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROTEINE BCR.....	12
FIGURE 7 : STRUCTURE DU GENE DE FUSION BCR-ABL ET DES DIFFERENTES ISOFORMES DE LA PROTEINE CHIMERIQUE BCR-ABL	14
FIGURE 8 : MODELE DE DEVELOPPEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE	14
FIGURE 9 : VOIES DE LA SIGNALISATION CELLULAIRE.....	15
FIGURE 10 : MYELOGRAMME MONTRANT UNE HYPERPLASIE GRANULEUSE.....	18
FIGURE 11 : CARYOTYPE D'UN PATIENT PRESENTANT UN CHROMOSOME PH+	20
FIGURE 12 : GENE DE FUSION BCR-ABL1 DETECTE PAR FISH.....	21
FIGURE 13 : FISH D'UNE LMC.....	23
FIGURE 14 : EVOLUTION D'UNE LMC.....	35
FIGURE 15 : MECANISME D'ACTION DE L'IMATINIB	38
FIGURE 16 : CRITERES DE REPOSE AU TRAITEMENT SELON L'ELN, NCCN ET ESMO	45
FIGURE 17 : EFFETS SECONDAIRES LES PLUS DECRITS SOUS ITK	49

FIGURE 18 : SCHEMA THERAPEUTIQUE PRATIQUE D'UN NOUVEAU CAS DE LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE (LMC) DIAGNOSTIQUEE EN PHASE CHRONIQUE	55
FIGURE 19 : EVOLUTION DU NOMBRE DE NOUVEAUX CAS SELON L'ANNEE	70
FIGURE 20 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE AU DIAGNOSTIC.....	70
FIGURE 21 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE AU DIAGNOSTIC	71
FIGURE 22 : PHASE DE LA MALADIE AU DIAGNOSTIC	72
FIGURE 23 : RISQUE INITIAL SELON LE SCORE PRONOSTIQUE DE SOKAL AU DIAGNOSTIC	73
FIGURE 24 : REPOSE THERAPEUTIQUE.....	74
FIGURE 25 : REPOSE AU TRAITEMENT	75
FIGURE 26 : EVOLUTION DES TOXICITES ET TRAITEMENT	76
FIGURE 27 : EVOLUTION DES PATIENTS AU COURS DU SUIVI	77

Liste des tableaux

TABLE I : RECAPITULATIF DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DE LA LMC	17
TABLE II : DEFINITIONS ET PHASES DE LA MALADIE	25
TABLE III : CRITERES PRONOSTIQUES DE SOKAL.....	29
TABLE IV : CRITERES PRONOSTIQUES DE HASFORD.....	30
TABLE V : CRITERES PRONOSTIQUES D'EUTOS	30
TABLE VI : CRITERES PRONOSTIQUES ELTS	31
TABLE VII : DEFINITION DES CRITERES DE REPOSE AU TRAITEMENT	57
TABLE VIII : ASPECTS CLINIQUES AU DIAGNOSTIC	71
TABLE IX : MODALITES THERAPEUTIQUES	73
TABLE X : TOXICITE A L'IMATINIB	75

Introduction

La leucémie myéloïde chronique est un cancer des cellules souches hématopoïétiques caractérisé par une prolifération de la lignée granuleuse et par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise: le chromosome Philadelphie (Ph). Ce dernier est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 conduisant à la formation d'une protéine oncogénique de fusion Bcr-Abl qui présente une activité tyrosine kinase dérégulée.

Elle représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte touchant préférentiellement les hommes (sex-ratio = 2); l'âge médian au diagnostic se situe entre 30 et 50 ans. L'étiologie est le plus souvent inconnue. (1) (2)

En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë rapidement mortelle.

Son pronostic a été considérablement amélioré ces quinze dernières années par l'arrivée des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la LMC ; faisant d'elle la première hémopathie à thérapie ciblée.

Il existe différents ITK : Les ITK de 1^e génération (imatinib (Glivec®)), les ITK de 2^e génération (nilotinib (Tasigna®) ou dasatinib (Sprycel®)) et les ITK de 3^e génération (ponatinib (Iclusig®)). (3)

En effet, alors que la greffe de moelle osseuse a été jusque-là considérée comme le seul traitement curatif et qu'elle n'était éligible que chez une minorité de patients, l'Imatinib mesylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de la protéine Bcr-Abl, est devenu aujourd'hui le traitement de première intention de cette hémopathie (4) (5). Son efficacité et son innocuité ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques notamment celui de la phase III de IRIS qui rapportait un taux de réponse cytogénétique complète à 82%, un taux survie sans progression à 6 ans de 83% et une survie globale à 6 ans de 88%. Le taux annuel d'évolution vers la phase accélérée ou la phase blastique était inférieur à 1 %. Par ailleurs (Corm S. et al) retrouvaient, au cours d'une étude

rétrospective en 2011 sur le changement de la dynamique du taux de mortalité en excès des patients atteints de leucémie myéloïde chronique depuis l'introduction de l'imatinib, que la survie relative à 5 ans des patients ayant des scores de Sokal faibles, intermédiaires et élevés avait respectivement progressé de 80% à 91%, de 55% à 95%, et de 42% à 80%. (6)

En Algérie l'incidence de la LMC était plus faible où elle a été évaluée à 0,40/100.000ha en 2004 les premières allo greffes ont été faites en 1998. Ainsi entre 1998 et 2005 les patients ne pouvant être allo greffé n'a été traités que par l'hydroxyurée. Ce n'est qu'à partir de 2005 que les premiers patients ne possédant pas de donneur HLA compatible ou trop âgés pour être greffés ont été mis sous imatinib. A partir de 2007, après avoir validé cette molécule pour son efficacité et sa tolérance, l'indication en 1ère intention de l'allogreffe dans la LMC en première phase chronique a été abandonnée. Actuellement, les modalités de la prise en charge du traitement, de la LMC dans notre pays dépendent essentiellement des moyens diagnostics et de suivi. (7)

Notre travail se résume en :

- Une étude bibliographique ayant pour objectifs la mise en évidence des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, hématologiques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique.
- L'apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire dans la prise en charge des LMC sera richement illustré.
- Une deuxième partie dans laquelle nous présenterons la méthodologie de notre étude, nos résultats et notre discussion.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. DEFINITION :

La leucémie myéloïde chronique est une hémopathie maligne clonale appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. C'est une prolifération clonale des cellules souches hématopoïétiques prédominante sur la lignée granuleuse sans blocage de la maturation. Elle se caractérise par une production excessive et persistante au sein de la moelle osseuse des globules blancs (ou leucocytes). Une partie de ces globules blancs sont anormaux ; ce sont des cellules immatures, c'est-à-dire dont le développement n'est pas terminé lorsqu'elles passent dans le sang. Elles vont supplanter progressivement les cellules normales. La population cellulaire en cause porte régulièrement une anomalie chromosomique caractéristique, la translocation t (9; 22) qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph), mettant en contact un oncogène (le gène Abl) situé sur le chromosome 9 avec une région du chromosome 22 contenant le gène Bcr. Cette translocation conduit à la formation du gène de fusion Bcr-Abl qui, par son activité tyrosine kinase dérégulée, est responsable de la maladie.

(8) (9)

II. HISTORIQUE :

La LMC a été découverte aux alentours des années 1865 et sa prise en charge a beaucoup évolué au cours du siècle. En effet, le premier traitement de référence consistait en l'administration d'arsenic pour sa capacité à réduire le taux de leucocytes. Cependant cette thérapeutique n'entraînait aucune augmentation de la survie. Pour contrer la splénectomie, jusque dans les années 1960, le traitement empirique était l'irradiation de la rate par radiothérapie, voire la splénectomie. Après la seconde guerre mondiale, la première molécule de chimiothérapie utilisée dans le traitement de la LMC fût le busulfan, à la dose de 1mg/kg/j. C'est un agent alkylant, créant des ponts inter et intra-brins au niveau des bases guanidiques de l'ADN, empêche la réplication de ce dernier. On observait alors des réponses hématologiques complètes (RCH) de l'ordre de 24 à 53%, mais quasi aucune réponse cytogénétique majeure (1 à 2,5%). De par son caractère aplasiant et responsable de stérilités et de fibroses pulmonaires, le busulfan a été rapidement abandonné, après la découverte dans les années 1970, de l'hydroxyurée (hydroxycarbamide), anti-métabolite inhibant la ribonucléase diphosphoréductase

cellulaire, et diminuant ainsi la synthèse des acides nucléiques. À la posologie de 40mg/kg/j on pouvait observer une RHC (réponse hématologique complète) dans 39 à 53% des cas, mais surtout un allongement de la médiane de survie et des effets indésirables moins sévères.

L'hydroxyurée est parfois encore utilisée pour normaliser le taux de leucocytes et de thrombocytes en attendant la confirmation diagnostique de LMC et un traitement plus ciblé. Dans les années 1980, on découvre que le traitement par interféron alpha (IFN- α) leucocytaire, puis par IFN- α recombinant pégylé (forme retard), donne de meilleures réponses hématologiques et cytogénétiques que celles obtenues avec les deux molécules précédentes, puisque durables chez près d'un tiers des patients avec 60 à 80% de RCH, 40 à 60% de RCyC (réponse cytogénétique complète) et 20 à 40% de RMC (réponse moléculaire complète). Cette cytokine administrée en sous-cutané, à la dose initiale et progressive de 5 MU/m²/j, exerce une action antiproliférative sur les cellules saines et tumorales par inhibition de la réplication de l'ADN. Bien que son mécanisme d'action antinéoplasique demeure assez méconnu, l'utilisation de l'interféron permet de prolonger la phase chronique et de retarder la crise blastique. Ses effets secondaires sont cependant nombreux : syndrome pseudo grippal, dépression, asthénie, troubles psychotiques, perte de poids, hémolyse, thrombopénie, anomalie du rythme cardiaque, et amènent dans 30 à 50% des cas à une diminution posologique voire à l'arrêt du traitement. Quelques années plus tard, l'adjonction d'ARACYTINE® (cytarabine) 10 jours par mois à la dose de 20 mg/m²/j permet d'augmenter la réponse cytogénétique et la survie, en comparaison à l'IFN seul. L'ARACYTINE® est un anti métabolite et son métabolite actif, l'ARA-CTP est un analogue pyrimidique proche de la cytidine mono phosphate et s'intègre dans la fourche d'élongation de l'ADN des cellules en phase S, bloquant ainsi l'intégration des bases nucléotidiques et amenant à l'apoptose.

Plus récemment, l'association de l'IFN- α avec les inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL1 (ITK BCR-ABL1) de première et seconde génération décrits ultérieurement ont montré une augmentation des réponses cytogénétiques et moléculaires par rapport à l'ITK seul.

En parallèle de l'utilisation de ces molécules, il est assez rapidement remarqué, dans les années 1980, que le seul traitement curatif de la LMC est l'allogreffe de moelle osseuse.

L'apparition des thérapies ciblées et précisément des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de première génération représentés par l'imatinib (GLIVEC®), à la fin des années 1990, puis celle des ITK de seconde génération dans les années 2000, révolutionne la prise en charge et la survie des patients atteints de LMC non éligibles à la greffe de moelle osseuse. À la fin de l'année 2000, l'étude IRIS marque ce tournant dans la prise en charge du patient atteint de LMC et résistant: 1106 patients ont été randomisés entre GLIVEC® 400mg et INF- α associé à de l'aracytine, montrant une efficacité supérieure du GLIVEC® en première ligne de traitement. L'étude de cette cohorte montre que les taux de meilleures réponses cumulées augmentent au cours des années chez les patients traités par GLIVEC® : entre le 12e et le 60e mois, le taux de RCyC passe de 85% à 92%, le taux de RMM (Réponse Moléculaire Majeure) de 40 à 70%. Ainsi chez les patients en rémissions cytogénétique et moléculaire majeure entre 12 et 18 mois, la survie sans progression à 5 ans était de 100%. (10) (11) (12)

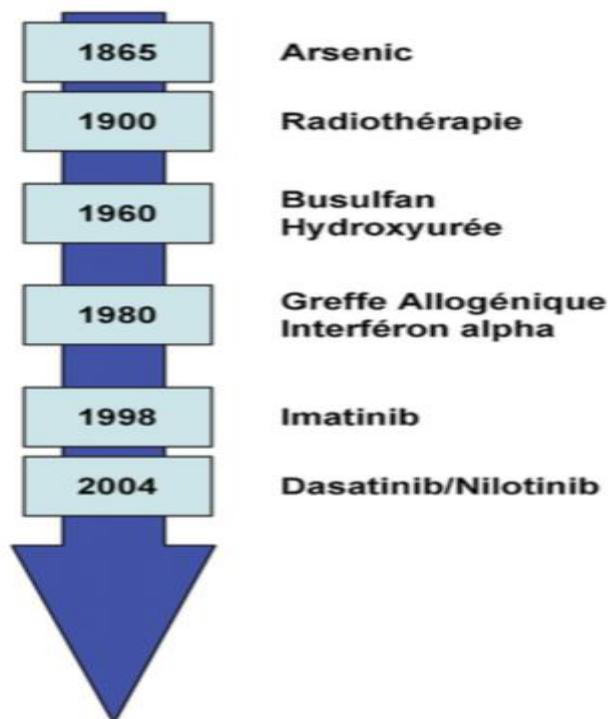


Figure 1 : Évolution des traitements de la LMC

III. EPIDEMIOLOGIE :

La LMC représente 15% des leucémies de l'adulte, avec une incidence évaluée entre 10 et 15 cas/million/an, sans aucune restriction géographique majeure ou différence ethnique. (13)

En Algérie, les hémopathies malignes représentent actuellement environ 10% des cancers. L'incidence de la LMC en Algérie est très faible mais en augmentation. Selon la Société algérienne d'hématologie (SAH-2018), 250 nouveaux cas sont signalés chaque année en Algérie. Des études épidémiologiques menées entre 1994 et 2004 ont montré une augmentation de l'incidence, de 0,19 en 1994 à 0,4/100 000 habitants en 2004, avec une moyenne de 88 nouveaux cas par an. L'étude a également montré une légère prédominance masculine avec une sex-ratio de 1,12. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 44 ans. (13)

En France, en 2012, 807 nouveaux cas de LMC ont été recensés, soit une incidence estimée entre 0,6 et 1 pour 100 000 habitants.

Cette pathologie touche préférentiellement les hommes avec un sexe ratio compris entre 1,3 et 1,8. L'âge médian au diagnostic se situe entre 60 et 65 ans en Europe, mais est plus faible dans les pays où la population est plus jeune. Plus précisément, en France, selon le recueil de données de l'institut de veille sanitaire, l'âge médian de survenue de cette pathologie chez l'homme est de 62 ans et de 64 ans chez la femme. (14) (15) (16)

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

diagnostic à 11,6 ans ainsi qu'une prévalence plus élevée de la maladie chez les patients de plus de 10 ans qui représente en moyenne 70 % de la population pédiatrique atteinte de LMC. On remarque une augmentation de l'incidence chez les patients masculins, comme dans la population adulte. Les études établissent un sexe ratio compris entre 1,2 et 1,5 garçon pour 1 fille. Enfin, environ 5 à 10 % des cas de LMC pédiatriques ont diagnostiqués en phase avancée (accélérée et blastique), ce qui représente une proportion plus élevée que chez les adultes pour laquelle on estime à 3 % de phase accélérée et 2 % de phase blastique au diagnostic. (17) (18)

-Elle survient parfois à la suite d'exposition aux radiations ionisantes ou au benzène, dans ce cas elle est considérée comme maladie professionnelle mais en général on ne connaît pas la cause de l'apparition du ch. ph1 responsable de la maladie. (19)

IV. PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE :

La LMC est due à une prolifération monoclonale provenant d'une mutation de cellule souche hématopoïétique pluripotente, donc une cellule encore peu différenciée.

Elle débute dans les cellules myéloïdes de la moelle osseuse ; elle se met à produire des globules blancs anormaux qui ensuite passent dans le sang. Ces cellules sanguines anormales vont proliférer de façon incontrôlée donc excessivement au détriment des cellules sanguines saines.

En conséquence, le chromosome Philadelphie (Ph), marqueur de la maladie, est retrouvé dans toutes les cellules d'origine monocyttaire, granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire mais aussi lymphocytaire (B, T, NK). (20)

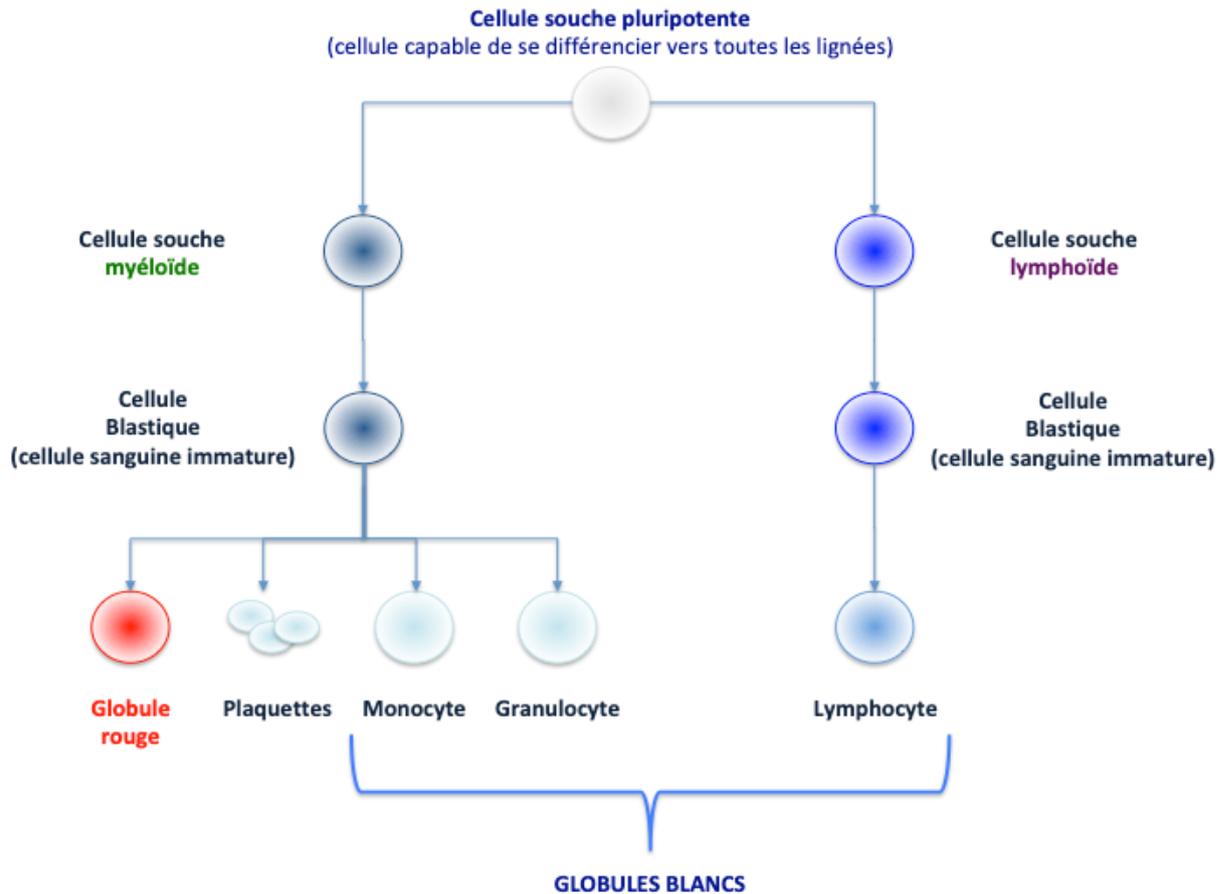


Figure 2 : Schéma de la production des cellules sanguines

Le chromosome Ph est un chromosome 22 raccourci, résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [t (9; 22) (q34; q11)] C'est une anomalie cytogénétique acquise présente dans 95% des cas de LMC et est constamment présente dans les cellules de ces patients. Cette translocation réalise un échange de matériel génétique entre les bras longs des chromosomes 22 et 9, aboutissant à un gène de fusion Bcr-Abl qui constitue donc l'équivalent moléculaire du chromosome Philadelphie. Ce gène est fonctionnel, c'est-à-dire transcrit en un ARNm de 8,6 kb qui lui-même code pour une protéine. (21) (22)

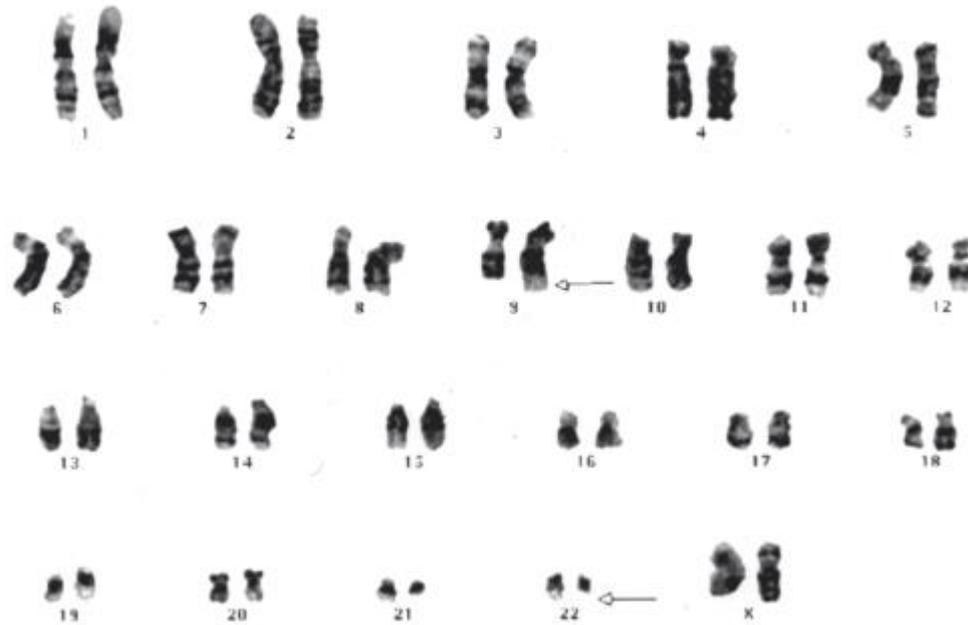


Figure 3 : Caryotpe Bandes G. Nancy Wang, Ph. D., University of Rochester Medical Center, Rochester, NY.

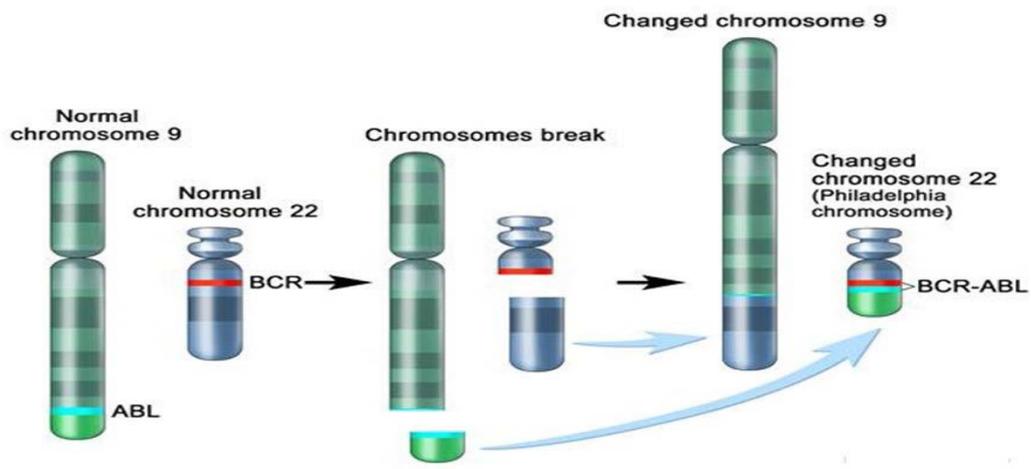


Figure 4 : Illustration de la translocation chromosomique donnant naissance au chromosome de Philadelphie

1- Le gène ABL normal :

Ce gène en position 9q34 code pour une protéine ABL1 d'environ 145 kDa. Il se compose de 11 exons et sa transcription débute soit au niveau de l'exon 1a, soit au niveau de l'exon 1b. La protéine myristolée produite à partir de l'exon 1b aura une localisation membranaire, tandis que celle produite à partir de l'exon 1a (majoritaire) se trouvera au niveau nucléaire. La protéine ABL1 se divise en domaines SH (Src homology), SH1 porte l'activité tyrosine kinase qui se retrouve au niveau du transcrit de fusion BCR-ABL-1, SH2 régule négativement SH3 qui est lui-même un régulateur positif de SH1. Sa conformation consiste en un enchaînement d'hélices α et de feuillets β formant la boucle P au niveau de laquelle se fixe le groupe phosphate de l'ATP, la boucle C responsable de la phosphorylation des substrats et la boucle A essentielle à l'activation de la protéine. En effet ABL-1 est physiologiquement inactive et le site de fixation de l'ATP inaccessible de par une forte interaction entre les domaines SH2, SH3 et le domaine kinase ainsi que par l'existence du groupement d'auto-inhibition myristol N-terminal sur la protéine contenant l'exon 1b, qui disparaît sur le transcrit de fusion BCR-ABL-1 contribuant à une activation permanente. Les changements de conformation de tous ces groupements ainsi que de la boucle A est nécessaire à l'activation de cette protéine kinase. Localisée dans le cytoplasme, ABL-1 a physiologiquement un rôle dans la prolifération et la croissance cellulaire, alors que dans le noyau elle a un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. (4) (23) (24) (25)

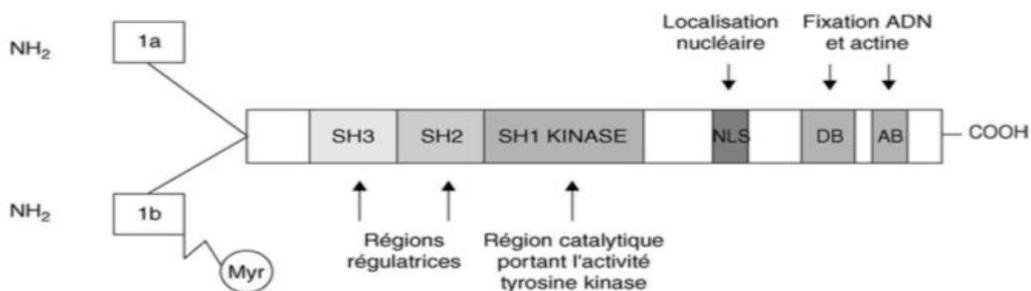


Figure 5 : Représentation schématique de la protéine ABL1

2- Le gène BCR :

Il se situe donc en position 22q11 et code pour une protéine d'expression ubiquitaire de 160 kDa jouant un rôle dans le cycle cellulaire. La protéine BCR, se trouve dans le cytoplasme des cellules lorsqu'elles ne sont pas en cycle et en périphérie chromosomique durant la mitose. Elle a une activité sérine-thréonine kinase impliquée dans la phosphorylation du substrat Bap-1 et du gène BCR. Dans la translocation (9 ; 22), elle est responsable de l'activité kinase constitutive du transcrite de fusion, par son domaine 1B qui permet la dimérisation du dit transcrite (figure 6). Il est également à noter que BCR est capable s'activer par auto-transphosphorylation. (26)

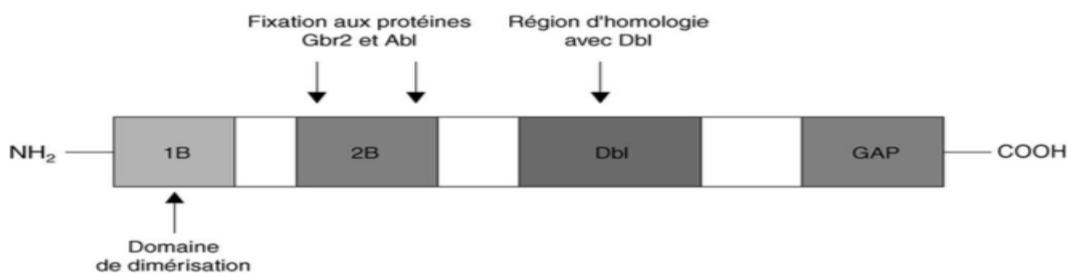


Figure 6 : Représentation schématique de La protéine BCR

3- **BCR-ABL** : activité kinase et potentiel transformant

Le gène de fusion BCR-ABL transcrit en un ARN anormal, code pour une protéine tyrosine kinase de 210 kDa, avec une activité dérégulée responsable d'une prolifération incontrôlée des progéniteurs et des cellules myéloïdes matures du système hématopoïétique, principalement de la lignée granulocytaire. En premier lieu cette prolifération s'opère sans blocage de la différenciation puis se traduit par une accumulation de progéniteurs indifférenciés dans la moelle osseuse, le sang et la rate.

La protéine de fusion BCR-ABL entraîne un gain de fonction qui affecte la protéine ABL. Alors que la protéine ABL normale a un rôle de régulation négative du cycle cellulaire et est essentiellement nucléaire, la copie impliquée dans la fusion BCR-ABL est oncogénique et cytoplasmique. BCR-ABL conserve les domaines Ser/Thr kinase, RhoGEF et le domaine coiled coil de BCR ainsi que les domaines SH, les domaines de liaison à l'ADN, FABD, les domaines d'import et d'export nucléaire d'ABL. La fusion

entraîne la perte de la séquence codant le site de myristylation, ce qui entraîne la perte du rétrocontrôle de l'activité tyrosine kinase. (27) (22) (25)

4- **Les variants BCR-ABL1 :**

En cas de translocation (9; 22) (q34 ; q11) il est à noter que le point de cassure sur le gène ABL1 se situe dans 95% des cas entre les exons 1a et 1b et que des gènes hybrides et transcrits de fusion légèrement différents peuvent apparaître en fonction de la localisation du point de cassure sur le gène BCR, donnant possiblement naissance à trois variants de BCR-ABL1. Ce point de cassure se trouve dans 95% des cas dans la région M-BCR (réarrangements b3a2 et b2a2) aboutissant à la transcription d'une protéine de fusion p210 BCR-ABL de 210 kDa. De façon plus rare, (0,4% des LMC) la cassure peut se faire dans la région m-BCR (réarrangement e1a2), créant une protéine de fusion p190 BCR-ABL-1 de 190 kDa impliquée majoritairement dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à chromosome Ph+ *de novo*. Il arrive aussi, dans moins de 0,1% des LMC, que cette cassure ait lieu dans la région μ -BCR (réarrangement e19a2) aboutissant à une oncoprotéine de 230 kDa impliquée dans moins de 1% des LMC, p230 BCR-ABL-1. (24) (22) (25) (28)

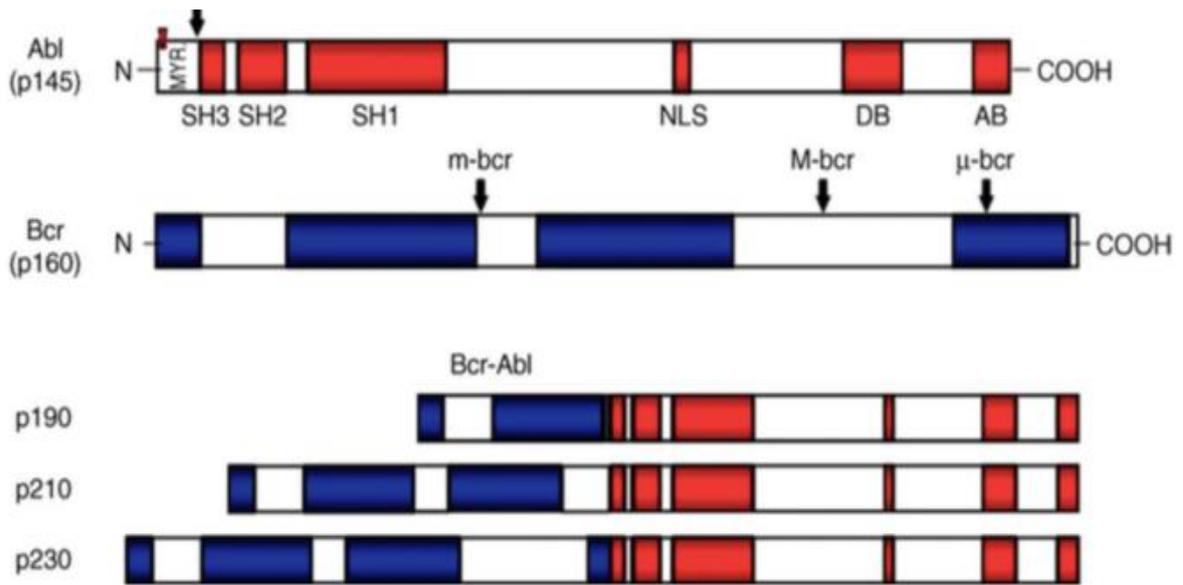


Figure 7 : Structure du gène de fusion BCR-ABL et des différentes isoformes de la protéine chimérique BCR-ABL

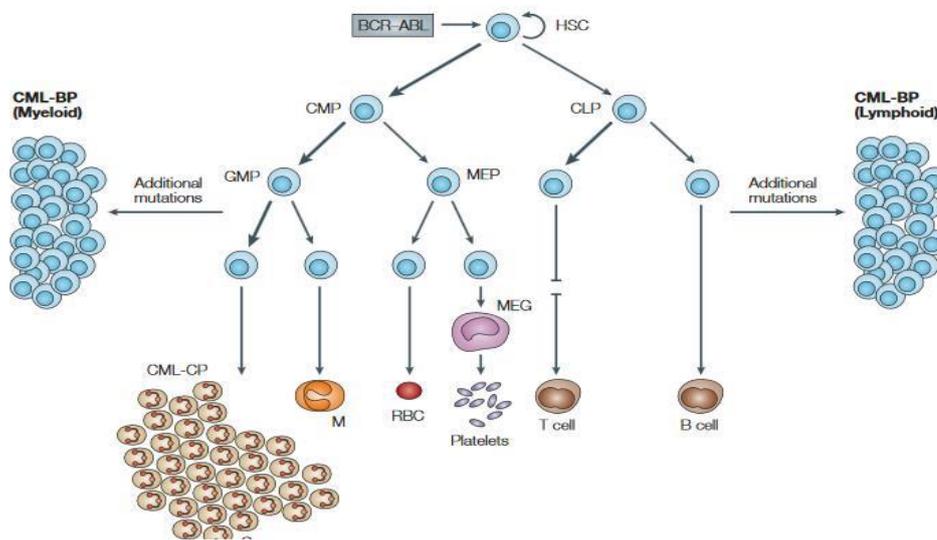


Figure 8 : Modèle de développement de la leucémie myéloïde chronique

5- Voies de signalisation et conséquences cellulaires :

De par sa forte activité tyrosine-kinase, la protéine Bcr-Abl est capable de phosphoryler divers substrats impliqués dans plusieurs voies de transduction avec pour conséquence :

-L'activation des voies Ras et JAK-STAT entraînant croissance et prolifération cellulaire,

-Le blocage de l'activité des caspases par activation de Bcl2 inhibant l'apoptose et induisant une accumulation des cellules leucémiques,

-La diminution de l'adhésion au stroma médullaire des cellules tumorales immatures, qui échappent au rôle essentiel des molécules d'adhésion comme les intégrines dans la régulation de l'hématopoïèse,

-Une dégradation via le proteasome des protéines Abi-1 et Abi2, inhibiteurs physiologiques de l'activité kinase d'Abl et une dégradation d'enzymes de réparation de l'ADN responsable d'une instabilité génomique à l'origine de la progression de la LMC vers une phase d'accélération ou d'activation. (28)

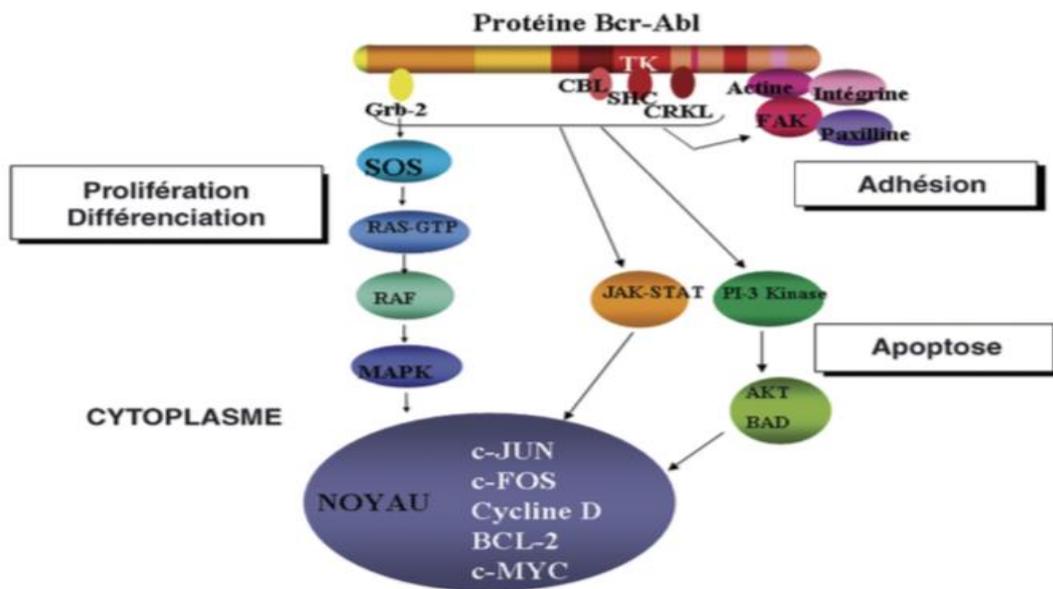


Figure 9 : Voies de la signalisation cellulaire

Ainsi sur le plan cellulaire on assiste à des modifications au niveau de l'adhésion, du cycle cellulaire, de la réponse à l'apoptose des cellules leucémique, conséquence directe ou indirecte du gène normal. La présence du gène Bcr-Abl conduit aussi à des

altérations secondaires du génome. Cela fait le lien avec une des caractéristiques cliniques de la maladie qui est d'évoluer inexorablement vers la transformation aigue ou crise blastique. (28)

V. DIAGNOSTIC :

1. Diagnostic Clinique:

Ce dernier consiste à évaluer les symptômes cliniques et en une mesure très précise de l'importance de la splénomégalie à des fins diagnostiques et pronostiques. La mesure est indispensable au diagnostic selon un consensus d'expert de l'European Leukemia Net

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

Table I : Récapitulatif de la symptomatologie clinique de la LMC

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

2. Diagnostic biologique :

L'hémogramme et le myélogramme sont indispensables au diagnostic

2.1. L'hémogramme :

Il montre une hyperleucocytose (>100 G/L dans 50% des cas) et une polynucléose franche (>20 G/L) sur deux numérations formule sanguines (NFS) consécutives en l'absence d'autre étiologie évidente telle qu'une infection ou que le tabagisme, une anémie normochrome normocytaire modérée et enfin une thrombocytose. Une myélémie de 30 à 60% est observée et est proportionnelle à la leucocytose.

2.2. Myélogramme :

Un myélogramme est systématiquement réalisé au diagnostic afin de préciser la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial. Les frottis médullaires montrent une

hyperplasie importante de la lignée granuleuse à tous les stades de maturation sans anomalie morphologique des lignées granuleuse et érythroblastique. Le nombre de blastes permettra de définir le stade de la maladie. Concernant les mégacaryocytes, ces derniers sont souvent en nombre augmenté avec le plus souvent un aspect morphologique anormal : de petite taille et à noyaux hypolobés.

Cela consiste en la recherche du chromosome Philadelphie Ph, présent chez 95% des patients, au niveau de la moelle osseuse. Dans les autres 5%, on pense qu'il s'agit d'un Ph masqué par translocation complexe ou d'autres anomalies.

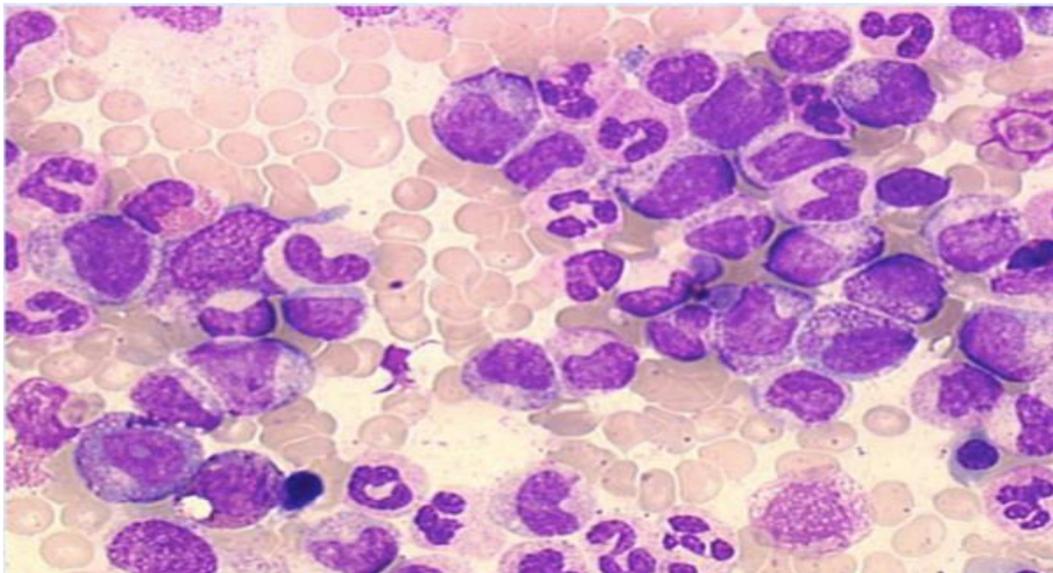


Figure 10 : Myélogramme montrant une hyperplasie granuleuse

2.3. La ponction biopsie osseuse :

Ou biopsie ostéomédullaire (BOM), elle est réalisée sur la crête iliaque qui est un os du bassin très accessible.

Cet examen affirme le diagnostic de « syndrome myéloprolifératif » mais non indispensable à ce dernier, caractérisé par une augmentation du volume du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules graisseuses (adipeuses). Comme pour le myélogramme, on observe, une hyperplasie des lignées granuleuses (polynucléaires) et mégacaryocytaire (plaquettes) associée à une diminution de la lignée à l'origine des

globules rouges (érythroblastiques).

Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie. Elle permet surtout le diagnostic différentiel avec une myélofibrose primitive (MFP) hyperleucocytaire préfibrotique.

3. Diagnostic génétique et moléculaire :

3.1.Caryotype :

Un caryotype médullaire conventionnel sera systématiquement réalisé afin de mettre en évidence la présence du chromosome Philadelphie (95 % des cas) et confirmer ainsi le diagnostic. Dans les autres 5%, on pense qu'il s'agit d'un Ph masqué par translocation complexe ou d'autres anomalies. Il permet également la détection d'éventuelles anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) dont les plus fréquentes sont : la duplication du chromosome Philadelphie, les trisomies 8 et 19 et un iso chromosome (17q). Ces anomalies clonales surajoutées dans les métaphases Ph1+ (ACA/Ph1+) constituent une évolution clonale de la maladie et sont considérées comme un critère d'échec au traitement et un critère d'évolution de la maladie.

Cette technique comporte quand même quelques inconvénients : elle nécessite dans la plupart des cas le prélèvement médullaire et elle est longue. En pratique, on observe le bras d'un chromosome 22 plus court et un des bras long du chromosome 9 de dimension plus importante. Lors de cet examen, l'interprétation se base uniquement sur des anomalies chromosomiques clonales qui doivent être retrouvées à l'identique sur plusieurs mitoses. (29)

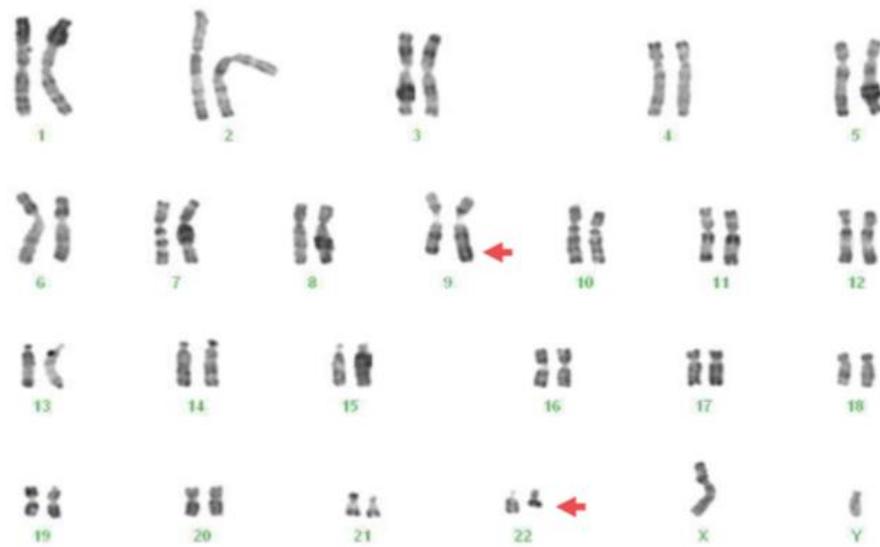


Figure 11 : Caryotype d'un patient présentant un chromosome Ph+

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

Ce n'est pas un examen obligatoire mais elle permet de détecter les chromosomes «masqués» non détectés par le caryotype conventionnel. Elle est plus rapide et plus sensible que celui-ci mais ne permet pas de mettre en évidence d'autres anomalies cytogénétiques additionnelles.

Le principal avantage de la FISH est la possibilité d'analyser rapidement un grand nombre de cellules même dans les échantillons présentant un nombre insuffisant de métaphase.

Cette technique consiste à hybrider sur une coupe tissulaire une séquence spécifique d'acides nucléiques (ADN ou ARN) et une séquence complémentaire d'acides nucléiques marquée, ici par fluorescence. Elle a une très forte spécificité mais elle est peu sensible du fait des difficultés d'accessibilité de la sonde vers sa cible. Dans la LMC, on utilise des sondes spécifiques des gènes *BCR* (chromosome 22) et *ABL* (chromosome 9). La sonde de *BCR* est verte et celle d'*ABL* rouge-rosé. Dans une cellule normale, on observe deux couleurs distinctes à deux endroits différents du génome. Cependant, en raison de la fusion de la séquence chromosomique appartenant aux gènes

lors de la translocation t (9 ; 22), les deux sondes se retrouvent l'une à côté de l'autre. On observe alors une superposition de couleur tirant vers le jaune. (30)

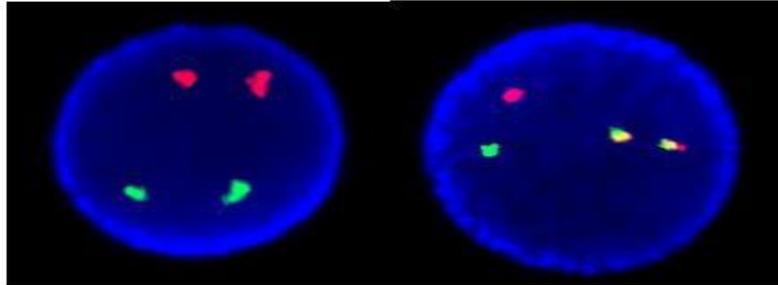


Figure 12 : Gène de fusion BCR-ABL1 détecté par FISH

A gauche : cellule normale (sonde BCR en vert, sonde ABL en rouge).

A droite : détection du gène de fusion BCR-ABL1 en jaune

3.3. Biologie moléculaire :

Un examen de biologie moléculaire : une RT-PCR montrant la présence de transcrits BCR-ABL1 sur les cellules sanguines ou médullaires. Elle consiste en la transcription inverse de l'ARN des globules blancs totaux après extraction, en ADNc (ADN complémentaire) puis son amplification à l'aide de différentes amorces. La migration des transcrits amplifiés sur gel d'agarose permet ensuite de déterminer leur taille et donc leur type en fonction du point de cassure sur BCR. Lors de la mise en place d'un traitement, une PCR quantitative (RTqPCR) nécessaire au suivi de la maladie, elle permet de quantifier les transcrits BCR-ABL1 dans les cellules leucémiques et donc la réponse au traitement. On détermine alors le nombre de cycles d'amplification PCR nécessaires à la détection du transcrit de fusion (cycle seuil). Ce nombre de cycles est inversement proportionnel au log du nombre de copies initial. Les résultats sont donnés en ratio du nombre de copies BCR-ABL1 par rapport au nombre de copies du gène de contrôle qui est souvent ABL1 dans le même volume d'échantillon. (31)

4. Autres moyens de diagnostic :

Le taux d'acide urique : Il s'agit de la mesure du taux d'acide urique qui est fréquemment élevé (hyper uricémie) en raison de la prolifération cellulaire. S'il existe une hyper uricémie, pour éviter une crise de goutte ou des complications rénales, un traitement spécifique sera institué. (32)

On mesurera aussi, le taux sanguin de vitamine B12 qui est souvent augmenté ainsi que le taux des LDH, souvent très élevé. (32)

La vitesse de sédimentation (VS) : C'est un examen très important de dépistage car elle est très rarement normale, le plus souvent accélérée de 50 à 80 mm à la première heure. Parfois, elle est très accélérée, 100 mm à la première heure. Si ceci est le cas, c'est un argument en faveur du diagnostic de myélome multiple, ce d'autant que le taux d'un autre marqueur de l'inflammation, **la CRP**, est normale

Temps de saignement (TS) allongé (thrombopathies possibles), défaut d'agrégation plaquettaire, déficit en facteur V. (32)

VI. FORMES CLINIQUES :

A. Selon l'évolution :

Le diagnostic de la maladie s'effectue dans la majorité des cas (> 90 %) au moment de la phase chronique.

a) La phase chronique : d'installation progressive dure 5 à 10 ans en moyenne :

C'est à ce stade que sont diagnostiqués plus de 95% des patients dont la plupart est asymptomatique (50%). A l'examen clinique: l'état général est souvent conservé. Une splénomégalie dans 85% des cas, souvent volumineuse, indolore et mobile avec la respiration avec un bord inférieur crénelé. Hépatomégalie: dans 30 à 50 % des cas et absence des adénopathies. (33)

À l'hémogramme, on trouve une hyperleucocytose supérieure à 50 G/L, voire 100 G/L, avec une polynucléose neutrophile, basophile et éosinophile. Les plaquettes sont

augmentées pour la moitié des patients (thrombocytose), de façon parfois importante (supérieure à 800 G/L), une anémie normochrome normocytaire arégénérative très modérée, voire absente, avec une hémoglobine comprise entre 11 et 13 g/Dl. (33)

Au frottis sanguin périphérique (FSP) : Globules blancs : une myélémie > 20% (entre 30 et 60%) faite essentiellement de myélocytes, métamyélocytes et de quelques promyélocytes et myéloblastes. Le taux des blastes est < 5% dans la phase chronique. Basophilie et éosinophilie sont possibles. Globules rouges: normal parfois des hématies en larmes en cas d'une splénomégalie volumineuse. Plaquettes: normal ou augmenté. Le myélogramme et biopsie ostéomédullaire: inutile dans la phase chronique, témoigne d'une hyperplasie globale de la lignée granuleuse, de la présence de nombreux mégacaryocytes de taille réduite, d'une érythroblastopénie avec moins de 10% d'érythroblastes. Le pourcentage de blastes médullaires permet de définir la phase de la leucémie et est inférieur à 15% à ce stade. (33)

Caryotype: présence de la translocation t (9;22) dans 95 % des cas, dans 5 % des cas elle est masquée et détecté par la technique de FISH (Hybridation fluorescente in situ). (33)

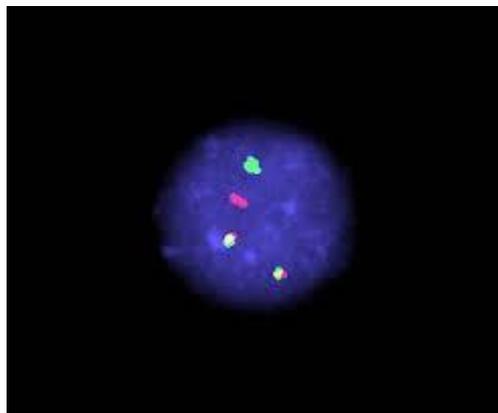


Figure 13 : FISH d'une LMC

Biologie moléculaire: Détection du transcrit BCR-Abl par la technique PCR quantitative. Elle permet de diagnostiquer la maladie et suivre l'évolution des patients. (33)

b) **La phase accélérée :** transitoire dure de 3 à 12 mois :

Au niveau de la clinique, il y a une splénomégalie, des douleurs osseuses, des sueurs nocturnes, une asthénie et une perte de poids. En plus des signes décrits précédemment, l'hémogramme montre une augmentation de l'hyperleucocytose avec un taux de basophiles supérieur à 20%, et 10 à 19% de blastes dans la moelle et/ou le sang. La cytogénétique montre parfois des anomalies supplémentaires au chromosome Ph+, comme des trisomies du chromosome 8 ou 19. (33)

c) **La phase blastique :** de mauvais pronostic aussi appelée crise blastique

Ou phase de transformation en leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient. La phase blastique est le stade final de la maladie dont l'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois avec une résistance accrue au traitement. (33)

Cette phase est marquée par une aggravation clinique, une insuffisance médullaire et un taux de blastes supérieur à 20% dans la moelle. Dans 2/3 des cas, on a une acutisation en LAM (LA myéloïde) et dans 1/3 des cas. (33)

La phase blastique conduit à des complications d'évolution rapide similaires à celles observées dans la leucémie aiguë (sepsis, hémorragies). Certains patients progressent directement de la forme chronique vers la phase blastique. (33)

Table II : Définitions et phases de la maladie

Phase de maladie (selon l'OMS) Phase myélocytaire chronique	Leucémie myéloïde chronique sans signes d'accélération ou de transformation blastique
Phase accélérée	<ul style="list-style-type: none"> • 10-19% de blastes dans le sang périphérique ou dans la moelle • Basophilie > 20% • Thrombocytopénie persistante ($< 100 \times 10^9/l$) sans relation avec le traitement ou • Thrombocytose persistante ($< 1000 \times 10^9/l$) sous traitement • Progression de la splénomégalie et de la leucocytose sous traitement • Anomalies cytogénétiques surajoutées <p>* un ou plusieurs critères doivent être remplis</p>
Phase blastique	> 20% de blastes dans le sang périphérique ou dans la moelle présentation extramédullaire

B. Selon le terrain :

- a. **Chez l'enfant :** La LMC est une pathologie rare chez l'enfant dont la prise en charge reste difficile dans les pays en voie de développement. Elle représente seulement 2 % à 3 % des leucémies dans la population pédiatrique et adolescente, âgés de 6 mois à 10 ans au moment du diagnostic. Le tableau clinique est variable avec une splénomégalie constante importante stade IV selon Hackett associée à une altération de l'état général. La numération formule sanguine objective une hyperleucocytose constante, une anémie, une thrombocytose et une myélémie. Le myélogramme confirme le diagnostic et le caryotype retrouvant le chromosome Philadelphie avec présence de translocation t (9 ; 22) sans mutation supplémentaire. Selon la littérature, la présence d'anomalie chromosomique supplémentaire est un facteur pronostic péjoratif majeur. (34)

b. **Chez la femme enceinte :** La coexistence d'une LMC et d'une grossesse est assez exceptionnelle mais grave, posant des problèmes intéressant le gynécologue-obstétricien, l'hématologue, ainsi qu'éventuellement et dans le meilleur des cas le pédiatre. La prévalence de la leucémie associée à la grossesse est d'environ 1 cas sur 10 000 grossesses ; leucémies myéloïdes chroniques (LMC, 10 % des cas). Il ne semble pas que la grossesse puisse affecter l'évolution de l'hémopathie maligne mais elle peut être responsable d'une insuffisance placentaire, d'une hypotrophie fœtale, d'une prématurité et d'une mortalité périnatale. Cette situation doit mettre en balance les risques pour la mère avec les risques pour le fœtus et doit donc faire discuter les décisions thérapeutiques. La LMC associée à une grossesse pose des problèmes de prise en charge car la majorité des traitements spécifiques sont tératogènes. La décision de mener la grossesse à terme, de déterminer le moment de l'accouchement ou de faire une ITG devra tenir compte de l'état de la patiente, du stade évolutif de la maladie et de l'âge de la grossesse. (35)

c. **Chez le sujet âgé :** Le pic de fréquence est entre 60 et 65 ans tandis que l'âge moyen de diagnostic est de 73ans. Une prédominance féminine avec une sex-ratio F/H de 1,36. Le délai moyen de diagnostic est de 4 mois environ et environ 50 % des patients ont des comorbidités associées. Des signes d'altération de l'état général (asthénie, amaigrissement et anorexie) sont le motif de consultation le plus fréquent, suivis de la sensation de pesanteur de l'hypochondre gauche. La découverte étant fortuite chez quelques patients atteints d'hyperleucocytose découverte sur un bilan de routine ou au cours de leur suivi pour d'autres pathologies. L'examen physique trouve une splénomégalie chez la plupart des patients et tous ont à la NFS une hyperleucocytose avec myélémie étagée ; caractéristique de la maladie. Cette hyperleucocytose est supérieure à 100 000 éléments/mm³ chez la moitié des patients, et la NFS montre une anémie dans 65,38 % des cas. La LMC est en phase chronique chez la majorité des patients. (36)

C. **Selon le pronostic :** (Facteurs pronostiques et facteurs prédictifs)

On aborde souvent les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs ensemble et ils jouent tous les deux un rôle dans le choix du plan de traitement et dans l'établissement du pronostic. (37)

✓ **Bon usage des médicaments :**

On traite la LMC à l'aide d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Prendre ces médicaments tel que prescrit est appelé observance. Prendre correctement les ITK engendre un pronostic favorable pour la LMC. (37)

✓ **Âge :**

Les personnes âgées de plus de 60 ans ont un pronostic moins favorable que celles qui ont moins de 60 ans. (37)

✓ **Phase :**

Une LMC en phase accélérée ou blastique au moment du diagnostic engendre un pronostic moins favorable qu'une LMC diagnostiquée à la phase chronique. (37)

✓ **Chromosome Philadelphie :**

Le chromosome Philadelphie est présent chez toutes les personnes atteintes de LMC, mais dans de rares cas, on ne le détecte pas lors des tests. Quand on le trouve, on dit que la LMC est Ph positive (Ph+). Si on ne le trouve pas, on dit que la LMC est Ph négative (Ph-). La LMC Ph+ engendre un meilleur pronostic que la LMC Ph-. (37)

✓ **Anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) :**

Ces anomalies font augmenter le risque que la LMC passe à une autre phase. Elles font aussi augmenter le risque que la LMC ne répond pas, ou qu'elle cesse de répondre, au traitement. (37)

✓ **Rate enflée :**

Dans le cas de la LMC, les granulocytes porteurs du gène Bcr-Abl, qu'on appelle cellules leucémiques ou cellules de la LMC, peuvent s'accumuler dans la rate. La rate risque donc d'enfler et de devenir plus grosse. Si la rate est plus grosse qu'à la normale lors du diagnostic, le pronostic est moins favorable. Plus la rate est grosse, moins le pronostic est favorable. (37)

✓ **Nombre de plaquettes :**

Un nombre très bas ou très élevé de plaquettes au moment du diagnostic est un facteur pronostique moins favorable. (37)

✓ **Systèmes de cotation pronostique pour la LMC :**

Une fois le diagnostic réalisé, les patients atteints de LMC sont soumis à une évaluation de risque de la maladie par des scores pronostiques qui permettent de prédire statistiquement l'évolution de la maladie en se basant sur des caractéristiques cliniques

et biologiques et contribuent ainsi à aider le médecin à la prise de décision pour instaurer la thérapie et mettre en place une stratégie pour prévenir ou prendre en charge des possibles complications. Il existe plusieurs types de scores pour classer les patients en plusieurs groupes de risques différents, mais les plus utilisés sont le score de Sokal et le Score de Hasford (pour l'évaluation du risque avant l'instauration du traitement. Les facteurs pronostiques calculés dans ces différents types de scoring permettent de déterminer l'issue de la LMC et prévoir les chances de guérison ou le risque de réapparition de la maladie). (37)

➤ **Score de Sokal :**

En 1984, Sokal et al. ont défini, des critères biologiques et cliniques séparant les patients atteints de LMC en phase chronique en groupes pronostiques différents. Un calcul logarithmique complexe à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre des plaquettes) permet pour chaque malade d'avoir une valeur appelée indice de Sokal. Cet indice permet de classer les patients en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente:

- Un groupe à faible risque avec un indice inférieur à 0,8 et une survie médiane de 60 mois,
- Un groupe à risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 et une survie médiane de 44 mois
- Un groupe à haut risque avec un indice supérieur à 1,2 et une médiane de survie de 32 mois.

Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans. Cet indice, bien qu'il ait été défini à partir de résultats cliniques obtenus sous busulfan ou sous hydroxyurée, est toujours utilisé, au diagnostic, comme reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif. (37)

Table III : Critères pronostiques de Sokal

<p><u>Score de Sokal :</u> Indice = exp {0,0116 (âge – 43,4) + 0,0345 (rate – 7,51) + 0,188 [(plaquettes/700) 2 – 0,563] + 0,0887 (blastés – 2,1)} Âge : âge en années Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal Plaquettes : taux de plaquettes dn N 10⁹/L Blastes : pourcentage de blastés circulants <u>Score de Sokal modifié pour les sujets de moins de 45 ans:</u> Indice = exp {0,0255 (rate – 8,14) + 0,0324 (blastés – 2,22 + 0,1025 [(plaquettes/700) 2 – 0,627] – 0,0173 (hématocrite – 34,2) – 0,2682 (sexe – 1,40)} Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal Blastes : pourcentage de blastés circulants Plaquettes : taux de plaquettes en N 10⁹/L Hématocrite : hématocrite en % Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin</p>

➤ **Indice de Hasford :**

Hasford et al. Ont montré, en 1998, chez 1 303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron (INF)-a. Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale. Cet indice est calculé à partir de l'âge, de la taille de la rate, du pourcentage de blastés circulants, de l'éosinophilie, de la basophilie et du taux de plaquettes. Trois groupes sont ainsi formés:

-Dans le groupe à bas risque, avec un index inférieur ou égal à 780, la médiane de survie est de 98 mois.

-Dans le groupe à risque intermédiaire, d'index compris entre 780 et 1 480, elle est de 65 mois.

-Dans le groupe à haut risque, d'index strictement supérieur à 1 480, elle est de 42 mois (37).

Table IV : Critères pronostiques de Hasford

<u>Score de Hasford (Euroscore) :</u>
Indice = [(0,6666 âge) + (0,0420 rate) + (0,0584 blastes) + (0,0413 éosinophiles) + (0,2039 basophiles) + (1,0956 plaquettes)] x 1000
Âge : âge en années
Rate : taille en cm sous le rebord costal
Blastes : pourcentage de blastes circulants
Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants
Basophiles : 0 si basophilie < 3% et 1 dans les autres cas
Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1500 10⁹/L et 1 dans les autres cas

➤ **Score de l'European Treatment and Outcome Study (EUTOS) :**

Il semble être supérieur à la fois aux scores de Sokal et Euro. Il a été créé sur une grande série de patients atteints de LMC traités avec l'imatinib en première ligne en vue de rechercher des facteurs prédictifs de réponse cytogénétique à 18 mois. Cet indice est calculé à partir du pourcentage de basophiles et taille de la rate et permet de classer les patients en 2 groupes : à faible et à haut risque. Ce score simple a été décrit comme supérieur à Sokal, en termes d'efficacité, chez les patients traités par l'imatinib et capable d'identifier les patients à risque plus élevé de progression et d'altération de la survie. Il reste maintenant à être validé pour les patients traités avec la deuxième génération ITK. (37).

Table V : Critères pronostiques d'EUTOS

<u>Score d'Eutos :</u>
Indice = 7 x basophiles + 4 x rate
Rate : taille en cm sous le rebord costal
Basophiles : pourcentage de basophiles circulants

➤ **Le score de survie à long terme de l'EUTOS (score ELTS) :**

Le score le plus récemment créé est ELTS (Eutos Long Term Survival) qui permet l'évaluation de l'efficacité de la survie à long terme des patients sous imatinib en première ligne (37).

Table VI : Critères pronostiques ELTS

<p><u>Score ELTS :</u></p> <p>Indice = [0,0025 (âge/10)³] + (0,0615 x rate) + (0,1052 x blastes) + [(0,4104 x plaquettes/1000)^{-0,5}]</p> <p>Rate : taille en cm sous le rebord costal</p> <p>Blastes : pourcentage de blastes circulants</p>

D. Autres formes de LMC :

- a. **LES FORMES CYTOGÉNÉTIQUES :** Ce sont des LMC pour lesquelles les modifications chromosomiques sont différentes de la forme habituelle avec la présence du chromosome Philadelphie (Ph1). Dans environ 5 % des cas, il peut s'agir d'un chromosome Philadelphie *variant*. Dans cette forme, on retrouve une délétion du chromosome 22 ou une translocation sur un autre chromosome que le chromosome 9. Exceptionnellement, il peut s'agir d'une LMC sans chromosome Ph1. (38)

Forme avec anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) : avec souvent un chromosome 8 supplémentaire (trisomie 8) ou 19, présence d'un iso chromosome 17q [i (17q)], une duplication de *BCR-ABL1* (chromosome de Philadelphie additionnel) ou une perte du Y. (32)

- b. **EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA RATE :** Les formes sans augmentation de la taille de la rate (sans splénomégalie) sont rares. Elles se voient dans moins de 10 % des cas. A l’opposé, les formes avec une splénomégalie très importante nécessitent une surveillance précise car il existe un risque de rupture de la rate. (38)
- c. **AVEC HYPERLAQUETTOSE :** Dans cette forme clinique, le taux des plaquettes est élevé. On parle d’hyperplaquettose, avec des chiffres pouvant aller jusqu’à 1 million de plaquettes au lieu de 200 à 300 000, dans les formes habituelles de LMC. Cette forme rare pose le problème d’un diagnostic différentiel avec la thrombocytémie essentielle. (38)
- d. **AVEC FIBROSE MÉDULLAIRE :** Elle se voit dans 10 % des cas. Elle pose le problème du diagnostic différentiel avec la splénomégalie myéloïde.
- e. **AVEC POLYGLOBULIE :** 5 à 10% des cas de LMC ressemblent à une Polyglobulie de Vaquez habituellement, une recherche de *BCR-ABL* est effectuée. Si elle est positive, il s’agit d’une LMC ; il n’y a jamais de mutation *JAK2* dans la forme classique de LMC. (40)
- f. **FORME CUTANÉE :** Tendance aux ecchymoses; petites taches rougeâtres et plates sur la peau causées par un saignement sous-cutané (pétéchies); lésions ou plaques de n’importe quelle taille et habituellement roses ou rouge-brun.
- g. **FORME NEUROSENSORIELLE :** Céphalées, ralentissement psychomoteur, somnolence pouvant aller jusqu’au coma, sensation ébrieuse, confusion, vision floue (32)
- h. **FORME PLEUROPULMONAIRE :** La leucostase pulmonaire, dyspnée d’intensité variable en fonction de l’hyperleucocytose jusqu’à l’arrêt respiratoire. L’infiltration pulmonaire leucémique correspond à l’invasion qualitative du parenchyme pulmonaire par les cellules blastiques. (32)

VII. EVOLUTION:

Sur le plan clinique, la LMC est d'évolution lente et chronique avec trois phases. Les granulocytes porteurs du gène Bcr-Abl, qu'on appelle cellules leucémiques ou cellules de la LMC, commencent peu à peu à s'accumuler dans le sang et la moelle osseuse. Avec le temps, d'autres changements génétiques se produisent. Elles accélèrent la vitesse de reproduction des cellules blastiques. Donc, le nombre de cellules blastiques dans la moelle osseuse augmente et elles deviennent de plus en plus nombreuses dans le sang. Ces cellules blastiques prennent alors la place des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes qui sont sains. En l'absence de traitement, la LMC est mortelle, avec une évolution en 3 à 5 ans comportant une phase accélérée puis une phase dite blastique résultant d'une transformation aiguë prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire. Il existe ainsi un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés de la lignée myéloïde à une prolifération rapide de cellules immatures (hiatus de maturation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones). Dans de rares cas, la maladie sera diagnostiquée en phase accélérée voire blastique, où les manifestations cliniques et biologiques de la pathologie seront plus marquées et dont le délai de prise en charge devra être plus rapide. La technique du Southern-blot permet la détection de la translocation BCR-ABL mais elle n'est plus guère utilisée.

Au fur et à mesure que la LMC évolue, les symptômes suivants s'installent :

- fatigue qui s'intensifie petit à petit;
- douleur du côté gauche, près des côtes, parce que la rate est enflée;
- sensation de plénitude après avoir consommé un peu de nourriture (satiété précoce), ce qui peut se produire quand la rate est enflée et qu'elle empêche l'estomac de s'élargir quand on mange;
- perte de poids;
- infections fréquentes;
- Douleur osseuse.

En l'absence de traitement adapté réellement curateur, La LMC évolue naturellement en trois phases : (selon les critères de l'OMS 2016) (40)

- **La phase chronique** : pendant cette phase, la leucémie évolue lentement. En l'absence de traitement, cette phase dure en médiane quatre ans. (40)

Blastes sanguins (Sg) < 15 %

Blastes + myéloblastes (non différenciés morphologiquement) < 30 %

Basophiles < 20 %

Plaquettes >100 G/L.

(Ces critères ELN permettent de ne pas considérer une partie des patients comme étant en phase accélérée ou blastique pour l'inclusion dans des protocoles.)

- **La phase d'accélération** : Si un traitement n'est pas mis en œuvre, la maladie évolue après plusieurs mois vers la phase aiguë. (40)

1 ou plusieurs des critères suivants :

Persistence ou augmentation de la splénomégalie ne répondant pas au traitement

GB > 10 G/L

Plaquettes > 1000 G/L

Plaquettes < 100 G/L, sans lien avec le traitement

Basophiles Sg \geq 20%

Blastes dans le Sg et /ou la MO : 10 – 19 %

Présence d'anomalies cytogénétiques clonales additionnelles au Phi dites « major route » (duplication du Phi, +8, i (17q), trisomie 19...), caryotype complexe, ou anomalies en 3q26.2 (EVI1/MECOM)

Anomalies clonales associées au chromosome Phi, sous traitement.

- **La phase aiguë :** ou accélérée, la leucémie devient alors aiguë (ou blastique) avec les signes cliniques et biologiques de la leucémie aiguë. Dans 70 % des cas, il s'agit d'une leucémie aiguë myéloïde, dans 20 % d'une leucémie aiguë lymphoïde et dans 10 % d'une leucémie aiguë indifférenciée. (40)

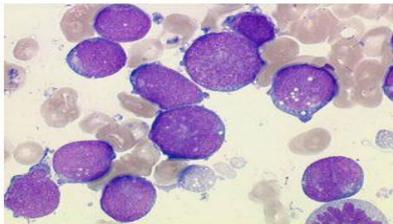
Blastes sanguins ou médullaires $\geq 20\%$,

Ou prolifération blastique extra médullaire (sauf rate),

Ou grands amas blastiques à la BOM

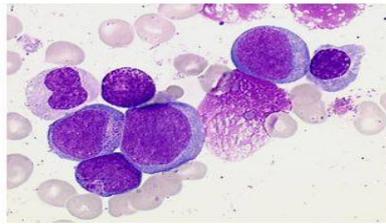
La LMC évolue en leucémie aiguë (LA) lymphoblastique dans 1/3 des cas et en LA myéloblastique dans 2/3 des cas.

LA Lymphoblastique (1/3)

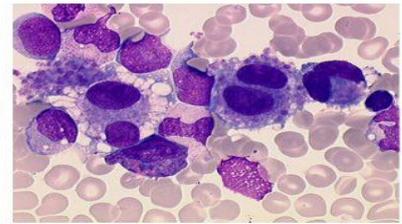


- Accélération brutale
- Basophilie parfois absente
- Blastose souvent importante
- Perox –
- LAL BII commune

LA myéloïdes (2/3)



- Installation plus lente
- Basophilie fréquente
- +/- fibrose
- Aspect de LAM classique (LAM1, M2, M5 ou M4)



- +/- dysmyélopoïèse
- Aspect de LAM avec dysplasie multilignée

Figure 14 : Evolution d'une LMC

VIII. COMPLICATIONS :

1. Vasculaires :

i. **Thromboses et hémorragies** : La thrombocytose qui accompagne tout syndrome myéloprolifératif peut être la cause de thromboses veineuses et d'hémorragies (penser à l'ulcère gastroduodéal). La thrombopathie qui peut être associée majore le risque hémorragique. Plus rarement une thrombopénie (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématome). (41)

ii. **Leucostase** : La leucostase due à l'hyperleucocytose peut provoquer une insuffisance respiratoire aiguë. Au fond d'œil, on peut également observer une rétinite leucémique. Phlébites des MI, Priapisme (thrombose des corps caverneux) et infarctus splénique. (41)

2. **Métaboliques** :

i. **Hyperuricémie** : L'hyper uricémie, conséquence de l'hyperleucocytose, peut se manifester par des crises de goutte ou des coliques néphrétiques (41)

ii. **Insuffisance rénale** : par tubulopathie au lysozyme. (32)

3. **Hématologiques** :

i. **Splénomégalie** : La splénomégalie peut se compliquer d'une hémodilution et d'un hypersplénisme s'accompagnant d'une thrombopénie et d'une anémie. Lorsqu'elle est majeure, il peut y avoir des infarctus spléniques voire un risque de rupture splénique. (41)

ii. **Thrombopathies acquises** : associées à un état pathologique, dans lesquelles les plaquettes sont malformées. Les anomalies du milieu environnant des plaquettes empêchent leur fonctionnement (dysprotéïnémie avec excès majeur d'immunoglobuline, insuffisance rénale avec augmentation de l'urée). (42)

iii. **La myélofibrose secondaire** : Les personnes atteintes de myélofibrose secondaire présentent également des symptômes de l'affection à l'origine de la myélofibrose. (43)

iv. **Insuffisance médullaire** : La myélofibrose qui accompagne la maladie peut être la cause d'une insuffisance médullaire. On retrouve alors une pancytopénie (anémie, thrombopénie et neutropénie) se manifestant par une asthénie, des hémorragies et des

infections à pyogènes. L'insuffisance médullaire peut également être due à un envahissement médullaire par des cellules immatures, les blastes, au cours de la phase accélérée ou aiguë de la maladie. (41)

- v. **Leucémie aiguë** : La transformation en leucémie aiguë secondaire ou acutisation est constante lors de l'évolution non traitée. Dans 70 % des cas, il s'agit d'une leucémie aiguë myéloïde, dans 20 % d'une leucémie aiguë lymphoïde et dans 10 % d'une leucémie aiguë indifférenciée. (41)

4. **Iatrogènes** : l'aplasie médullaire (41)

IX. TRAITEMENT :

Tenons compte des recommandations internationales ELN, NCCN, ESMO (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52), nous avons établi nos recommandations du traitement de première ligne, deuxième et troisième ligne ; pour la phase chronique, et la phase blastique.

1) LMC en phase chronique :

Traitement de première intention : 02 stratégies thérapeutiques de 1ère intention

- **ITK1** (Imatinib) uniquement pour les « patients à faible risque, intermédiaire avec comorbidités surtout cardiaques et sujet âgés »
- **ITK 2** pour les risques intermédiaires et élevés surtout sujet jeune en vue d'une rémission sans traitement (TRF) ou un désir de procréation

ITK1 de première génération :

Imatinib : Qui assure une survie de 8 ans chez presque 90 % des patients.

Mécanisme d'action : Il repose sur la neutralisation de tyrosine kinase de la protéine BCRABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de celle-ci. Il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation, une inhibition de la prolifération et l'induction de l'apoptose.

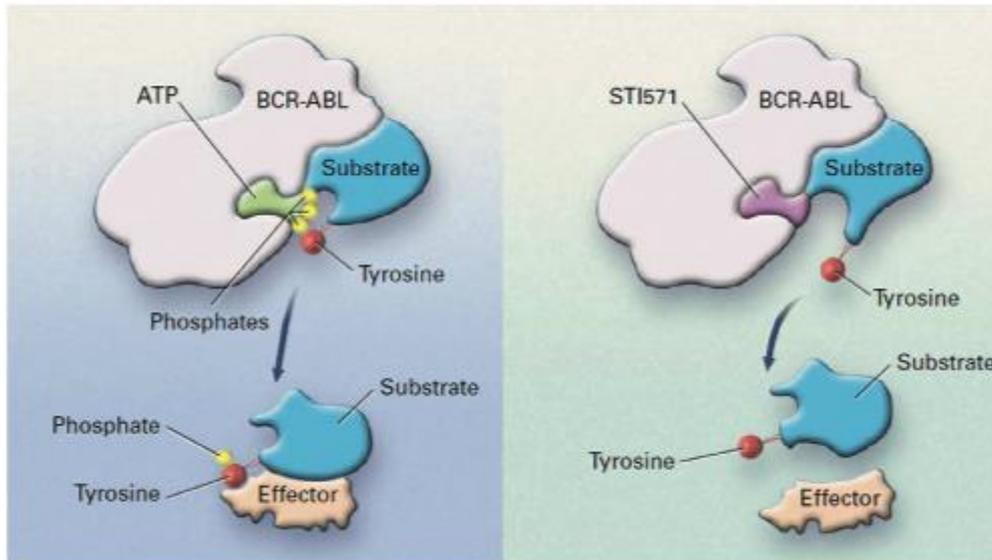


Figure 15 : Mécanisme d'action de l'imatinib

Deux présentations sont disponibles, sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 60 comprimés ronds dosés à 100 mg.
- boîte de 30 comprimés ovoïdes dosés à 400 mg. Ces comprimés sont de couleur jaune très foncé à brun orangé.

Posologie : - Adulte : 400mg/j phase chronique. 600mg/j phase accélérée. 800mg/j phase blastique.

Mode d'administration :

Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en 1 prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir à 12h d'intervalle. La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau.

Effets secondaires : Les plus fréquents :

- œdèmes superficiels notamment orbitaires
- Toxicité hématologique (surtout les 6 premiers mois)

- Prise de poids
- Nausées, vomissements
- Asthénie, céphalée
- Crampes musculaires, myalgies, douleurs ostéo-articulaires
- Toxicité cutanée : rash cutané
- Toxicité hépatique (transaminase, BT)
- Toxicité rénale

Interactions médicamenteuses : L'iso-enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est une source d'interaction médicamenteuse :

- Inhibiteurs enzymatiques, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 40 % : antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), érythromycine, clarithromycine, télichromycine, ritonavir.
- Inducteurs enzymatiques, entraînent une diminution des concentrations plasmatiques d'Imatinib : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital.

Les patients doivent être suivis régulièrement en consultation (après 1, 3, 6 et 12 mois pour la première année en l'absence d'événements indésirables).

La surveillance biologique doit comporter une NFS, des tests hépatiques (aspartate amino-transférases [ASAT], alanine amino-transférases [ALAT]), un dosage de la créatininémie et de l'uricémie. Elle est hebdomadaire le premier mois puis répétée une fois par mois.

Cette surveillance a pour objectif de dépister la survenue de cytopénies (neutropénie et/ou thrombopénie), d'une éventuelle toxicité hépatique et de perturbations hydro électrolytiques possiblement induites par le traitement.

Le suivi de l'efficacité du traitement repose sur l'examen clinique (disparition de la splénomégalie et des symptômes en rapport avec la maladie), la normalisation de la NFS et la disparition du chromosome Philadelphie sur le caryotype médullaire. Ce dernier examen sera effectué à 6 et 12 mois puis tous les 6 mois jusqu'à obtention de la RCYC. La surveillance de la maladie résiduelle, en biologie moléculaire par RT-PCR quantitative, constitue un élément majeur d'évaluation de la réponse au traitement pour les patients traités en première intention par l'imatinib mesylate.

ITK2 de deuxième génération : qui sont actuellement disponibles en Algérie et sont indiqués en première et ou en 2^{ème} ligne en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib quelle que soit la phase de la maladie.

- **Dasatinib** : est disponible sous forme de comprimés (20, 50, 70 et 140 mg), Phase chronique : 100 mg/j per os en une seule prise. Phase acutisée : 140 mg/j per os en une seule prise.

Mécanisme d'action

Il a une action inhibitrice de BCR-ABL 300 fois supérieure à celle de l'Imatinib in vitro. Il inhibe aussi PDGF-R et c-Kit. Il est actif sur les mutations : E 255 K, Y 253 H, F 359 C. Le Dasatinib est principalement éliminé par le foie.

Certains médicaments peuvent interférer avec l'effet du Dasatinib :

- Antifongiques : kétoconazole, itraconazole
- Antibiotiques érythromycine, clarithromycine, télichromycine
- Antiviraux : ritonavir
- Antiépileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
- Antituberculeux :- Rifampicine
- Inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique : Oméprazole- famotidine
- Antihistaminiques.

L'usage concomitant de ces thérapeutiques peut réduire l'exposition au Dasatinib. Les prises doivent être espacées d'au moins 2h avant ou après le Dasatinib. Ne pas prendre le Dasatinib avec du jus de pamplemousse.

Les effets secondaires : les plus fréquents sont identiques à ceux de l'imatinib :

Maux de tête, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, éruption cutanée, crampes, douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, œdèmes des chevilles et des paupières, prise de poids et cytopénies. Des douleurs thoraciques avec dyspnée sont en rapport avec un épanchement pleural retrouvé dans 10 – 20% des cas nécessitant l'arrêt momentané du Dasatinib avec prescription de corticoïdes à la dose de 1mg/kg/J pendant en moyenne 2-3 semaines.

- **Nilotinib** : sous forme de gélules de 150 mg et 200 mg gélules

Mécanisme d'action : Le Nilotinib est un Compétiteur de l'ATP, il se fixe sur la forme inactive de BCR-ABL pour inhiber la prolifération des cellules leucémiques primaires Ph+ entraînant leur apoptose. Il agit sur les mutations : F317 L, V 299 L, Q 252H

La posologie recommandée : est : - 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée en vue d'arrêt de traitement. - 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique en cas d'intolérance ou résistance à l'imatinib et phase accélérée. Il doit être pris deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ, en-dehors des repas. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les 02heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.

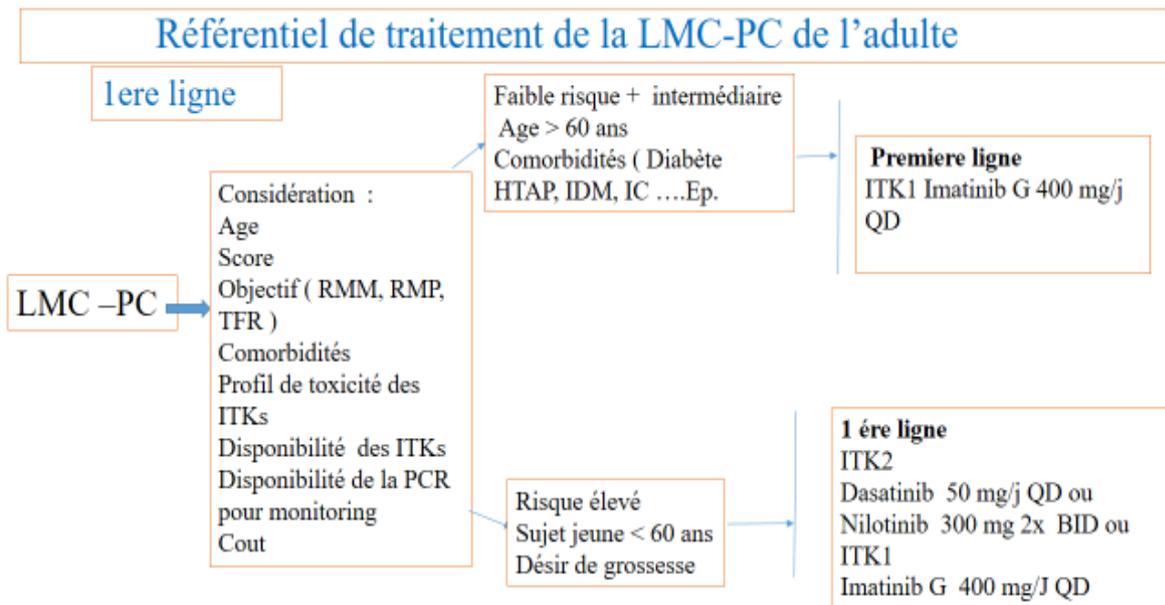
Les effets secondaires :

La toxicité hématologique : Les cytopénies induites sont en particulier une thrombopénie et une neutropénie. Une réduction de doses ou interruption du Nilotinib jusqu'à résolution est recommandée en cas de cytopénies sévères.

Les toxicités non hématologiques Elles sont en général modérées à type d'éruptions cutanées, prurit, céphalées, troubles du transit et asthénie . Au plan biologique, la cytolysé hépatique est fréquente, parfois de grade 3-4. -Une hyper bilirubinémie libre

bénigne peut se voir, elle est due à l'inhibition de l'enzyme UDP glucuronyl transférase (UGT1A1) - L'hyper lipasémie est fréquente ; cependant, elle est rarement associée à une pancréatite clinique. Des hyperglycémies et des hyper cholestérolémies sont possibles.

Des accidents occlusifs artériels ont été rapportés chez des patients traités par Nilotinib. Il est à noter que ces patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire (anomalies gluco-lipidiques) avant le traitement, suggérant que le Nilotinib pourrait aggraver une artériosclérose préexistante.

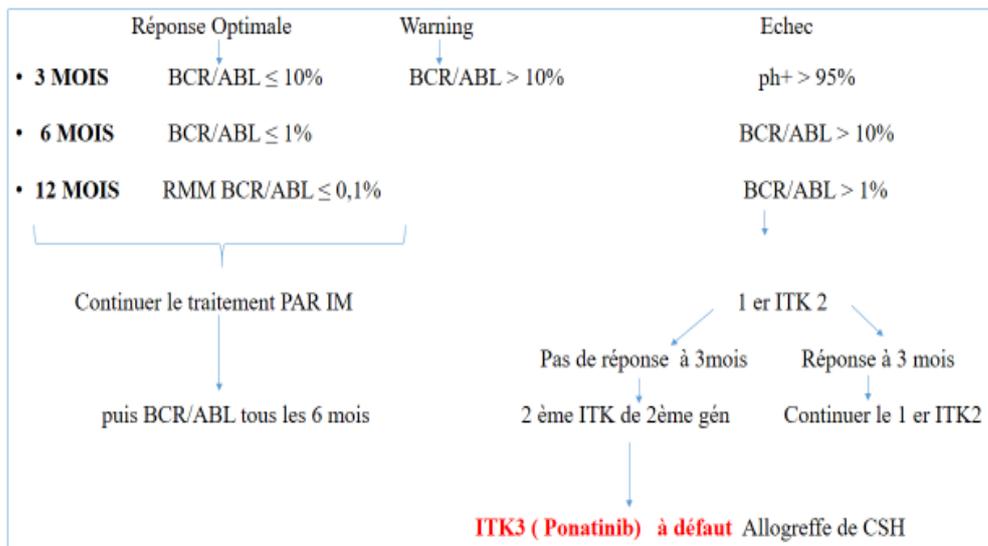


Surveillance et monitoring : Inspirées des recommandations de L'ELN et le NCCN, nous avons défini le monitoring et les réponses sous anti tyrosines kinases (ITK1 ou ITK2) comme suit:

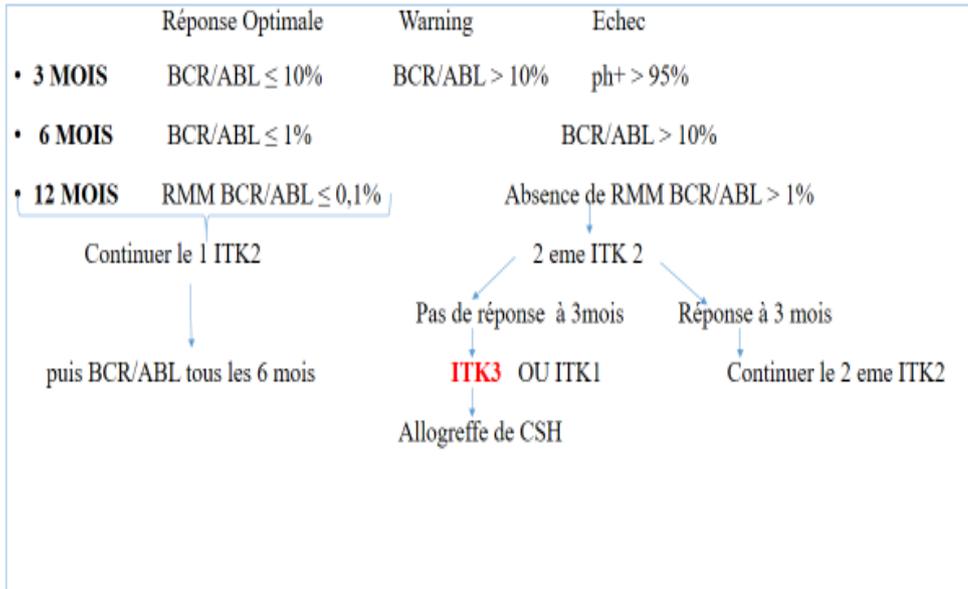
Les recommandations Algériennes de réponse aux ITK 1 ou ITK2

Pourcentage de cellules porteuses du gène Bcr- Abl	Time			
	3 mois	6 mois	12 mois	Plus de 12 mois
> 10 %	Warning	Echec	Echec	Echec
≤ 0,1%	Optimal	Optimale	Optimale	Optimale
> 1 % ≤ 10%	Optimal	Warning	Echec	Echec

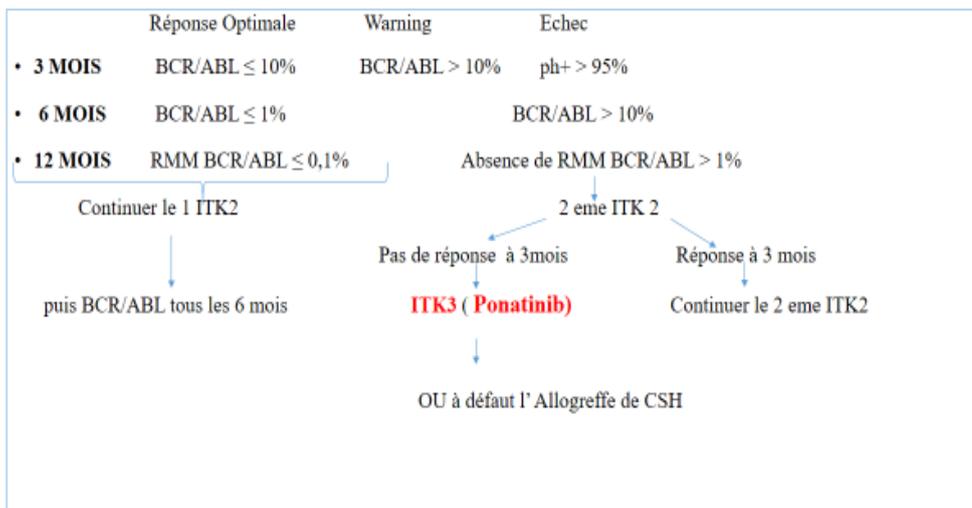
Monitoring sous Imatinib en première ligne



Monitoring sous ITK de 2ème génération 1 ere ligne



Monitoring sous ITK de 2ème génération 2 eme ligne



Temps	Réponse optimale			Signes d'alertes			Echec thérapeutique		
	ESMO 2017	ELN 2020	NCCN 2018	ESMO 2017	ELN 2020	NCCN 2018	ESMO 2017	ELN 2020	NCCN 2018
A 12 mois	RCyC BCR-ABL ≤0.1%	BCR-ABL ≤0.1%	RCyC BCR-ABL ≤1%	0.1% < BCR-ABL ≤ 1%	0.1% < BCR-ABL ≤1%	1% < BCR-ABL ≤ 10%	Ph ≥1% BCR-ABL >1%	BCR-ABL >1%	Ph ≥1% BCR-ABL >10%
>18 mois (ESMO) ou > 12mois (NCCN)	BCR-ABL ≤0.01%	NA	BCR-ABL <0.1%	0.1% < BCR-ABL ≤ 1%	NA	0.1% ≤ BCR-ABL ≤ 1%	NA	NA	Ph ≥1% BCR-ABL >1%
A n'importe quel moment	NA	BCR-ABL ≤ 0.1%	NA	NA	Perte de la RMM	NA	Perte de RHC Perte de RCyC Perte de RMM	BCR-ABL >1%	Perte de RHC Perte de RCyC Perte de RMM

Figure 16 : Critères de réponse au traitement selon l'ELN, NCCN et ESMO

Pour la surveillance : Le bilan biologique comporte :

- une numération/formule sanguine NFS
- un bilan hépatique et le dosage de la créatinine et de l'uricémie.
- La calcémie, le dosage de la magnésémie
- Bilan lipidique
- Bilan thyroïdien (TSH) Il est hebdomadaire, au début, le premier mois, puis mensuel par la suite. Le suivi médical peut être renforcé en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, de maladie cardiaque ou chez les patients traités par de la lévothyroxine après une ablation de la thyroïde.
- Lipasémie et amylasémie si douleurs abdominales sous Nilotinib
- ECG à 7 jours après le début du Nilotinib
- Telethorax si signe d'appel sous Dasatinib

Pour la tolérance :

L'intolérance est définie comme toute toxicité de grade 3 et 4 (G3-G4) considérée comme possiblement due à l'ITK à une dose ≥ 400 mg /j sous imatinib, 100 mg/j sous

Dasatinib et 800 sous Nilotinib en deuxième ligne ou 600 mg/j en première ligne ayant entraîné un arrêt ou une réduction de la dose.

- Grade ≥ 3 malgré la réduction de dose et traitement symptomatique
- Grade ≥ 2 de durée > 1 mois ou récidivant plus de 3 fois malgré l'adaptation de dose

Pour la toxicité extra hématologique : Afin de limiter les toxicités digestives :

Les patients doivent être informés qu'une prise du traitement pendant le repas, quand elle est possible, permet d'atténuer les effets indésirables digestifs.

La modification du régime alimentaire peut aussi améliorer les troubles digestifs.

Si l'ITK est prescrit en une prise par jour, une prise le soir pourrait également permettre de limiter l'intensité du ressenti par le patient.

Les patients doivent être informés de la nécessité de suivre régulièrement leur poids pour détecter une éventuelle rétention hydrique.

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler tout traitement par ITK avant un geste invasif et de suspendre celui-ci la veille, en particulier le Dasatinib (thrombopathie induite par le Dasatinib).

Afin de limiter la toxicité cutanée des ITK, les patients doivent être informés de la nécessité de limiter leur exposition au soleil (idéalement pas d'exposition au soleil entre 10 heures et 16 heures lors des périodes estivales), d'utiliser une protection solaire (idéalement protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevé à appliquer toutes les deux heures) et d'appliquer sur la peau un émollient une à deux fois par jour en cas de peau sèche.

❖ Les recommandations thérapeutiques en deuxième et troisième ligne

Traitement de deuxième ligne

ITK2 : qui sont actuellement disponibles en Algérie et sont indiqués en 2^{ème} ligne en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib quelle que soit la phase de la maladie

- Dasatinib

- Nilotinib

Traitement de 3^{ème} ligne :

ITK3 : Les antityrosines de 3ème génération

Ponatinib (AP24534; ICLUSIG®, ARIAD) : Approuvé par la FDA en décembre 2012 pour le traitement des patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ résistante ou intolérante à un traitement antérieur par ITK. (53)

Le Ponatinib est considéré comme un ITK de troisième génération dans le sens où c'est la seule molécule disponible ayant montré une activité dans la LMC en présence d'une mutation T315I. C'est un pan-inhibiteur BCR-ABL avec une activité BCR-ABL 500 fois plus puissante que l'imatinib. Mais il a été objet d'un avertissement de la FDA et l'EMA en 2013 après la survenue d'événements thrombotiques cardiovasculaires grave. En janvier 2014, la FDA a autorisé la réintroduction du Ponatinib sur le marché, mais uniquement pour les patients pour lesquels aucun autre ITK n'est indiqué (20, 21,22).

Posologie et mode d'administration :

45 mg/ jour Les comprimés sont à avaler entiers, au cours ou en dehors du repas, au même moment de la journée.

Indications :

Il est indiqué chez les patients atteints de LMC en phase chronique avec mutation T315I et si résistance aux ITK 1 et 2 générations.

Effets secondaires :

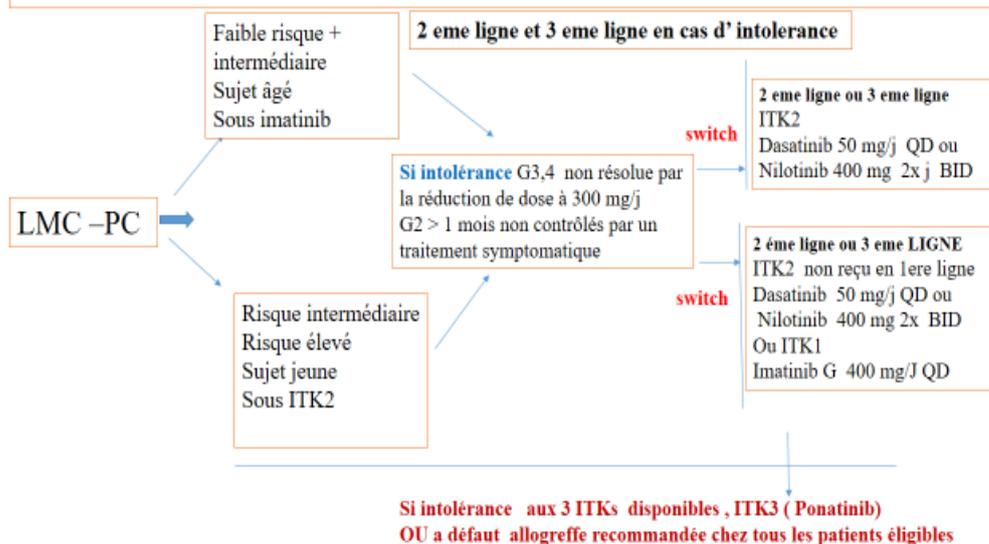
Pancytopénie, nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée douleurs abdominales. Toxicité cardiovasculaire, occlusions artérielles et veineuses. Toxicité hépatique, hyperglycémie.

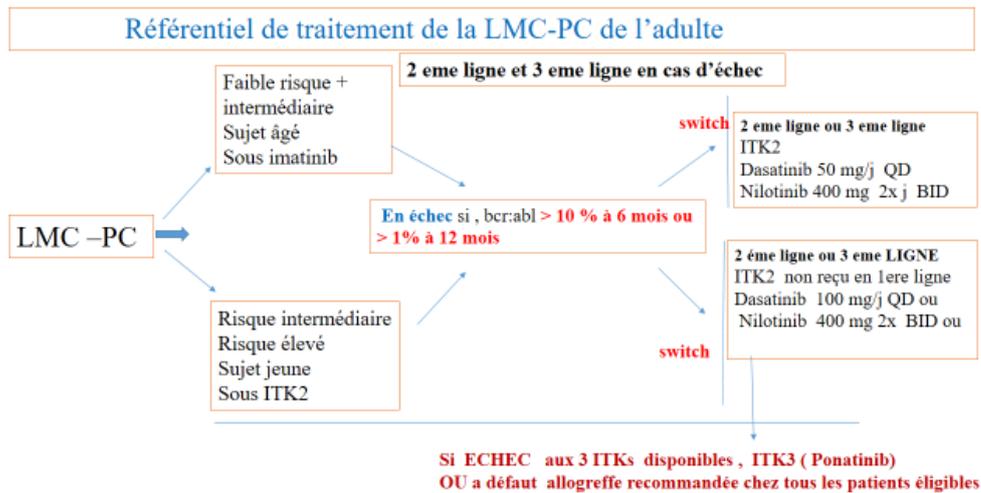
Référentiel de traitement de la LMC-PC de l'adulte

2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne

- **Si Imatinib 1^{ère} ligne :**
 - Si intolérance à l'imatinib → on passe au nilotinib ou le dasatinib
 - Si échec à l'imatinib → on passe au dasatinib en 2^{ème} ligne ou le nilotinib en en 3^{ème} ligne ou Ponatinib
 - Si échec à l'imatinib → on passe au nilotinib en 2^{ème} ligne ou le dasatinib en en 3^{ème} ligne ou Ponatinib
- **Si dasatinib 1^{ère} ligne :**
 - Si intolérance au dasatinib → on passe au nilotinib en 2^{ème} ligne
 - Si intolérance au nilotinib → on passe à l'imatinib en 3^{ème} ligne .
 - Si échec au dasatinib → on passe au nilotinib en 2^{ème} ligne ou au Ponatinib et à défaut à la GMO
- **Si nilo 1^{ère} ligne**
 - Si intolérance au nilotinib → on passe au dasatinib en 2^{ème} ligne
 - Si intolérance au dasatinib → on passe à l'imatinib en 3^{ème} ligne .
 - Si échec au Nilotinib → on passe au dasatinib en 2^{ème} ligne ou au Ponatinib et à défaut à la GMO

Référentiel de traitement de la LMC-PC de l'adulte





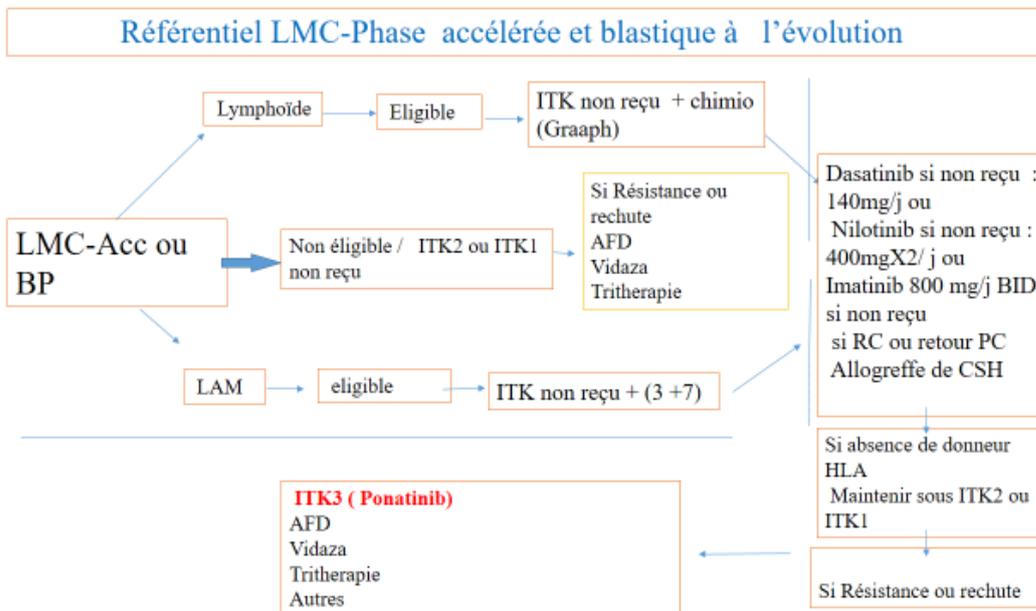
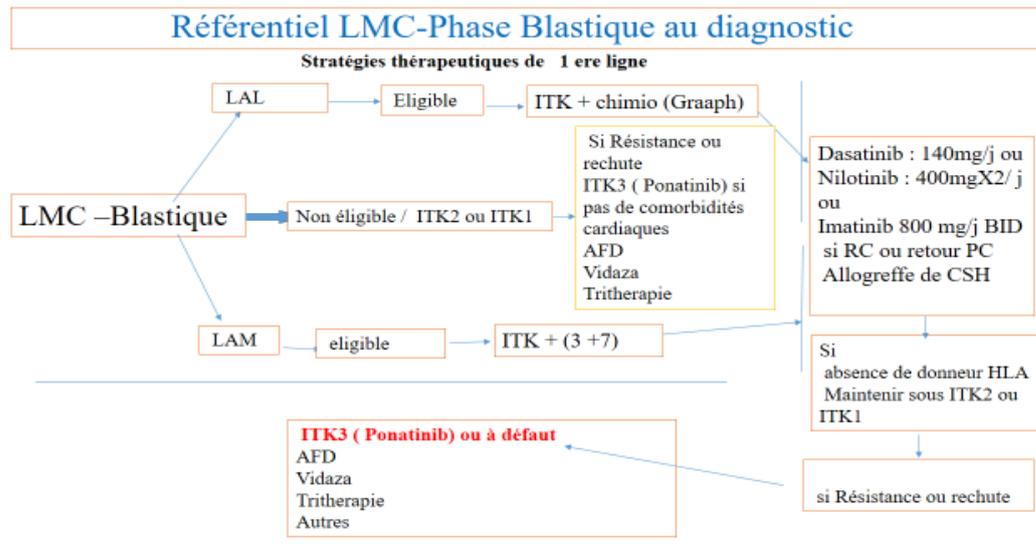
Effets indésirables		
Effets indésirables « mineurs »	Effets préoccupants	Complications sévères
IM	fatigue, crampes, rétention hydro-sodée, diarrhée, nausées, rash, hypophosphorémie Douleurs osteo articulaires	allongement QT
NILO	rash, hyperbilirubinémie et lipasémie, hyperglycémie et lipidémie	allongement QT, hyperlipidémie et glycémie occlusion artérielle pancréatite
DASA	allongement QT, épanchement pleural, effets immunologiques, thrombopénie et thrombopathie	HTAP
BOSU	diarrhée, nausées, cytolysé hépatique	
PONA	rash, hyperlipasémie	allongement QT occlusion artérielle

NOVARTIS

Figure 17 : Effets secondaires les plus décrits sous ITK

2) **LMC en phase accélérée et blastique** : deux stratégies

Selon que la progression est récemment diagnostiquée ou au cours de l'évolution d'une LMC déjà traitée par les ITK (54). Nous nous sommes référés aux recommandations internationales ELN ET NCCN.



Prise en charge des patients en échec aux ITK1 ou ITK2

Vérifier l'observance

Rechercher des mutations Surtout la 315I

Ponatinib ou Typage HLA si éligible pour une allogreffe de CSH

3) Autres options de traitement :

(a) Allogreffe de moelle osseuse :

En cas de réponses incomplètes ou de rechutes lors de l'utilisation des ITK de première et seconde génération chez les patients en phase chronique, et lorsque cela est envisagé comme une meilleure option chez les patients en phase accélérée et chronique, certains malades peuvent bénéficier d'une transplantation de moelle osseuse. Le taux de guérison varie de 15 à 40% en phase accélérée et de 5 à 20% en phase blastique. La survie globale à 3 ans est de 88% pour les patients greffés en phase chronique, de 94% pour les greffés en phase accélérée et de 59% pour les greffés en blastique.

Selon les recommandations ELN de 2013, l'allogreffe est envisagée chez les patients jeunes, en phase blastique au moment du diagnostic ou qui progressent en phase blastique après un traitement par ITK ; pour les patients jeunes en phase accélérée au moment du diagnostic et qui progressent sous ITK ; pour les patients jeunes en phase chronique en échec après deux lignes de traitement par ITK, et qui progressent lors d'une troisième ligne par ITK.

La greffe allo génique consiste en le prélèvement de moelle osseuse d'un donneur compatible après typage des antigènes d'histocompatibilité (HLA compatible 10/10) afin d'éviter les réactions de rejet ou d'attaque du greffon. Une compatibilité à 100% n'existe que chez les jumeaux homozygotes mais on peut s'en rapprocher au sein d'une fratrie ou de donneurs non apparentés dont les cellules sont antigéniquement proches de celles du receveur. Après administration de facteurs de croissance G-CSF au donneur, un prélèvement sanguin est effectué et une cytophérèse est réalisée : elle consiste en le prélèvement de CSH directement dans le sang par la centrifugation de ce dernier, aboutissant à une séparation des différents éléments du sang en fonction de leur densité et/ou de leur taille. Les cellules souches sont ensuite réinjectées au receveur par voie intraveineuse. Au préalable, le receveur aura subi une aplasie médullaire par chimiothérapie et/ou radiothérapie, c'est le conditionnement myélo-ablatif. Les cellules médullaires anormales retrouvés dans la LMC seront alors détruites et remplacées par les cellules souches saines du donneur, permettant au receveur de produire, à terme, des cellules médullaires et sanguines saines. Le temps de l'aplasie médullaire, le receveur est placé en milieu protégé stérile et est traité en préventif par une antibiothérapie massive. Les complications majeures de l'allogreffe de moelle osseuse sont dues à

l'aplasie qui dure entre 2 et 6 semaines, rendant le receveur vulnérable face aux infections bactériennes, virales et fongiques. Il existe aussi des réactions des cellules du greffon contre les cellules de l'hôte (GVHD) de façon aléatoire. Elles sont d'autant plus fréquentes que la compatibilité HLA est faible et que l'âge du receveur est élevé, et se manifeste par un rash, une diarrhée, une atteinte hépatique et justifie un traitement préventif immunosuppresseur.

On note qu'il existe également des greffes de moelle autologue, lorsqu'aucun donneur n'est compatible. La moelle osseuse est alors prélevée chez le patient lorsqu'il est en rémission et congelée dans l'éventualité d'une rechute. Elle sera alors réinjectée après un traitement myéloablatif.

Enfin, il est aussi possible de greffer uniquement des cellules souches autologues ou allogéniques par recrutement de cellules souches dans la circulation sanguine, après administration de facteurs de croissance et cytophérèse. Les cellules autologues sont également collectées en phase de rémission et recueillies lors d'un prélèvement par circulation extracorporelle.

(b) INTERFERON ALPHA :

Lorsqu'un traitement par ITK a échoué ou est mal toléré et que la greffe de moelle osseuse ne semble pas envisageable, de par l'éligibilité des patients à cette dernière ou à cause d'une absence de donneur HLA compatible, l'alternative thérapeutique qui se présente est l'utilisation de l'interféron- α 2b (INTRONA®) ou de l'interféron- α 2a (ROFERON-A®). Bien que ce soit des molécules hautement purifiées obtenues par des techniques d'ADN recombinant, ces deux molécules agissent à la façon des interférons humains en déclenchant, après fixation sur leurs récepteurs cellulaires, des réactions intracellulaires permettant la production d'enzymes. Cette production enzymatique confère l'effet des interférons, à savoir une résistance aux virus et une activité antiproliférative anti tumorale immun modulatrice.

L'INTRONA® est utilisé en monothérapie lorsque la greffe de moelle osseuse n'est pas envisageable dans la LMC Ph+ et peut aussi être utilisé en combinaison avec une chimiothérapie à base de cytarabine. ROFERON-A®, quant à lui, est indiqué dans la

LMC Ph+ en phase chronique chez les patients ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle osseuse dans un futur proche, bien que son efficacité curative potentielle n'a pas encore été démontrée dans cette indication.

Il est à noter que l'utilisation des interférons à faible dose, en bithérapie avec les ITK BCR-ABL, provoque un effet immunitaire supplémentaire contre la LMC et peut être une stratégie thérapeutique.

L'INTRONA® est administré en sous cutané pour une durée de 8 à 12 semaines à la dose quotidienne de 4 à 5 millions d'UI/m², seul, ou en association avec la cytarabine (Ara-C), à la dose de 20mg/m² dix jours par mois. Lorsqu'au bout de ces 8 à 12 semaines, une rémission hématologique partielle ou une cyto réduction significative est obtenue, le traitement doit être interrompu.

ROFERON-A® est également administré quotidiennement, en sous-cutané ou en intramusculaire, pour 8 à 12 semaines selon le schéma qui suit : 3 mUI/j du jour 1 à 3, 6 mUI/j du jour 4 à 6, et de 9 mUI/j à partir du jour 7. À l'issue de cette instauration, les patients répondeurs doivent continuer à 52 être traités jusqu'à obtention d'une RHC, ou pendant 18 mois maximum. Lorsqu'ils sont en RHC, une injection de 9 mUI trois fois par semaine est pratiquée, pour espérer l'obtention d'une réponse cytogénétique.

Les effets secondaires les plus fréquemment du traitement par interférons sont un syndrome pseudo grippal à la suite de l'injection (fatigue, fièvre, frissons, perte d'appétit), des douleurs musculo squelettiques, des troubles gastro-intestinaux de type diarrhées et douleurs abdominales, une anorexie, ainsi que des affections buccales, des affections cutanées, des alopecies et hypersudations, des manifestations cardio pulmonaires.

(c) Chimiothérapie cytotoxique :

Une chimiothérapie cytotoxique peut être envisagé en dernière ligne, chez les patients non éligibles à une greffe de moelle osseuse et ne répondant, ou ne tolérant pas les ITK. Cependant, son utilisation se limite souvent à un prétraitement dans le but de diminuer une leucocytose ou une splénomégalie, ainsi qu'à visée myéloablative préalable à une greffe. Les molécules les plus fréquemment utilisées sont le busulfan et l'hydroxyurée.

(d) Radiothérapie :

La radiothérapie externe peut être indiquée dans la LMC, lorsque la chimiothérapie n'a pas suffi à réduire la splénomégalie et que la rate exerce une pression sur les autres organes, mais aussi dans le but de réduire le nombre de cellules leucémiques en préparation à une greffe de moelle osseuse, ou encore à visée palliative lorsque la propagation de la leucémie devient trop douloureuse.

Les effets secondaires des radiothérapies sont, comme pour la chimiothérapie très personne dépendants. Toutefois les plus fréquents sont des érythèmes cutanés, de la fatigue, des nausées et vomissements, ainsi que des diarrhées.

(e) Soins de support :

En plus des traitements spécifiques de la LMC, le patient reçoit fréquemment des soins de support qui ont pour but de palier aux effets indésirables des traitements spécifiques et aux différents symptômes causés par la maladie.

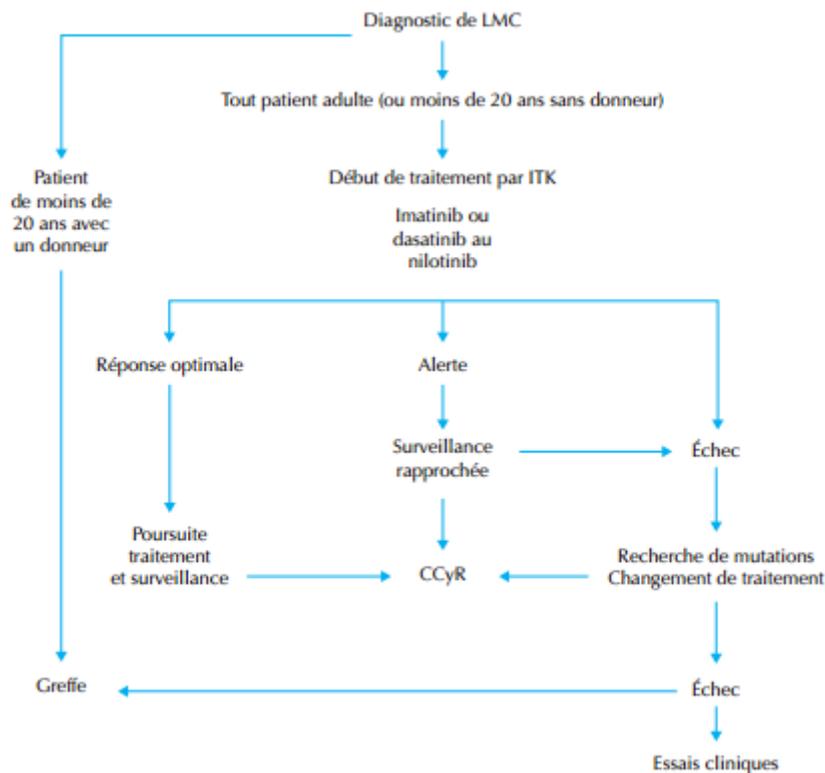


Figure 18 : Schéma thérapeutique pratique d'un nouveau cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) diagnostiquée en phase chronique

4) REPONSE AU TRAITEMENT:

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

. Réponse hématologique

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

. Réponse cytogénétique

La réponse cytogénétique est évaluée sur l'analyse d'au moins 20 métaphases médullaires. Elle est dite minimale pour la persistance de 66 à 95 % de métaphases médullaires comportant le chromosome de Philadelphie, mineure pour la persistance de 36 à 65 % de métaphases positives, partielle pour la persistance de 1 à 35 % de métaphases positives et complètes (réponse cytogénétique complète (CCyR)) en l'absence de chromosome de Philadelphie sur toutes les métaphases observées. Dans le cadre d'une réponse optimale, le patient sous traitement doit présenter une réponse cytogénétique au moins minimale à trois mois, partielle à six mois et complète à 12 mois. Si la réponse est seulement mineure à six mois, il s'agit d'une alerte. Les autres cas et la perte de la CCyR sont des échecs du traitement qui doivent motiver une nouvelle ligne thérapeutique. Cette importance de la réponse cytogénétique est confirmée par les études de cohortes : 78 % des patients ayant atteint une CCyR sont en vie dix ans après le diagnostic. La CCyR est donc considérée comme l'objectif du traitement. Jusqu'à son obtention, un caryotype médullaire doit être réalisé tous les trois à six mois, puis sa persistance et une éventuelle évolution clonale doivent être évaluées par caryotype tous les 12 à 24 mois.

. Réponse moléculaire

Il a été montré que parmi les patients ayant atteint la CCyR, deux groupes se distinguent encore sur le plan pronostique, selon que le transcrit de fusion *BCR-ABL* reste ou non détectable : la réponse moléculaire majeure (MMR) a donc été définie comme un rapport d'expression de *BCR-ABL* et d'un gène de contrôle inférieur ou égal à 0,1 %. La MMR doit être atteinte en 18 mois de traitement dans le cadre d'une réponse optimale. Cependant, les patients n'obtenant pas de MMR ne sont pas considérés en échec du traitement : il s'agit d'une alerte nécessitant un suivi rapproché. La perte de la MMR est en revanche considérée comme un échec du traitement. Une réponse moléculaire dite complète (CMR) a été définie comme l'indétectabilité de *BCR-ABL* en RT-PCR.

Les recommandations de l'European Leukemia Network (ELN) guident le clinicien confronté à des alertes ou à des échecs. En cas d'échec du traitement, un changement d'ITK doit être immédiatement réalisé et une allogreffe peut être proposée en fonction des patients.

Table VII : Définition des critères de réponse au traitement

Tableau 1. Définition des critères de réponse au traitement¹.

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

NFS : numération, formule sanguine.

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

5) Traitements particuliers:

(a) LMC et grossesse : (55) (56)

De nombreuses patientes en âge de procréer demandent conseil concernant les effets de la LMC et des ITK sur la fertilité, la grossesse et les effets sur la progéniture. Une communication sensible et éclairée est obligatoire, tout comme une bonne collaboration avec les collègues obstétricaux

La grossesse est aujourd'hui une option envisageable pour les femmes qui ont reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC), en dépit d'un traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) dès la conception.

C'est ce qui est ressorti de notre expérience dans la pratique quotidienne et des données provenant du registre du réseau de recherche européen sur la leucémie (European Leukemia Net, ELN). L'étude a montré que la majorité des grossesses (77 %) des patientes atteintes d'une LMC se concluent par un accouchement normal, et qu'une bonne gestion des traitements (le plus souvent interrompus dès l'implantation) conduit à des résultats sûrs à la fois pour la mère et l'enfant. (55)

Il est important d'insister sur le fait qu'il n'existe pas une solution standard lorsqu'on planifie une grossesse après avoir reçu un diagnostic de LMC.

Chaque cas doit faire l'objet d'une évaluation précise au tout début et d'un suivi tout au long de la grossesse, tant par des onco-hématologues que par des obstétriciens, pour assurer la santé de la mère et de l'enfant.

De manière générale, si une rémission moléculaire profonde est présente et qu'une femme est éligible à l'arrêt des traitements, une grossesse peut être planifiée en toute sécurité, alors que sans rémission moléculaire profonde (ou du moins sans réponse moléculaire majeure), les risques augmentent. (55)

Il s'agit d'évaluer et de prendre en compte les risques et les bénéfices liés à une interruption, voire une modification, du traitement.

Une surveillance stricte et fréquente est d'une importance capitale au cours de ces grossesses.

D'autre part, il y a des cas qui évoluent rapidement et nécessitent l'administration d'un nouveau traitement même au cours du premier trimestre.

Dans ce dernier cas, l'interféron pourrait être une option et le traitement ne devrait pas inclure d'ITK. Les ITK pourraient être utilisés aux stades plus avancés, mais pas tous : le Nilotinib et l'imatinib pourraient être envisagés, en particulier parce qu'ils traversent mal la barrière placentaire.

Le manque d'observance est un autre problème important chez les femmes atteintes d'un LMC.

Il peut arriver qu'une femme décide d'arrêter le traitement et de planifier sa grossesse sans consulter son médecin. Il s'agit d'une décision très risquée, qui peut même être fatale.

Il est évident que les hommes qui prennent un ITK de première ou deuxième génération n'ont pas un risque plus élevé d'anomalies chez leurs enfants. C'est pourquoi, les hommes qui envisagent de concevoir un enfant ne doivent pas arrêter de prendre de l'imatinib, du bosutinib, du Dasatinib ou du Nilotinib. Les données sont rares/absentes pour le Ponatinib et l'asciminib. Des modifications de la qualité et de la morphologie du sperme peuvent être présentes au moment du diagnostic et restent inchangées après l'imatinib.

Le diagnostic d'une LMC au décours d'une grossesse :

Les options de poursuite ou d'arrêt du traitement et de poursuite ou non de la grossesse doivent être discutées de manière exhaustive :

- ✓ **Si grossesse jeune avant 12 semaines :** selon le souhait de la patiente :
 - Interruption thérapeutique de la grossesse
 - Ou Interféron alpha ou pégylé si disponible
- ✓ **Si grossesse après 12 semaines :**
 - Interféron alpha ou pégylé durant toute la grossesse ou le premier trimestre si disponible
 - Imatinib à partir du 2 ou 3^{ème} trimestre si nécessaire
 - Hydroxyurée à défaut, à partir du 3^{ème} trimestre

L'interruption de grossesse est à envisager dans le cas d'une maladie plus avancée

Grossesse accidentelle sous ITK :

Il faut prendre en compte l'état hématologique de la mère et les risques évolutifs liés à l'arrêt du traitement ainsi que le risque fœtal potentiel.

- le traitement par imatinib ou ITK2 doit être interrompu.
- Une ITG est probablement une mesure de prudence avant 12 semaines
- Si cette attitude n'est toutefois pas souhaitée par la patiente, une échographie précoce à 12 semaines doit être réalisée de façon à s'assurer de l'absence de malformations fœtales.

- Si nécessaire, et en particulier en l'absence de réponse optimale, un traitement par IFN α sera prescrit à doses progressivement croissantes durant la grossesse
- Reprise de l'ITK à partir du 2 ou 3^{ème} trimestre

Programmer une grossesse chez une patiente sous ITK :

Les femmes éligibles à un essai de TFR peuvent également interrompre en toute sécurité leur ITK afin de concevoir. La prise en charge dépend ensuite du maintien ou de la perte de la réponse moléculaire profonde (DMR).

Patiente en réponse profonde : au moins une RMM4 et RMM4.5

- Arrêt de l'ITK 3 mois avant la conception et reprise du traitement après l'accouchement si RMM perdue
- Allaitement contre indiqué sauf RMM maintenue.
- Surveillance de la biologie moléculaire tous les 2 mois selon la disponibilité de la PCR
- Retraitement si perte de la réponse Moléculaire majeure par :
 - Interféron alpha ou pégylé
 - Imatinib ou Nilotinib à partir du 2 ou 3^{ème} trimestre si nécessaire
 - Hydroxyurée, à partir du 3^{ème} trimestre

Les femmes qui perdent leurs (DMR) et ne sont pas encore enceintes devraient reprendre le traitement, peut-être avec un ITK plus puissant, et pourraient essayer de l'interrompre à nouveau en cas de réponse moléculaire profonde, elle a été rétabli et maintenu pendant la durée appropriée.

Une faible sécrétion d'ITK dans le lait maternel contre-indique leur utilisation pendant l'allaitement.

(b) LMC de l'enfant :

En raison de la rareté de la maladie dans la population pédiatrique, les recommandations internationales se concentrent principalement sur la prise en charge des patients adultes atteints de LMC (44) (57) (47). Un groupe d'experts a proposé des recommandations spécifiques à la pédiatrie en s'inspirant de la prise en charge de l'adulte.

Indication des ITK2 chez l'enfant

- Le dasatinib est indiqué dans les formes de LMC nouvellement diagnostiquées ou en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib ou LAL Ph+
- La posologie quotidienne initiale de SPRYCEL comprimés recommandée chez les patients pédiatriques est indiquée dans le Tableau 1.
- Poids corporel (kg) a Dose quotidienne (mg)
- de 10 à moins de 20 kg 40 mg
- de 20 à moins de 30 kg 60 mg
- de 30 à moins de 45 kg 70 mg
- au-dessus de 45 kg 100 mg

Le comprimé n'est pas recommandé pour les patients de moins de 10 kg ; la poudre pour suspension buvable doit être

Les résultats ont confirmé que l'introduction des ITKS a révolutionné la prise en charge de la LMC de l'enfant en remplacement de l'allogreffe avec une prolongation de la SG et la SSE. (58) (59) (60) (61)

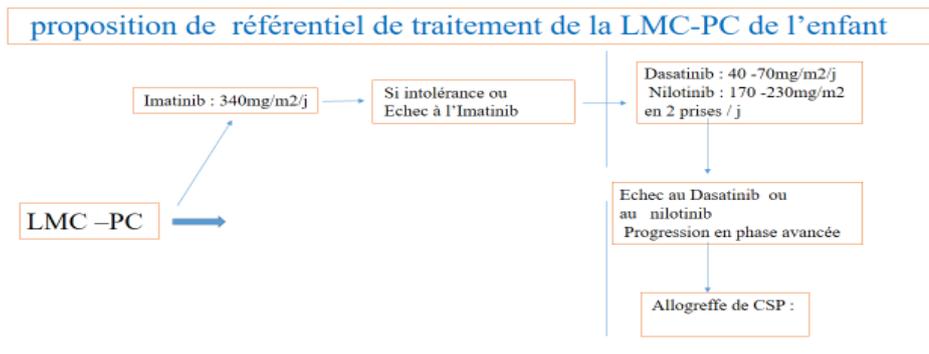
Indication des ITK2 chez l'enfant

TASIGNA est le traitement des patients pédiatriques atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Tableau : schéma posologique du nilotinib 230 mg/m² deux fois par jour

Surface corporelle (SC)	Dose en mg(deux fois par jour)
Jusqu'à 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg



6) Arrêt du traitement par les ITKs :

Les recommandations de l'ELN 2020 pour le diagnostic et la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique(LMC) incluent pour la première fois la stratégie d'arrêt de traitement (Treatment-free rémission, TFR) comme un objectif à atteindre chez certains patients (62) :

Malgré un profil de tolérance relativement bon, les ITK entraînent des effets secondaires pouvant altérer la santé et la qualité de vie.

Comme les jeunes et les femmes ayant un désir de parentalité.

Pour éviter les désagréments liés à la prise quotidienne d'un médicament.

Pour réduire le coût lié à un traitement continu, donc des économies pour le patient comme pour le système de santé.

Critères cliniques pour l'arrêt de l'ITK : (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74)

Âge 18 ans et plus

Phase de la LMC : Phase chronique uniquement

Transcrits BCR-ABL1 type : e13a2, e14a2 ou e13a2 + e14A2 (b3a2 ; b2a2)

Durée du traitement par ITK Au moins 3 ans

Réponse moléculaire : RM4 et RM4.5

Durée de la RMP au moins 2 ans

Antécédents de traitement / Aucune progression, résistance ou réponse sous-optimale

Les critères pour l'envisager :

La fréquence de la surveillance de la biologie moléculaire recommandée :

- Est mensuelle les 6 premiers mois
- Puis tous les 2 mois les 6 mois suivants.
- La deuxième année, une surveillance trimestrielle est recommandée et pourra ensuite être poursuivie sans limitation de temps tous les 3 mois.

En cas de perte de réponse moléculaire majeure (BCR-ABL1 > 0,1% IS) sur un seul contrôle, le traitement devra être repris sans délai.

Le patient devra être informé au préalable du risque possible de survenue d'un syndrome de sevrage aux ITK.

Une attention particulière sera portée aux patients traités pour un diabète, par lévothyroxine (TSH), warfarine ou fluindione (INR) du fait du risque de rebond.

Arrêt du traitement par les ITKs chez nos patients Algériens :

Les mêmes recommandations de l'ELN 2020 avec surveillance de la PCR selon les Possibilités.

- ITK 1 pendant plus de 5 ans et RM 4 ou 4.5 (confirmée sur 2 prélèvements à un mois d'intervalle) de plus de 5 ans
- ITK2 actuel en première intention ou en deuxième intention, si l'intolérance était la seule raison de changer d'ITK.
- ITK2 pendant plus de 3 ans et RM 4 ou 4.5 (confirmée sur 2 prélèvements à un mois d'intervalle) de plus de 2 ans

La décision d'arrêt du traitement doit être collégiale avec consentement du patient.

Quel monitoring?

BCR/ABL tous les 2 mois pendant la première année, puis tous les 3 mois pendant la 2^{ème} année

Reprise des ITK si perte de la RMM3 (> 0,1%) sur un prélèvement.

Recommandations concernant l'arrêt de l'ITK

Étude (n)	Durée de l'ITK	Profondeur et durée de la RM	Critères de reprise de l'ITK	Survie sans traitement
Etude pilote (Rousselot P et al. 2007)	≥ 3 ans d'imatinib	RM4, 5 ≥ 2 ans (transcrit indétectable)	BM positive à 2 contrôles consécutifs	50 % à 18 mois
STIM1 (Etienne G et al. 2017)	≥ 3 ans d'imatinib	RM5 ≥ 2 ans (transcrit indétectable)	Perte RMM ou Augmentation de > 1 log	39 % à 24 mois
TWISTER (Ross DM et al. 2013)	≥ 3 ans d'imatinib	RM4, 5 ≥ 2 ans (transcrit indétectable)	Perte RMM ou BM, positive à 2 contrôles consécutifs	47 % à 24 mois
HOVON (Thielen N et al. 2013)	Imatinib*	RM4, 5 ≥ 2 ans (transcrit indétectable)	Perte RM4, 5 à 2 contrôles consécutifs	56 % à 12 mois
DADI (Imagawa J et al. 2015)	Imatinib**	RM4**	BM positive à 2 contrôles consécutifs	47 % à 41 mois
KID (Lee SE et al. 2013)	≥ 3 ans d'imatinib	RM4, 5 ≥ 2 ans (transcrit indétectable)	Perte RMM	-
ISAV (Mori S et al. 2015)	≥ 2 ans d'imatinib	RM4, 5 ≥ 18 mois (transcrit indétectable)	Perte RMM	52 %
EUROSKI (Sauselle S et al. 2018)	≥ 3 ans d'imatinib/ dasatinib/nilotinib	RM4	Perte RMM	49 % à 24 mois
STOP-ITK2 (Rea D et al. 2017)	≥ 3 ans dasatinib/ nilotinib	RM4, 5 ≥ 2 ans (transcrit indétectable)	Perte RMM	53 % à 48 mois
A-STIM (Rousselot P et al. 2014)	≥ 3 ans d'imatinib	RM4, 5 avec points positifs occasionnels possibles	Perte RMM	64 % à 24 mois

PARTIE PRATIQUE

Objectifs :

L'objectif général de notre travail était d'évaluer la prise en charge des patients atteints de LMC et traités par imatinib mesylate au service d'hématologie CHU Tlemcen

Les objectifs spécifiques étaient de :

- Décrire les aspects cliniques et biologiques des patients au diagnostic
- Evaluer les facteurs pronostiques au diagnostic
- Evaluer la réponse au traitement par l'imatinib mesylate ainsi que la toxicité

Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive a visée analytique, qui s'étend de octobre 2003 à juin 2023.

Patients et Méthodologie:

- Critères d'inclusion :

Les patients devaient remplir les critères suivants :

- Présenter une LMC confirmée par la présence du chromosome de Philadelphie t (9, 22) à la cytogénétique et/ou la protéine de fusion BCR- ABL à la biologie moléculaire
- Etre traités par l'imatinib mesylate

- Critères de non inclusion :

- Avoir un suivi inférieur à 3 mois
- Avoir un dossier inexploitable en raison du manque d'informations.

- Critères de diagnostic :

Le diagnostic de la LMC était posé par le caryotype (présence du chromosome de Philadelphie t (9, 22)).

Un examen clinique complet était réalisé ainsi que des explorations complémentaires (biologique et radiologique) avant la mise en route de tout traitement.

Score pronostic :

Le pronostic était déterminé selon le score Sokal avant tout traitement selon la formule définie en 1984 pour les patients âgés de plus de 45 ans et celle définie en 1985 pour ceux de moins de 45 ans.

Stratégie thérapeutique :

Les patients qui présentaient des signes d'hyperviscosité sanguine, une splénomégalie importante (type III- IV) ou une hyperleucocytose majeure (>100 G/L) recevaient un traitement antimitotique type hydroxyurée.

Une fois le diagnostic de LMC posé les patients étaient inclus dans le Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP) et mis sous imatinib.

Les patients en phase chronique recevaient l'Imatinib à la dose de 400mg /j chez les adultes et 300mg/m² chez les enfants. Ceux en phase accéléré recevaient l'Imatinib à 600mg/j.

Les patients étaient suivis en consultation tous les mois durant le premier trimestre puis tous les 3 mois.

➤ Au cours de ces consultations :

- Un examen clinique systématique était réalisé

Un bilan sanguin était effectué, comportant un hémogramme systématique à chaque consultation.

Un bilan rénal, hépatique, uricémie, calcémie, phosphorémie, un bilan lipidique et un l'ionogramme sanguin de façon périodique.

- Une hospitalisation était systématique devant toute complication liée au traitement ou à la maladie

Evaluation de la réponse thérapeutique :

➤ L'évaluation du traitement par l'imatinib était définie selon les critères ELN:

• La réponse hématologique complète à 3 mois :

- Leucocytes < 10000 /mm³ et absence de myélémie
- Basophiles < 5%
- Plaquettes < 450000/mm³
- Rate non palpable et absence d'atteinte extra médullaire

• La réponse cytogénétique à 12 mois :

-Aucune Ph+ >95%

-Minime Ph+66-95%

-Mineure (RCym) Ph+36-65%

-Partielle (RCYP) Ph+ 1-35%

-Complète (RCYC) Ph+ 0%

-Majeure (RCYM) = complète + partielle

• La réponse moléculaire à 18 mois et/ou à 24 mois :

-Majeure (RMM): Ratio Bcr-Abl/gène de contrôle < 0,1%

-Profonde : Bcr-Abl indétectable, remplace Réponse complète (RM4 < 0,01%, RM4, 5< 0,0032% et RM5 < 0,001)

-Maladie indétectable au niveau moléculaire (sensibilité > 0,0001) = RM6

- La survenue ou non d'une progression vers la phase accélérée ou blastique
- La survie globale des patients à 5 ans dont l'analyse était réalisée grâce à la méthode de Kaplan-Meier.

La recherche des facteurs de risque de décès a été effectuée par une analyse bi variée avec:

- Le score de Sokal

-La phase de la maladie au diagnostic

-Les paramètres cytogénétiques et moléculaires au diagnostic

-Les paramètres thérapeutiques (délai avant le début du traitement et les modifications de dose)

-Les réponses au traitement à différents points du suivi

-La survenue ou non de progression

Recueil des données :

Les données pour chaque patient étaient recueillies sur une fiche d'enquête qui comportait :

- Paramètres sociodémographiques
- Les paramètres diagnostiques de la LMC
- Le score pronostic initial
- Les traitements instaurés
- L'évolution de la maladie sous traitement
- Les effets secondaires au traitement

Etude statistique

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées sur Epi info version 3.5.4. Les graphiques étaient tracés sur Excel version 14.3.1.

L'étude descriptive avait été effectuée par le calcul des fréquences, des proportions avec leurs intervalles de confiance pour les variables qualitatives et pour les données quantitatives, par le calcul des moyennes avec leur écart type.

RESULTATS:

Données sociodémographiques

Population d'étude

Durant notre période d'étude, 120 cas ont été colligés .La durée moyenne de suivi de la cohorte était de 210 mois. Le suivi global était de 58,5 patients-années.

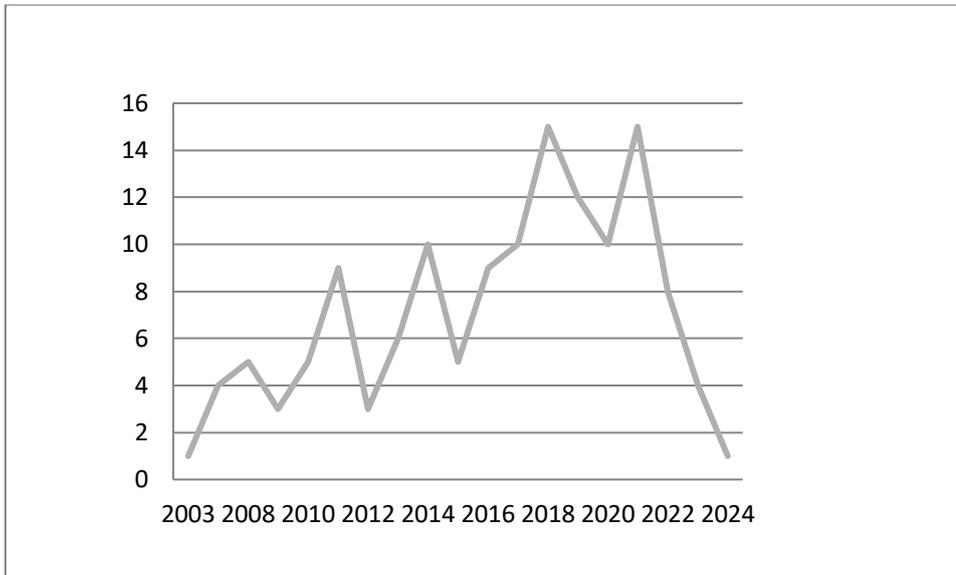


Figure 19 : Evolution du nombre de nouveaux cas selon l'année

Age :

L'âge moyen des patients au début du suivi était de 45ans. L'âge minimal de la cohorte était de 12 ans tandis que l'âge maximal était de 78 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise 35 et 45 avec un taux de 20,7%. La proportion âgée de moins de 20 ans était de 2 cas (1.4%) et celle de plus de 75 ans, de 7.1%.

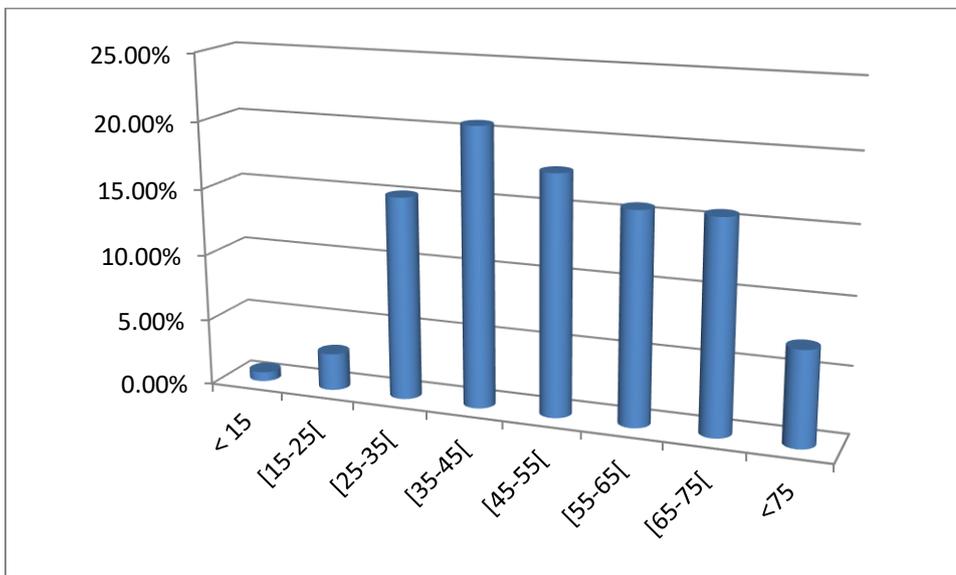


Figure 20 : répartition des patients selon l'âge au diagnostic

Sexe : Notre échantillon était marqué par une prédominance masculine avec 56,4% d'hommes (71cas) et une sex-ratio de 1,4.

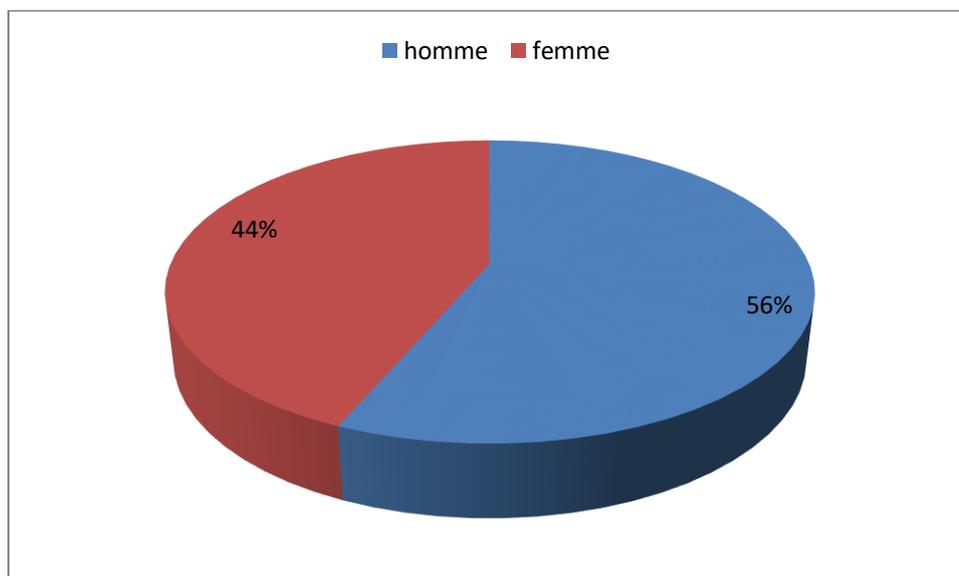


Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe au diagnostic

Aspects cliniques :

Au moment du diagnostic la symptomatologie était dominée par une splénomégalie dans 75% des cas. Des signes d'hyperviscosité sanguine étaient présents chez 15 patients soit dans 12.5% des cas, 16.6% des cas étaient asymptomatiques, de découverte fortuite

Table VIII : Aspects cliniques au diagnostic

<i>Signes</i>	<i>Nombre</i>	<i>Proportion %</i>
Splénomégalie	90	75%
Hépatomégalie	10	8.30%
Douleur de l'hypochondre gauche	17	14.1%
Anémie clinique	22	18.3%
Signe d'hyperviscosité sanguine	15	12.5%
Asymptomatiques	20	16.6%

Phase de la maladie :

Au diagnostic 92.8 % des patients étaient en phase chronique et 7.2% des cas en phase avancée.

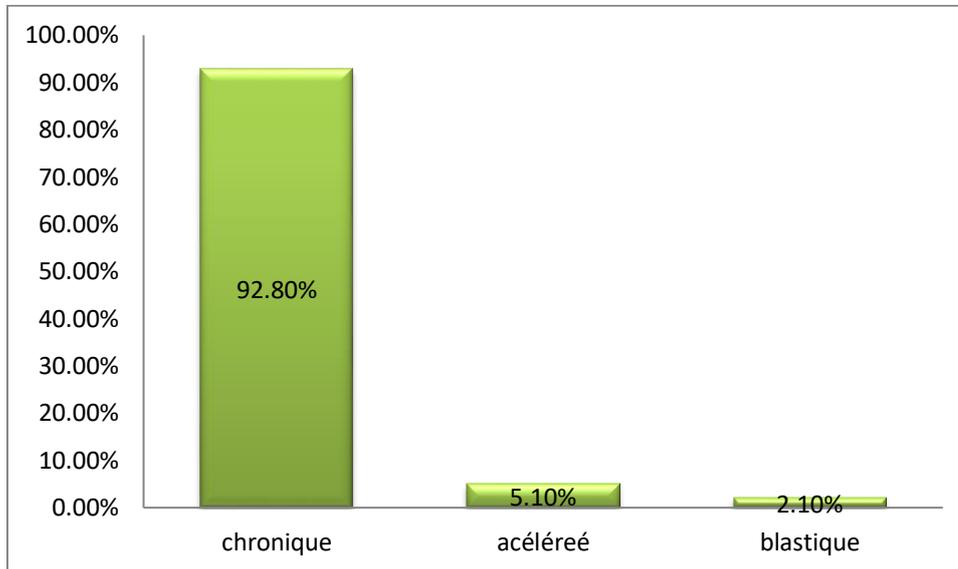


Figure 22 : Phase de la maladie au diagnostic

Pronostic initial :

Chez 120 patients dont le score de Sokal était évalué au moment du diagnostic, 72.8% avaient un risque défavorable.

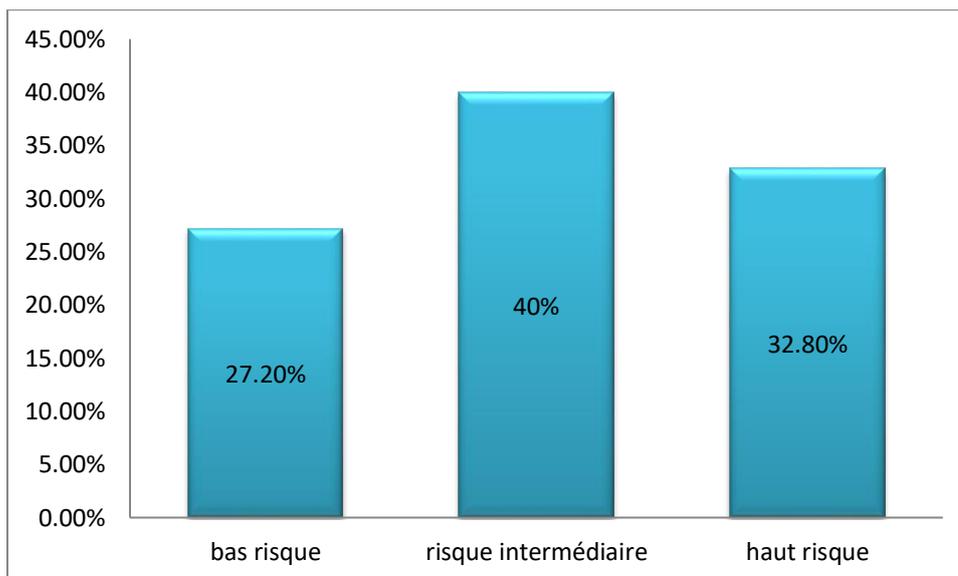


Figure 23 : Risque initial selon le score pronostique de Sokal au diagnostic

Données thérapeutiques :

Dès la suspicion de la LMC, 61 patients (50.1%) recevaient de l'hydroxyurée, comme traitement d'attente. L'ensemble de la cohorte était sous imatinib, 10.6% était switché vers imatinib 600mg/j, et 31.6% des cas ont bénéficié d'une fenêtre thérapeutiques

Table IX : Modalités thérapeutiques

Modalités	Effectif N=120	Proportion (%)
Hydroxyurée	61	50.8%
Imatinib mesylate	120	100%
Imatinib 600mg/j	13	10.8%
Arrêt temporaire	38	31.6%

Données évolutives :

Réponse au traitement :

La réponse au traitement a été évaluée chez 85% des patients pour la réponse hématologique complète à 3 mois et chez 25.8% pour la réponse moléculaire à 18 et 24 mois.

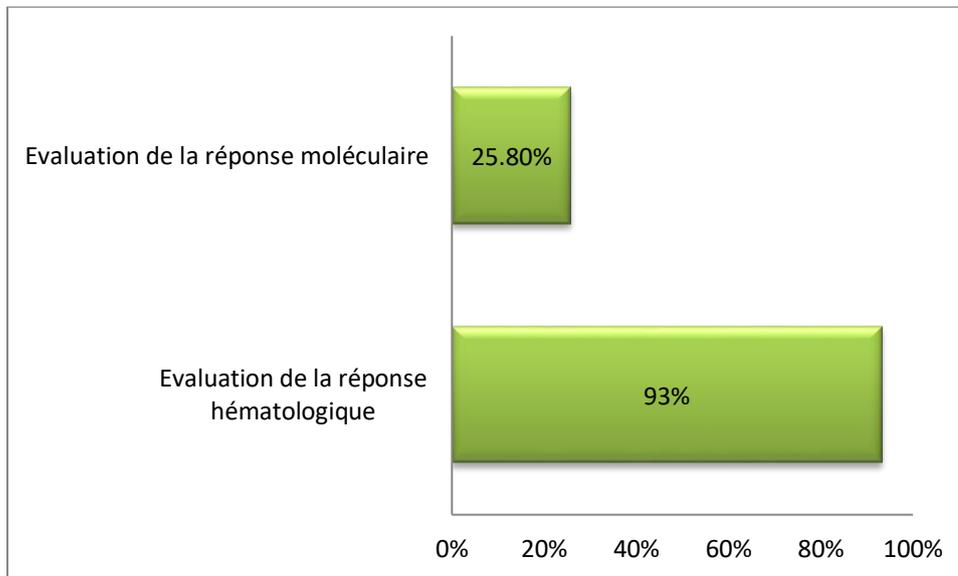


Figure 24 : Réponse thérapeutique

- La proportion de patients ayant obtenu une rémission hématologique complète était atteint au bout de 3 mois était de 85%.
- La réponse moléculaire était majeure chez 3 patients à 18 mois et chez 23 patients à 24mois. Cette réponse moléculaire était profonde uniquement chez 4 patients dans notre cohorte.

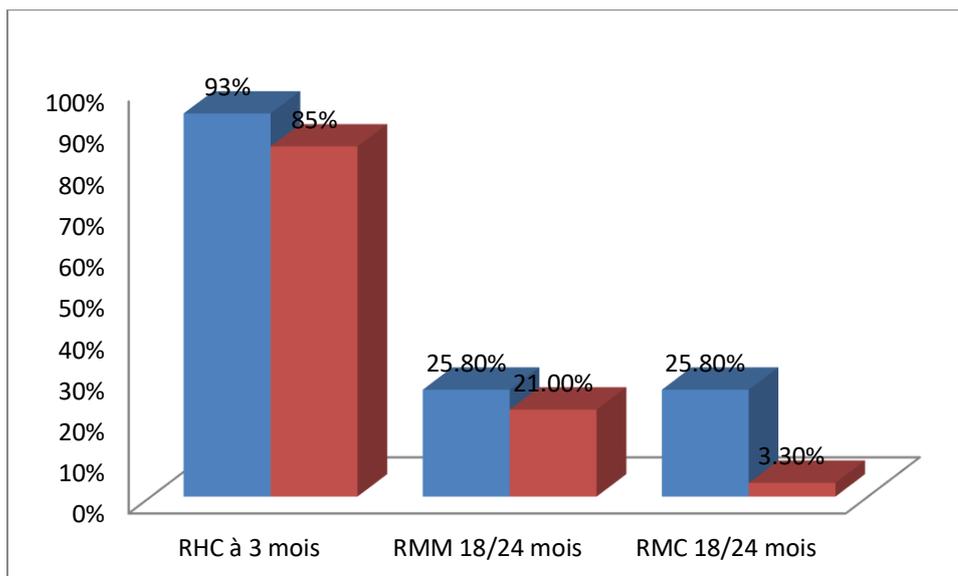


Figure 25 : Réponse au traitement

Toxicité de l'imatinib :

Une toxicité hématologique était observée chez 49 patients (40.8 %) dominée par une Anémie (55.1%) et une Neutropénie 42.8%.

La toxicité non hématologique était observée chez 98 patients (81.6%), dominée par des œdèmes (37.8%) suivi par une toxicité digestive 27.6% marqué par des nausées, vomissements, épi gastralgie et diarrhées.

Table X : Toxicité à l'imatinib

Effets secondaires		Effectifs	Proportion %
Hématologique N=49	Neutropénie	21	42.8%
	Anémie	27	55.1%
	Thrombopénie	1	2.1%
Non	Digestive	27	27.6%

Hématologique N=98	Dermatologique	9	9.2%
	Neuromusculaire	14	14.2%
	Osseuses	11	11.3%
	Œdème	37	37.8%

Cette toxicité était majeure dans 31.3%. Ce qui avait nécessité une interruption du traitement d'une durée moyenne de 1.14mois dans 36,7% des cas, ou une réduction de la dose d'une durée moyenne de 10,28 mois dans 30,0% des cas

- Parmi nos 120 patients seulement 80 cas (66.6%) ayant présenté une toxicité à l'imatinib, d'où 60% ont récupéré après une fenêtre thérapeutique, et 21% des cas ont vu leurs effets indésirables diminuer avec le temps et 19% des patients ont dû arrêter définitivement l'Imatinib avec switch vers un autre ITK.

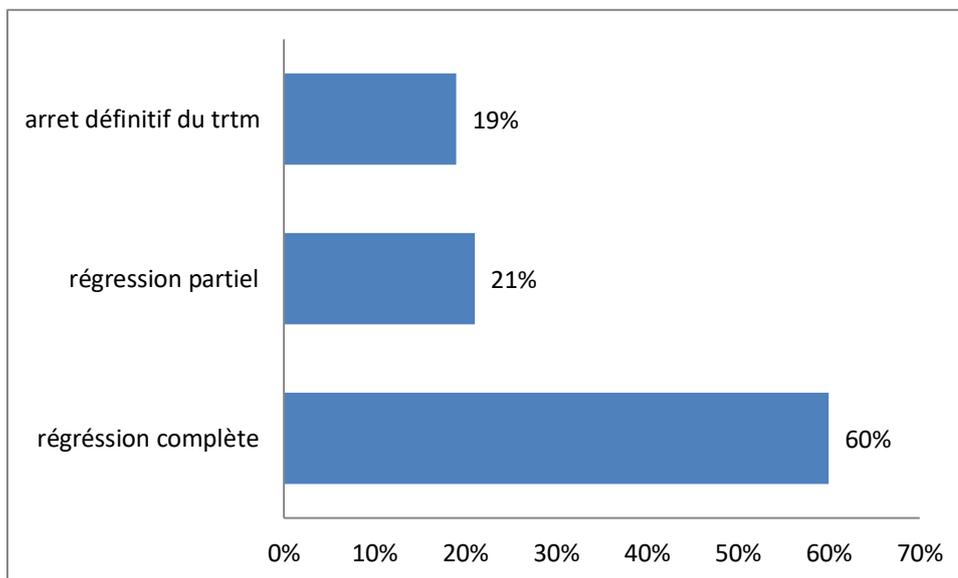


Figure 26 : Evolution des toxicités et traitement

Evolution de la maladie

A la fin de notre étude, après une durée de suivi moyenne de 39mois, l'évolution de la maladie avait été favorable chez 88 des patient (74%).

Elle a été défavorable pour 15% de nos patient. Cinq patients avaient progressé vers la phase d'accélération (4%) et dix patients (9%) avaient présenté une résistance aux ITK. Nous avons enregistré le décès de 9 patients (7.5% de la cohorte).

L'évolution était inconnue chez 7 patients qui avaient été perdus de vue.

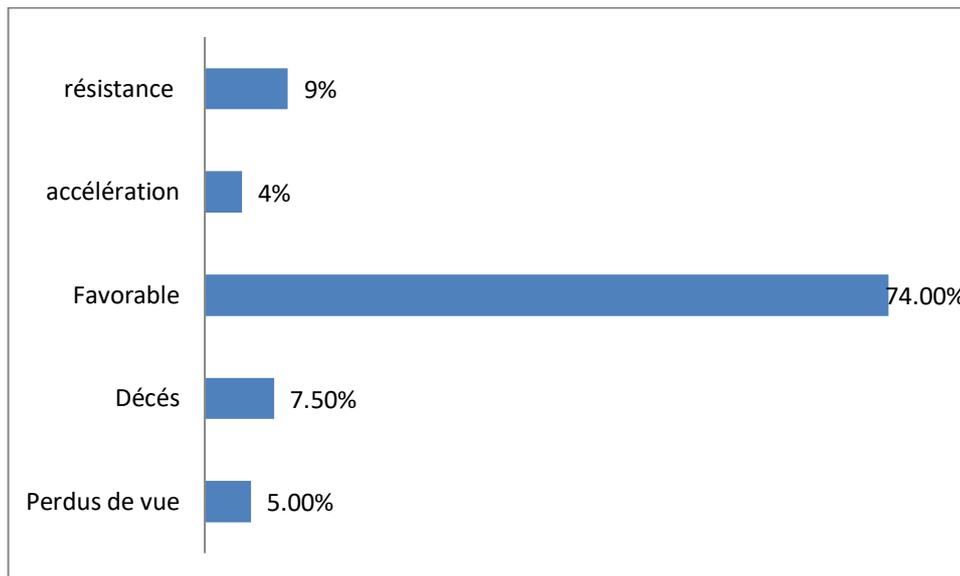


Figure 27 : Evolution des patients au cours du suivi

DISCUSSION :

Aspects cliniques et biologiques au diagnostic

Notre population d'étude avait un âge moyen de 45 ans avec des extrêmes 12 ; 78 ans. Cette tranche d'âge était également retrouvée dans l'étude de Lomé et al (75) alors qu'en occident, l'âge moyen au diagnostic était plus avancé, 55 ans selon l'étude de Mitra et al (76). Cet aspect a également été rapporté dans une étude multicentrique qui notait une différence interrégionale de l'âge moyen au diagnostic dans plusieurs pays (77).

Cette différence d'âge semble liée à l'espérance de vie faible dans les pays en voie de développement, (18) elle pourrait également être liée à la pyramide des âges des populations africaines qui est différente de celle des pays occidentaux. (78)

La sex-ratio était de 1,4 avec une légère prédominance masculine, ce qui rejoint la littérature.

Dans notre étude, 83.4% des patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic, comparé à 50 % des cas dans les pays développés. (79)

La splénomégalie était présente chez 75% des patients. Cette fréquence élevée était également retrouvée dans d'autres séries africaines: 75 % à Casablanca (80), 80 % au Togo [80] et 90 % en Côte d'Ivoire [48]. Par contre, la splénomégalie n'était présente au diagnostic que chez 46,5% dans la cohorte Eutos qui inclut 2904 patients provenant de 20 pays européens. Les autres manifestations étaient d'une manière classique celles décrites dans la littérature : altération de l'état général (amaigrissement, anorexie, asthénie), hépatomégalie, adénopathies dyspnée.

Cette présentation clinico-biologique de nos patients pourrait s'expliquer par le retard diagnostique avec un délai moyen de 11,37 mois (0-132) entre la première consultation et la confirmation cytogénétique du diagnostic. Ce retard de confirmation du diagnostic pourrait découler du fait de l'absence sur place d'un plateau technique approprié notamment la cytogénétique et la biologie moléculaire dont les échantillons doivent être acheminés jusqu'en France. Par ailleurs, le coût élevé de ces examens et l'absence de prise en charge sociale de la maladie limitaient l'accès à ces examens biologiques onéreux. Il est important de noter que 43,3% de nos patients n'avaient aucun revenu et que les examens devaient être payés par eux-mêmes.

La phase chronique est la phase prédominante au diagnostic, même dans le contexte de retard diagnostique. En effet, dans notre étude le diagnostic était fait dans 92.8% des cas à la phase chronique contre 78,3% dans une étude multicentrique regroupant les pays en voie de développement (81). En Europe 94,3% des patients étaient en phase chronique (82).

Dans notre population d'étude, le risque selon le score de Sokal était élevé dans 32.8% des cas contre 24,7% en Europe (82). Ce risque élevé au moment du diagnostic explique l'agressivité de la symptomatologie chez nos patients probablement en rapport avec le retard de confirmation du diagnostic précédemment sus-cité.

Réponse au traitement

La réponse au traitement a été évaluée chez 93 % des patients pour la réponse hématologique complète à 3 mois et chez 25.8% pour la réponse moléculaire à 18 et 24 mois.

L'ELN a formulé des recommandations dans le but d'aider les praticiens à obtenir de meilleurs résultats quant au traitement et au suivi des patients. Celles-ci considèrent un suivi optimal des patients sous des circonstances idéales incluant une disponibilité des différentes lignes de traitement et des moyens techniques. Cependant dans nos régions il existe une approche différente du fait de l'indisponibilité de ces médicaments et du coût exorbitant de ces tests.

Le taux de RHC était de 93% et celui de RHC à 3 mois était de 85%. La réponse moléculaire n'était évaluée uniquement que chez 25.8%. Une rémission moléculaire majeure était observée dans 21% des cas à 18/24 mois (3 patient à 18 mois et chez 23 patients à 24 mois). Cette réponse moléculaire était profonde uniquement chez 4 patients dans notre cohorte 3.3%.

Les effets secondaires étaient présentés d'une part par les cytopénies, retrouvées dans 40.8%. D'autre part la toxicité non hématologique prédominait dans 81,6% des cas.

Ces cytopénies précoces et intenses sont étroitement liées à la phase de la maladie, étant plus fréquentes et plus sévères en phase avancée (83).

La toxicité non hématologique était dominée par une atteinte digestive (27.6%) puis neuromusculaire (14.2%). Dans d'autres études, les œdèmes étaient fréquents suivis des nausées 50% (83). La présence de ces effets secondaires avait nécessité une interruption du traitement d'une durée moyenne de 1,14 mois dans 36,7% des cas ou une réduction de la dose d'une durée moyenne de 10,28 mois dans 30% des cas.

La symptomatologie de nos patients était plus ou moins agressive au diagnostic et il existait également un retard diagnostique ce qui pouvait réduire la probabilité de réponse (84) (85).

Les cytopénies étaient la cause de rupture thérapeutique la plus fréquente, elles constituent, lorsqu'elles sont majeures un facteur pronostique défavorable à l'atteinte d'une réponse cytogénétique majeure et sont associées à un risque élevé d'accélération ou de transformation aigue de la maladie (83).

La mauvaise adhérence des patients au traitement constituait une cause d'échec thérapeutique. En effet, plusieurs études ont montré que la réponse thérapeutique était directement liée à la concentration plasmatique de l'imatinib (86) (87).

Enfin la réalisation des examens complémentaires (cytogénétique et la biologie moléculaire) pour l'évaluation de la réponse au traitement constituait un fardeau pour nos patients face à des difficultés financières.

Même si l'imatinib a aujourd'hui changé le pronostic des patients africains atteints de LMC, l'échec ou réponse insuffisante devrait motiver l'introduction d'un traitement de seconde ligne afin de réduire significativement la mortalité (50) (44)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES:

La leucémie myéloïde chronique est un cancer du sang. C'est une hémopathie maligne clonale caractérisée par une prolifération des cellules souches hématopoïétiques prédominante sur la lignée granuleuse sans blocage de la maturation et par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise : le chromosome Philadelphie (Ph). Ce dernier est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Cette translocation conduit à la formation d'une protéine oncogénique de fusion Bcr-Abl qui présente une activité tyrosine kinase dérégulée, responsable de la maladie.

C'est une maladie rare avec des taux d'incidence annuelle qui varient de 0,6 à 2 cas pour 100 000 habitants. Elle s'observe entre 30 et 50 ans et touche préférentiellement l'homme. En l'absence de traitement, elle évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë rapidement mortelle (4).

Son pronostic a été considérablement amélioré ces quinze dernières années par l'arrivée des inhibiteurs de la tyrosine kinase. L'imatinib mesylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de la protéine Bcr-Abl est aujourd'hui le « gold standard » dans le traitement de la LMC. Il a permis d'obtenir des résultats variés selon les séries avec des taux de survie atteignant 88% à 6 ans.

Notre travail avait pour objectif général d'évaluer la prise en charge des patients atteints de LMC et traités par imatinib mesylate au service d'hématologie CHU Tlemcen. Pour cela, notre objectif était de:

Décrire les aspects cliniques et biologiques des patients au diagnostic

Evaluer les facteurs pronostiques au diagnostic

Evaluer la réponse au traitement par l'imatinib mesylate

Identifier les facteurs de mauvais pronostic au cours du traitement

Ainsi nous avons mené une étude longitudinale portant sur 120 cas de leucémie myéloïde chronique suivis entre 2003 à 2024 au service d'hématologie CHU Tlemcen.

Ont été inclus les patients qui présentaient une LMC confirmée par la présence du chromosome de Philadelphie t (9; 22) à la cytogénétique et/ou du transcrit Bcr-Abl à la biologie moléculaire et qui étaient traités par imatinib mesylate. Ceux dont le suivi était inférieur à 3 mois et dont les dossiers étaient inexploitable en raison du manque d'information n'ont pas été inclus.

La durée moyenne de suivi de ces patients était de 39 mois (3 - 210 mois).

L'âge moyen des patients au début du suivi était de 45 ans. L'âge minimal était de 12 ans, le maximal de 78 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise 35 et 45 avec un taux de 20,7%.

Une prédominance masculine était notée avec une sex-ratio à 1,4.

Au moment du diagnostic 83.4% des patients étaient symptomatiques. La splénomégalie était présente dans 75% des cas.

Le diagnostic était fait à la phase chronique dans 92.8% des cas et le risque selon le score de Sokal était élevé dans 32.8% des cas.

Cependant dès la suspicion de la LMC, 50.1% des patients recevaient de l'hydroxyurée comme traitement cytoréducteur d'attente. L'ensemble de la cohorte était par la suite mis sous imatinib sur une durée moyenne de 27,05 mois.

Les taux de RHC, RMM, RMC étaient respectivement de 85%, 21% et 3.3%. La RM n'a été évaluée que chez 25.8% des cas.

Au cours du traitement, les cytopénies constituaient les effets secondaires prédominants (40.8%).

A la fin de notre étude, la maladie avait progressé vers une phase avancée dans 7% des cas, dont 6 patients sont par la suite décédés. Des résistances à l'imatinib étaient notées chez 42.5%.

Ce travail révèle le retard diagnostique et par conséquent celui de la prise en charge des patients atteints de LMC, mais également les difficultés d'accès au suivi thérapeutique selon les recommandations de l'ELN. Ces insuffisances ont un impact sur la réponse au traitement et donc sur la survie à long terme des patients.

Bibliographie

1. Leguay T, Mahon FX. *Leucémie myéloïde chronique. EMC-Hématologie. 2005 Sept;2(3):187-205.*
2. Dine G, Rehn Y, Brahimi S, et al. *Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2013 Août;28(4):201-6.*
3. Eurofins Biomnis. <https://www.eurofins-biomnis.com/>. [En ligne] Avril 2022. <https://www.eurofins-biomnis.com/blog/campus-hematologie-leucemie-myeloide-chronique-traitement-actuel/>.
4. Leguay T, Mahon F-X. *Leucémie myéloïde chronique. EMC. 2005 Sept; 2(3):187-205.*
5. Institut national du cancer. *Référentiel organisationnel, Evolution du dispositif d'annonce d'un.*
6. Corm S, Roche L, Micol JB, Coiteux V, Bossard N, Remontet L. *Changement de la dynamique du taux de mortalité en excès des patients atteints de leucémie myéloïde chronique depuis l'introduction de l'imatinib. La Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. .*
7. <https://fac.umc.edu.dz/>. [En ligne] <https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2022/Leucemiemyeloide%20chronique%20et%20biologie%20moleculaire.pdf>.
8. Institut national du cancer. *Cancers en France, l'essentiel faits et chiffres 2018. Boulogne. [En ligne]*
9. Institut national du cancer. (page consultée le 08/08/2020). *Les 17 objectifs du Plan - Plan.*
10. Masson E. *Médicaments anticancéreux : de la chimiothérapie cytotoxique aux thérapies ciblées.*
11. OMS. (page consultée le 22/10/2020). *Cancer, [en ligne].*
12. World Health Organization. (page consultée le 22/10/2020). *900 world fact sheets, [en ligne].*
13. UPMC1. fac.umc.edu.dz. [En ligne] <https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2023/Application%20de%20la%20Biologie>

%20mol%C3%A9culaire%20dans%20la%20Leuc%C3%A9mie%20My%C3%A9lo%C3%AFde%20Chronique.pdf.

14. *Institut national du cancer, Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de.*
15. *Gouvernement.fr (page consultée le 08/08/2020). Le plan cancer. [en ligne].*
16. *Institut national du cancer. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux.*
17. *Bardin C. Pharmacie clinique pratique en oncologie, Chapitre 29 - Leucémies chroniques.*
18. *Ligue nationale contre le cancer (page consultée le 30/11/20). Les leucémies. [pdf].*
19. **F/Z, Dr TOUIL.** UNIVERSITE FERHAT ABBES-SETIF. <https://fmedecine.univ-setif.dz>. [En ligne] <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/06.04-%20cours%20leuc%C3%A9mies%20chroniques.pdf>.
20. *Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous.*
22. *Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000 Janv;100(1):57-70.*
23. *Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements.*
24. *Chomel J-C. Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. Rev.*
25. *Grégory Ségala. (page consultée le 11/05/2020). Cancer: les mécanismes biologiques, [pdf].*
26. *Leguay T, Mahon F-X. Leucémie myéloïde chronique. EMC. 2005 Sept; 2(3):187-205.*
27. *Chomel J-C. Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. Rev.*
28. *Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique : «< archétype » de l'impact des traitements ciblés. Pathologie Biologie. 2012 Août;60(4):239-45.*
29. *Haute Autorité de Santé. (page consultée le 11/05/2020). Réunion de concertation.*
30. *. Ligue nationale contre le cancer, Institut national du cancer. (page consultée le 11/05/2020).*

31. . Chatelut É. *Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les.*
32. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/symptomes-et-diagnostic/le-diagnostic.html/>.
33. **Bordessoule, D.** CHU Limoges . <https://hemato.chu-limoges.fr/>. [En ligne] 30 MARS 2018. https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Enseignement/Items_ECN/3-LMC%202018.pdf?ver=2018-03-30-160913-007.
34. **BENZINEB, Dr.** ESPACE DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE . fmed13.weebly.com. [En ligne] https://fmed13.weebly.com/uploads/1/0/8/0/108036529/13-_lmc_et_autres_nmp.pdf.
35. JLE. www.jle.com. [En ligne] https://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/leucemie_myeloide_chronique_chez_lenfant_une_pathologie_rare_et_unique_315625/article.phtml?tab=texte.
36. **R.T., COSTELLO.** Réalités Cardiologiques. <https://www.realites-cardiologiques.com/>. [En ligne] 11 juillet 2012. <https://www.realites-cardiologiques.com/2012/07/11/leucemies-et-grossesse-aspects-therapeutiques-et-pronostiques/>.
37. **Médecine interne et onco-hématologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc.** www.sciencedirect.com. [En ligne] 19 June 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866323001637>.
38. Société canadienne du cancer. <https://cancer.ca/fr/>. [En ligne] septembre 2022. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/chronic-myeloid-leukemia-cml/prognosis-and-survival#:~:text=Un%20facteur%20pronostique%20est%20un,r%C3%A9pond%20%C3%A0%20un%20certain%20traitement..>
39. ARCAGY GINECO. <https://www.arcagy.org/>. [En ligne] Mars 2009. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/formes-de-la-maladie/les-formes-cliniques.html/>.
40. Eurofins Biomnis. <https://www.eurofins-biomnis.com/>. [En ligne] 01 Avril 2022. <https://www.eurofins-biomnis.com/blog/campus-hematologie-leucemie-myeloide-chronique-diagnostics-differentiels/>.

41. LMC France. <https://www.lmc-france.fr/>. [En ligne] <https://www.lmc-france.fr/la-lmc/diagnostic-et-%C3%A9volution/>.
42. Wikipedia. <https://fr.wikipedia.org/>. [En ligne] 26 Avril 2024 . https://fr.wikipedia.org/wiki/Leuc%C3%A9mie_my%C3%A9lo%C3%AFde_chronique.
43. **DEGOS, Laurent.** Encyclopædia Universalis France. <https://www.universalis.fr/>. [En ligne] professeur agrégé à l'université de Paris-VII, Institut de recherches sur les maladies du sang, hôpital Saint-Louis. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/thrombopathies/>.
44. **Liesveld, Jane.** LE MANUEL MSD. <https://www.msmanuals.com/>. [En ligne] MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, Décembre 2023. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/syndromes-my%C3%A9loprolif%C3%A9ratifs/my%C3%A9lofibrose>.
45. *Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood. 2013 Aug 8; 122(6):872-84.*
46. *Hochhaus A. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. .*
47. *A Hochhaus , M Baccarani , R T Silver , et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.*
48. *Michael W Deininger et al .Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology .*
49. *Clark RE, Reiffers J, Dong-Wook K, et al. Nilotinib vs Imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd 3-Year Follow-Up.*
50. *Cross NC, White HE, Müller MC, et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia.*
51. *Jabbour E, Kantarjian H, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood Jan 2014, 123 (4) 494-500. .*

52. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260–2270.
53. Kantarjian, H., O'Brien, S., Shan, J, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 2008; 112: 837–845. 24. .
54. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias [archive], *N Engl J Med*, 2012;367:2075-2088.
55. Bougherira.S :Evaluation du traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique par les inhibiteurs de 2^{ème} génération chez les patients adultes résistants et/intolérants à l'Imatinib . Thèse présentée par Soraya Bougherira en Octobre 2020.
56. **F.MaloiseL, A. Guerci-Bresler,L. Legros,F . Huguet.** Fertilité, grossesse, allaitement et état de santé des nouveau-nés chez les patient(e)s souffrant de LMC-PC et traité(e)s par inhibiteurs de la tyrosine kinase .
57. GAT–LMC : 5^{ème} Réunion, Workshop, du18 Janvier 2018 Hôtel Mercure Alger.
58. Hochhaus A. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. .
59. Hijiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: Clinical .
60. De la Fuente J. et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML). Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *British Journal of Haematology* 2014; 167: 33-47.
61. Hijiya N. et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127: 392-9.
62. Millot F. et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017; 102:1704-08.
63. A Hochhaus , M Baccarani , R T Silver , et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.

64. Legros L, Rousselot P, Giraudier S, et al. *Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. Blood. 2012 Aug 30; 120(9): 1959– 1960.*
65. Mahon FX, Nicolini FE, Noël MP, et al. *Preliminary Report Of The STIM2 Study: A Multicenter Stop Imatinib Trial For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia De Novo Patients On Imatinib. Blood. 2013 ASH Annual Meeting, Abstract 654. .*
66. Réa D. *Discontinuation of Dasatinib or Nilotinib in CML patient with stable undetectable BCR-ABL transcripts : results from the French CML Group FILMC, ASH 2011. Oral présentation.*
67. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. *Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetecta.*
68. Hughes et al. *When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia .*
69. Breccia M, Foa R. « *Current information and recommendations on the discontinuation of TKI inhibitors in chronic myeloid leukemia. » .*
70. Dulucq S, Mahon FX. « *Deep molecular responses for treatment-free remission in .*
71. Elsayed AG, Srivastava R, Jamil MO. « *Treatment-free remission: a new therapeutic .*
72. Eskazan AE. « *Evolving treatment strategies in CML – moving from early and deep molecular responses to TKI discontinuation and treatment-free remission: is there a need for longer-term trial outcomes? ».*
73. Rea D. « *Treatment-free remission: a new goal for all chronic phase (CP)-CML .*
74. Rea D, Ame S, Berger M, et coll. « *Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. » .*
75. Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, et coll. « *Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. » .*

76. Segbena AY, Kueviakoe IM, Agbetiafa K et al. Chronic myeloid leukemia and imatinib: Experience at the Lome Campus teaching hospital (Togo). *Med Sante Trop.* 2012 Jul-Sep;22(3):307-11.
77. Mitra D, Trask PC, Iyer S, Candrilli SD, Kaye JA. Patient characteristics and treatment patterns in chronic myeloid leukemia: evidence from a multi-country retrospective medical record chart review study. *Int J Hematol.* 2012 Mar; 95(3):263-73.
78. 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 Jun;37(3):247-54.
79. Fleming AF, Menendez C. Blood. In: Parry E, Godfrey R, Mabey D, Gill G, eds. *Principles of Medicine in Africa.* Cambridge, United Kingdom. 2004;78:961.
80. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment Recommendations for Chronic Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014 Jan 2;6(1).
81. Anoun S, Igala M, Qachouh M, Quessar A, Benchekroun S. Traitement de la leucémie myéloïde chronique par imatinib. Expérience casablancaise à propos de 192 cas. *Congrès de la société française d'hématologie.* 2013 Mar 27-29; Paris, France.
82. . 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 Jun;37(3):247-54.
83. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015 Jun;29(6):1336-43.
84. Mauro MJ, Deininger MW. Management of Drug Toxicities in Chronic Myeloid Leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Sep;22(3):409-29.
85. Durosinmi MA, Faluyi JO, Oyekunle AA, et al. The use of Imatinib mesylate in Nigerians with chronic myeloid leukemia. *Cell Ther Transplant.* 2008 Dec 15;1(2):58- 62.
86. Koffi KG, Nanho DC, N'dathz E. The Effect of Imatinib Mesylate for Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive, Chronic-Phase Myeloid Leukemia in Sub-Saharan African Patients: The Experience of Côte d'Ivoire. *Adv in Hematol.* 2010;2010. .

87. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCYR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011 Apr 7;117(14):3733-6.

88. Singh N, Kumar L, Meena R, Velpandian T. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jun; 65(6):545-9.