

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Abou Bekr Belkaid



## FACULTE DE MEDECINE

MEMOIRE POUR L'OBTENTION DE DIPLOME DU  
DOCTORAT EN MEDECINE

THEME

# leucemie myeloïde chronique

• ENCADRE PAR :

Pr *MESLI* : chef de service de l'hématologie clinique ;

Dr *Salawandji* : maître assistante de l'hématologie clinique ;

PRESENTE PAR :- METALSI TANI FATIMA ZOHRA.

BELKHERADJ HADJAR.

HACINI SARA

2009/2010

# REMERCIEMENT

*Ce travail aussi modeste soit-il et pour aussi incomplet  
paraître,*

*Ne nous a été rendu possible que grâce aux orientations éclairées du  
chef de service le professeur **MESLI***

*Pour cela, nous le remercions vivement et l'assurons de notre parfaite  
considération*

*J'exprime mes vifs remerciements au **DOCTEUR SALAWANDJI** pour son  
encadrement de qualité et pour ses conseils judicieux et avisés,*

*Et au **DOCTEUR SARI** pour sa totale disponibilité et son aide précieuse ;  
et au tous les maitres assistants et les assistants du service  
d'hématologie clinique de **CHU TLEMCCEN**.*

*MES remerciements vont également à tous les résidents pour leur aide  
et la mise à notre disposition de la documentation en particulier*

*Dr Djedani M, Dr Bedif A, Dr Chiali N, Dr Benmmoussat N, Dr Benadda*

*Enfin, nous ne pouvons pas d'adresser un remerciement bien amical à  
tout le personnel ainsi qu'à tout le personnel paramédical.*

# الهدايا

Grace à Dieu ,le miséricordieux ; nous avons terminé  
Terme de ce travail que nous dédions à nos Parents

Qui ont été toujours à coté de nous ; et qui nous ont été  
un magnifique modèle de labeur et de persévérance ;  
nous espérons qu'ils trouvent dans ce travail toute notre  
reconnaissance et tous notre amour ;

A nos chers frères et sœurs et à nos copains et  
copines :

Fatima ,wahiba , Amina , wassila ; Ghalia et Fatiha

fin que tous qui ont contribué de près et de  
loin à l'établissement de ce modeste travail ici l'expression  
de notre vraie reconnaissance .

## ***Plan de la question :***

- ❖ **Introduction**
- ❖ **Définition**
- ❖ **Intérêt de la question**
- ❖ **Étiologies**
- ❖ **Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique :**
- ❖ **gènes impliqués et leurs conséquences cellulaires**

*gène *abl* et sa protéine*

*gène *bcr* et sa protéine*

*gène *bcr-abl* et protéine de fusion*

### ❖ ***Le diagnostic positif***

Le type de description: la LMC chronique

Clinique

Par acclinique(biologie)

L'évolution :

Les complications

Les formes évoluées :

- Phase accélérée
- Phase d'acutisation ou crise blastique

## **Les formes cliniques et biologiques**

### **❖ Diagnostic différentiel :**

Lors de la phase chronique

Lors de la phase aiguë

### **❖ Traitements de la leucémie myéloïde chronique :**

La repense clinique hématologique

La repense cytogénique

Le but

Les moyens thérapeutiques :

- Le trt symptomatique
- Le trt de fond

Les indications :

❖ Les critères de repenses

❖ Facteurs pronostiques

❖ Conclusion

# Partie théorique

## Introduction :

*La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte.*

*Elle constitue un des modèles d'étude privilégiés de la leucémogénèse car les cellules tumorales sont caractérisées par un échange de matériel chromosomique : la translocation t(9;22), qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph).*

*La translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL.*

*Des expériences in vitro et in vivo ont démontré que la protéine Bcr-Abl, par son activité tyrosine kinase dérégulée, était responsable de la maladie.*

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

*Les traitements tels que l'hydroxyurée ou le busulfan ne modifient que très peu la survie des patients.*

*L'allogreffe de moelle osseuse permet de guérir les malades mais ne peut être proposée qu'à un nombre limité de patients.*

*L'interféron alpha (INF- $\alpha$ ) a amélioré la survie des patients répondeurs mais ces derniers sont peu nombreux et les effets secondaires ont rendu son utilisation limitée.*

*Aujourd'hui, l'imatinib mésylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de la protéine Bcr-Abl, est devenu le traitement de première intention de cette hémopathie, faisant de la LMC un exemple d'hémopathie à thérapeutique ciblée .*

## **Intérêt de la question:**

La LMC est la plus fréquente des syndromes myéloprolifératifs. La cytogénétique (caryotype) et biologie moléculaire (PCR, technique FISH) ont un intérêt diagnostique et thérapeutique.

## **Définition :**

La leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur les lignées granuleuses et caractérisé par la présence d'une anomalie acquise clonale, le chromosome Philadelphie (Ph), résultat d'une translocation réciproque t(9;22).

Cette translocation conduit à une fusion entre les gènes BCR et ABL. Le produit de ce gène de fusion est une protéine p210 dont l'activité tyrosine kinase dérégulée est nécessaire et suffisante à la leucémogénèse.

Traitée par mono-chimiothérapie conventionnelle, la maladie évolue en 3 phases :

- La phase Chronique ou myélocytaire.
- La phase dite accélérée caractérisée par une résistance progressive à la chimiothérapie.
- La phase de transformation aiguë (TA) ou blastique terminale

## **Epidémiologie :**

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte, avec environ dix nouveaux cas par an pour un million d'habitants, soit 600 nouveaux cas par an en France.

Cette affection touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio proche de 2.

Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre trois cas par million d'habitants chez les sujets âgés. L'âge médian au diagnostic se situe entre 30 et 50 ans. L'absence de registre national rend cependant l'évaluation de son incidence approximative.

## **Étiologies :(facteurs de risque) :**

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

Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement *BCR-ABL* après irradiation de lignées cellulaires initialement *BCR-ABL* négatives.

Ainsi l'exposition chronique au benzène.

## Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique

La physiopathologie de la lmc n'est pas illustrée qu'après la mise en évidence des gènes impliqués avec leurs conséquences cellulaires.

### ↓ Gène *ABL* et sa protéine :

Ce gène se situe sur le chromosome 9, la structure de la protéine est hautement conservée, elle induit un signal intra cellulaire.

La protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle avec des domaines .

De régulation lui permettant de jouer à la fois :

- ✓ Dans le noyau un rôle de régulation négative dans le cycle cellulaire.
- ✓ Dans le cytoplasme un rôle dans la croissance et la prolifération cellulaire.

Avec faculté de transiter entre les deux compartiments.

### ↓ Gène *BCR* et sa protéine :

Il se localise sur le chromosome 22 (bras long)

Sa protéine est de localisation exclusivement cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle ;  
Les fonctions réelles de cette protéine sont mal connues.

### ↓ Gène *abl-bcr* et la protéine de fusion :

Dans la LMC il se produit un réarrangement conséquence de fusion des deux gènes ;

Cela produit une protéine dite « protéine de fusion » dont l'activité tyrosine kinase est plus intense que la protéine tyrosine kinase ABL physiologique .

Cette fusion induit une autoactivation avec suppression de son auto inhibition, ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase.

Ainsi que ce couplement conduit à des voies de signalisation spécifiques entraînant la leucémogénèse à savoir :

- ✓ Altération des propriétés d'adhésion entre les cellules immatures.
- ✓ Activation des signaux mitotiques : proliférant et anti apoptotique.
- ✓ Inhibition de l'apoptose.

### **Présentation clinique :**

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives :

une première phase dite « chronique », paucisymptomatique, suivie d'une deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase, appelée secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient.

Il existe donc un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones).

La phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélérée ou blastique .

### ***Le type de description :***

- ✓ La lmc chronique :

#### **La clinique :**

Cette première phase est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 4 à 5 ans.

Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique. Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

- ✓ une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs ;
- ✓ un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie, parfois responsable d'une symptomatologie digestive ;
- ✓ des signes de leucostase, sont aujourd'hui assez exceptionnels.

### **Anomalies hématologiques(biologie) :**

#### **✓ Hémogramme :**

L'hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic.

- L'hyperleucocytose est franche, supérieure à 20 10<sup>9</sup>/l, majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles, associée à une basophilie et à une éosinophilie.

La myélémie est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation, et la blastose est faible lors de la phase chronique .

- L'anémie (normocytaire et normochrome) est peu courante et modérée.

- La thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à 500 000/mm<sup>3</sup>. Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée.

#### **✓ Myélogramme :**

Il montre une moelle dont la richesse cellulaire est augmentée, avec une hyperplasie granuleuse marquée et une blastose médullaire inférieure à 10 % en phase chronique.

On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie.

Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. Inutile pour le diagnostic de LMC, le myélogramme permet cependant de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial.

#### ✓ **Biopsie ostéomédullaire :**

Inutile au diagnostic de LMC, elle affirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules adipeuses.

Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie.

### **Examens nécessaires au diagnostic :**

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

- La *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) met en évidence le transcrit de fusion Bcr-Abl dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin. Elle permet de définir le sous-type moléculaire produit.

Cet examen est aujourd'hui indispensable au diagnostic de LMC.

L'examen peut être techniqué à partir d'un prélèvement sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), et même après 36 heures à température ambiante.

évidence dans 95 % des cas la présence du chromosome Philadelphie, classiquement présent dans toutes les cellules.

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

- L'hybridation in situ ou FISH visualise directement le gène de fusion *BCR-ABL* sur les noyaux, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas.

L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements *BCR-ABL* sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype.



'cellule normale sonde bcr verte-sonde abl rouge.

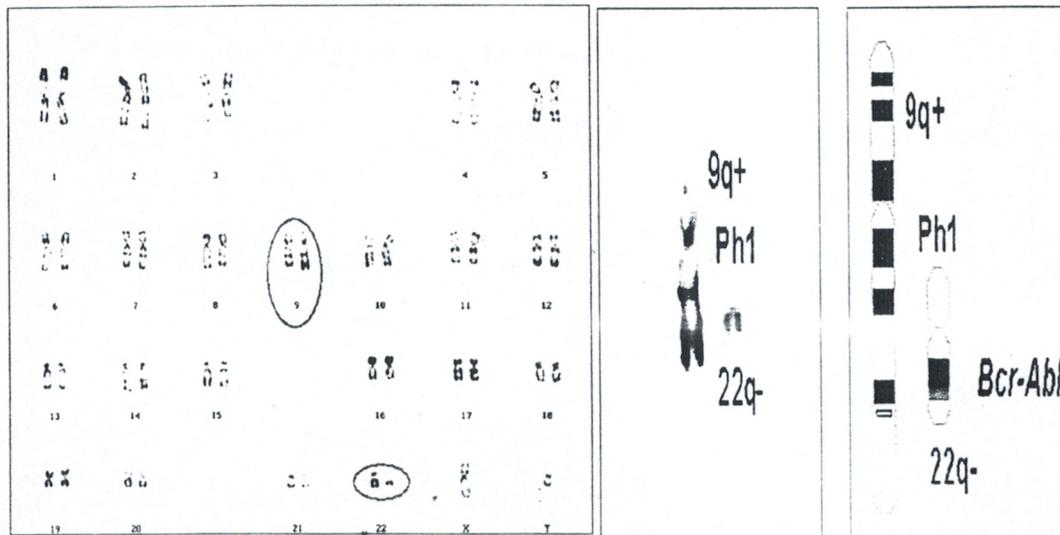


Détection gène de fusion en jaune

Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles.

Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur pronostique péjoratif.

Caryotype: LMC PC au diagnostic



Caryotype medullaire montrant un ch22 raccourci correspondant au ch philadelphie.

chromosome de philadelphie et modélisation

## EVOLUTION :

### ✓ Les complications émaillant l'évolution :

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

Et cela en dehors de toute thérapeutique

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

- Des complications métaboliques :

Hyperuraturique

L'insuffisance rénale (tubulopathie )

- ✓ **Les formes évoluées :**

- ✓ **Phase d' accélération :**

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique.

Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne.

Elle **peut** cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » .

L'International Bone Marrow Transplantation Registry ( IBMTR) a défini des critères cliniques et biologiques de l'accélération, qui précède de peu la phase blastique réfractaire à tout traitement (tableau 1)

- ✓ **Phase d'acutisation( ou crise de transformation blastique) :**

Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires.

Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire)

et parfois d'une symptomatologie propre :

fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses.

Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des

localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des tissus mous.  
Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers est de phénotype lymphoblastique.

## *Les formes cliniques et biologiques :*

### *I. Les formes cliniques :*

Chez l'enfant : leucostase est fréquente.

Chez la femme enceinte : la LMC pose plus des problèmes thérapeutiques.

### *II. Les formes biologiques :*

- Les formes de DG très précoce :  
Sont souvent pauci symptomatique ; le plus souvent ; l'évolution révèle  
Une forme complète myélocytaire
- Les formes cycliques : présentant des variations spontanées de la leucocytose.
- Les formes avec forte éosinophilie ou basophilie de moins bon pronostic
- On distingue aussi formes polyglobulique et les formes thrombocytemique.
- Par fois la LMC est découverte au stade d'acutisation qui se fait alors selon deux modalités :
  - La première montre une forte myélémie avec basophilie
  - La seconde se fait sous la forme d'une leucémie aigue lymphoblastique B ou le pourcentage de cellule PH+ est variable

Dans ce cas la rémission obtenue est de courte durée et le pronostic est- très péjoratif.

- Rappelons les formes PH- détecté par les techniques usuelles .
- **Diagnostic différentiel :**

#### ↓ **Lors de la phase chronique :**

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

#### **Myélémies réactionnelles :**

Elles sont secondaires à une infection, souvent grave, une corticothérapie ou des métastases médullaires.

Elles sont caractérisées par l'absence de blastes circulants et le faible nombre de promyélocytes.

#### **Thrombocytémie essentielle :**

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée.

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

#### **Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) :**

C'est probablement l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles il s'agit d'une entité frontière entre le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique.

Il existe une hyperleucocytose avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose ( $> 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrite de fusion *BCR-ABL* en biologie moléculaire.

### **Autres syndromes myéloprolifératifs :**

#### **Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive**

Elle se développe plus couramment chez des sujets âgés de plus de 60 ans.

Elle se caractérise par une hyperleucocytose avec myélémie et surtout une érythroblastose sanguine aboutissant à l'érythromyélie très caractéristique.

La moelle est le siège d'une fibrose plus ou moins importante, rendant difficile la réalisation du myélogramme, et le chromosome Philadelphie n'est jamais retrouvé à l'analyse cytogénétique.

#### **↓ Lors de la phase aiguë :**

Le problème diagnostique est celui des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à chromosome Philadelphie.

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

## Traitements de la leucémie myéloïde chronique :

Il faut, tout d'abord, définir les critères de réponse hématologique et cytogénétique.

En effet, tous les traitements ont pu être comparés selon ces critères et la présence d'un marqueur moléculaire a rendu cette évaluation plus facile.

En dehors de la greffe de moelle allogénique, dont l'indication reste réservée, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique.

Cependant, les années 1980 ont vu émerger de nouveaux traitements, comme l'INF- $\alpha$ , permettant une amélioration de la survie globale des malades.

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

## Critères de réponse :

### **Réponse complète hématologique (RCH) :**

1. Elle se définit comme la normalisation de la NFS, c'est-à-dire une leucocytose inférieure à 9 000/mm<sup>3</sup> avec une formule leucocytaire normale (absence de blastes, de promyélocytes, de myélocytes et de métamyélocytes), associée à un taux de plaquettes inférieur à 450 000/mm<sup>3</sup> et à une disparition de tous les symptômes et signes cliniques de la maladie, en particulier de la splénomégalie.
2. Une réponse partielle (RPH) a été définie comme une diminution de plus de 50 % des leucocytes jusqu'à une leucocytose inférieure à 20 000/mm<sup>3</sup> ou bien une normalisation de la formule sanguine avec persistance d'une splénomégalie ou

d'éléments myéloïdes immatures circulants ou d'une thrombocytose supérieure à 450 000/mm<sup>3</sup>.

### **Réponse cytogénétique :**

Elle a été séparée en quatre sous-groupes selon la proportion de cellules portant le chromosome Philadelphie :

1. 0 % de chromosome Philadelphie pour la réponse cytogénétique complète (RCC)
2. Entre 1 et 35 % pour la réponse cytogénétique partielle (RCP)
3. Entre 35 et 95 % pour la réponse cytogénétique minime ou mineure (RCm)
4. l'absence de réponse cytogénétique quand 100 % des métaphases analysées présentent le chromosome Philadelphie.

### **BUT DU TRAITEMENT :**

Le trt est nécessaire (décès en moins de 2ans sans trt )

---améliorer le confort du patient et prévenir les complications donc obtenir une rémission complète hématologique.

---réduire le plus possible le nombre de cellule ph<sup>+</sup> car sa présence entraîne une instabilité génomique et à terme la phase blastique.

## LES MOYENS :

### ❖ LE TRT SYMPTOMATIQUE :

Citons la **splénectomie** indiqué en cas de complication  
**Irradiation** splénique à titre antalgique .

**Leucaphérèses** ont indications en cas de thrombose ,  
priapisme , grossesse et fortes leucocytoses .

Elles servent aussi à congeler des cellules souches en vue d'une  
Autogreffe.

**Hyperhydratation alcaline et allopurinol.**

**L'antibiothérapie** à large spectre surtout les b-lactamines que ce  
soit en milieu hospitalier ou à domicile (prévenir les infections  
nosocomiales et autres )

**Les transfusions sanguines** à savoir :

De culot globulaire

De plasma riche en plaquette

**Les trt de la douleur**(les antalgiques allant jusqu'au dérivées  
morphiniques et la morphine)

**Les anti depresseurs .**

## LE TRT DE FOND :

- La monochimiothérapie : repose sur 2 drogues
- antimétoprotiques

### **Hydroxyurée et busulfan**

**Busulfan(misulban\*)** :cp dosées à 2mg

C'est la première molécule utilisée à la dose de *0.05 à 1 mg/kg/j*.(dose d'attaque).

Puis la dose est réduite de moitié lorsque le taux de GB atteint 30000/mm<sup>3</sup>(2à3sem)

Le trt est arrêté lorsque le taux de GB est de 15000/mm<sup>3</sup>(risque d'aplasie).

Le busulfan a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas , mais avec de très rares réponses cytogénétiques majeures.

Cette thérapeutique est connue pour ces propriétés myélosuppressives tardives.

- **LES EFFETS SECONDAIRES :**

Ce médicament peut provoquer des aplasies médullaires, des fibroses pulmonaires, un taux important de stérilité, une pigmentation cutanée et des cataractes.

- **CONTRS INDICATION :**

Grossesse , allaitement et thrombopénie.

**l'hydroxyurée**.(hydrexa\*) gel dosées à 500mg :

Prescrite à la posologie de 40 mg/kg/j, elle permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes dans 39 à 53 % des cas. C'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, diminuant la synthèse d'ADN.

- **Les effets indésirables :**

sont moins sévères et se caractérisent par une macrocytose, une atrophie cutanée responsable d'ulcères, une aphtose et une photosensibilisation.

----L'hydroxyurée est un médicament de choix chez un malade programmé pour une allogreffe de la MO, et indiqué aussi si une réduction rapide des leucocytes est nécessaire (cpl thrombotiques). Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée ou d'intolérance aux autres thérapeutiques, car elle est facile à utiliser.

- **Contre indications:**

grossesse et allaitement

--**autres drogues:** le 6mercapto-purine (Purinéthol\*), la cytosine-arabinoside à petites doses par voie s/c.

- *b/polychimiotherapies :*

telles que celles utilisées dans le traitement des LA, efficaces généralement lors de la phase blastique.

- *c/les traitement actuels :*

### **Interféron-a**

--l'**interféron alpha** (Introna\*): amp dosées à 1,3,5,10 et 30 millions d'unités.

Administration s/c quotidienne au long cours à raison de 5 millions UI/m<sup>2</sup>/j.

LES EFFETS SECONDAIRES :

il s'accompagne d'effets secondaires gênants. Un syndrome pseudogrippal et un syndrome dépressif avec asthénie, insomnie, perte de poids sont fréquents. Des manifestations « immunologiques » d'expression variable constituent des effets indésirables classiques (hémolyse, thrombopénie, collagénose, hypothyroïdie, atteinte rénale). On observe aussi des atteintes cardiaques avec des cardiomyopathies dilatées, des troubles hépatiques, des cytolyses et une toxicité neurologique, qui imposent généralement l'arrêt du traitement.

### **Contre indications:**

maladie cardiaque sévère, insuffisance rénale ou hépatique sévères, antécédents neurologiques

Il peut permettre une rémission non seulement hématologique mais cytogénétique avec raréfaction, voire disparition du Ph1 (le transcrit bcr/abl demeure cependant détectable), ce qui n'est jamais obtenu par la seule chimiothérapie. .

**Imatinib mésylate : (Glivec\*)**gélules dosées à 100mg et 400mg

### **Mécanismes d'action :**

L'imatinib appartient à une nouvelle classe de médicaments : les inhibiteurs de tyrosine kinase. Les groupements chimiques phénylaminopyrimidines ont servi de base à la synthèse de très nombreux dérivés capables d'inhiber les protéines-kinases.

Il agit par inhibition compétitive de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du site catalytique de la protéine kinase.

L'analyse structurale a permis d'expliquer sa spécificité.

Posologie: c'est le traitement de choix de la LMC quelque soit la forme(Ph1+).

Le traitement est prescrit à la dose initiale de 400mg/j (phase chronique) et 600mg/j (phase accélérée et en crise blastique) tous les jours, en une prise le matin.

La surveillance est hématologique, clinique, hémogramme et surtout cytogénétique et moléculaire.

La prise en charge des patients ne peut se faire que par un Service d'Hématologie habilité à la prise en charge de ce type de patients.

### Effets secondaires:

cytopénies, œdèmes superficiels, troubles digestifs, crampes musculaires, céphalées, éruptions cutanées.

### **Conduite pratique du traitement (GLIVEC\*) :**

La surveillance biologique initiale doit comporter une NFS, des tests hépatiques (aspartate aminotransférases [ASAT], alanine aminotransférases [ALAT]), un dosage de la créatininémie et de l'uricémie. Le bilan est hebdomadaire le premier mois puis répété une fois par mois.

Cette surveillance a pour objectif de dépister la survenue de cytopénies (neutropénie et/ou thrombocytopénie), d'une éventuelle toxicité hépatique et de perturbations hydroélectrolytiques 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 carvotype médullaire.

Ce dernier examen sera effectué à 6 et 12 mois puis tous les 6 mois jusqu'à obtention de la RCC.

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 mésylate.

La réponse moléculaire majeure obtenue dans les 12 premiers mois de traitement, est associée à une survie sans événement de 100 % à 2 ans. En conséquence, il est indispensable de disposer d'une mesure quantitative du transcrit BCR-ABL au diagnostic puis au minimum à 1 an de traitement.

Une quantification trimestrielle au cours de la première année de traitement est souhaitable pour observer la cinétique de décroissance. Une fois la RCC obtenue et si possible confirmée, la surveillance du caryotype doit rester annuelle afin de dépister la survenue d'anomalies caryotypiques surajoutées.

### **l'allogreffe de moelle:**

C'est le seul traitement curateur, elle reste encore pour certains le traitement de référence en 1<sup>ere</sup> intention chez les patients jeunes (moins de 50 ans) en phase chronique ayant des facteurs de mauvais pronostic et un donneur intrafamilial HLA-identique ou non apparenté HLA-identique en biologie moléculaire.

Dans les autres cas, elle est proposée en 2<sup>eme</sup> intention. elle nécessite un conditionnement associant une irradiation corporelle totale et une chimiothérapie.

Les risques de greffes sont le rejet, et complications infectieuses sévères (CMV et infections fongiques).

### **molécules en cours d'évaluation :**

Les nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase (nilotinib/ Tassigna\*, dasatinib/Sprycel\*), plus puissants et plus sélectifs in vitro que l'Imatinib, sont actifs sur la majorité des mutants résistants.

Ces molécules sont indiquées en cours d'évaluation chez les patients présentant une LMC en phase chronique ou avancée résistante ou intolérante au Glivec.

### **Indications :**

a. Phase chronique:

--**Glivec** à la dose de 400mg/j. l'évaluation de la réponse au traitement est par ordre chronologique, hématologique, cytogénétique et enfin moléculaire.

La surveillance recommandée est actuellement:

- hématologique (NFS) toutes les 2 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse hémato complète confirmée (plq<450000, Gb<10000 sans myelemie et basophilie<5%), puis au minimum tous les 3 mois;
- cytogénétique(caryotype) tous les 6 mois puis une fois par an, (si Ph+ est à 0%, c'est une réponse cytogénétique complète);
- moléculaire (PCR) tous les 3 mois, (si le transcrit bcr/abl est indétectable, c'est une réponse moléculaire complète).

La réponse optimale attendue:

- à 3 mois, une réponse hémato complète;
- à 6 mois, une réponse cytogénétique au moins partielle;
- À 12 mois une réponse moléculaire majeure voire complète.

--**En cours d'évaluation:** fortes doses d'**emblée** au dg (600 et 800mg/j)

Et des associations Glivec+INF + Arac à faible dose.

--**les autres moyens indiqués:** Hydréa, INF alpha, allogreffe de moelle et les inhibiteurs de la tyrosine kinase de 2eme génération.

b. Phase accélérée:

- Le Glivec à la dose de 600mg/j est d'emblée proposé.
- En cas d'échec, des inhibiteurs de tyrosine kinase de 2eme génération(nilotinib et dasatinib) peuvent être proposés dans le cadre de l'AMM (dasatinib) ou d'essais cliniques (nilotinib).
- L'allogreffe de moelle s'impose s'il existe un donneur. mais le risque de rechute est élevé.

c.LMC en crise blastique:

- Le pronostic est extrêmement réservé.

- Le Glivec\* à la dose de 600mg/j voire 800mg permet des taux de réponse de 50 à 70% et une réponse médiane de survie de 10 mois environ.
- En cas d'acutisation en cours de TRT par Glivec\*, le nilotinib et le dasatinib sont actuellement proposés. des chimiothérapies de type LAL doivent être associées dans les transformations lymphoblastiques.
- Les chimiothérapies de type LAM sont le plus souvent inefficaces dans les transformations sur le mode myeloblastique.

Dans tous les cas, l'allogreffe si possible précédée d'une remise en phase chronique se justifie s'il existe un donneur HLA identique.

### **Facteurs pronostiques :**

Le pronostic de la LMC s'est considérablement amélioré du fait du diagnostic précoce.

Il dépend essentiellement de la durée de la phase chronique

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

Un calcul 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 séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente :

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

« Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans » ;

Cet indice, bien qu'il ait été défini à partir de résultats cliniques obtenus sous hydroxyurée ou sous busulfan, est toujours utilisé, au diagnostic, comme reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif. Hasford et al ont 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 blastes 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.

**Conclusion :**

*La LMC est une hémopathie maligne rare mais dont la leucémogénèse a été particulièrement bien étudiée, permettant des avancées thérapeutiques majeures.*

*En près de 40 ans, ces diverses améliorations ont permis d'obtenir des rémissions cliniques, puis biologiques, puis cytogénétiques et maintenant moléculaires.*

*L'imatinib mésylate a transformé la prise en charge des patients par son efficacité et par sa facilité d'utilisation.*

*Cependant, bien que sa prescription et sa délivrance soient faciles, que son efficacité soit importante et que ses effets secondaires soient limités, le suivi nécessite une prise en charge hématologique dans un service spécialisé, car il importe d'obtenir le plus rapidement possible une réponse moléculaire, en adaptant les doses si nécessaire, ou de détecter au plus vite les cas de résistance. Cette surveillance est la condition d'une prise en charge optimale afin d'améliorer la survie à long terme .*

*La LMC est aussi un modèle car elle possède un marqueur des cellules leucémiques représenté par le chromosome Ph et son équivalent moléculaire.*

*Les progrès réalisés dans la compréhension de cette maladie ont pu servir aux autres leucémies*

**Tableau**

---

### **Critères pronostiques dits de Sokal.**

---

Score de Sokal :

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

**\AA**ge : \AA

**Rate** : taille de la spl\u00e9nom\u00e9galie en cm du rebord costal

**Plaquettes** : taux de plaquettes en N 109/l

**Blastes** : pourcentage de blastes circulants

Score de Sokal modifi\u00e9 pour les sujets de moins de 45 ans :

$$\text{*Indice} = \exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blast}es - 2,22) + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{h\u00e9matocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}$$

**Rate** : taille de la spl\u00e9nom\u00e9galie en cm du rebord costal

**Blastes** : pourcentage de blastes circulants

**Plaquettes** : taux de plaquettes en N 109/l

**H\u00e9matocrite** : h\u00e9matocrite en %

**Sexe** : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe f\u00e9minin

---



partie pratique

## Intérêt de la question :

- Etude épidémiologique :

### Matériels et méthodes :

### Objectifs principaux

- Estimer le nombre des cas de LMC
- Établir la stratégie diagnostique et thérapeutique
- Évaluer les réponses aux différentes armes thérapeutiques

### Objectifs secondaires :

- ❖ Répartition selon le sexe .
- ❖ Répartition selon l'âge .
- ❖ Répartition selon l'année de diagnostic ;  
Répartition selon le motif de consultation ;
- ❖ Répartition selon l'hémogramme .
- ❖ Répartition selon le stade de SPMG ;

*Structure de l'étude : étude  
rétrospective ;*

*Population cible : 57 malades*

## Résultats:

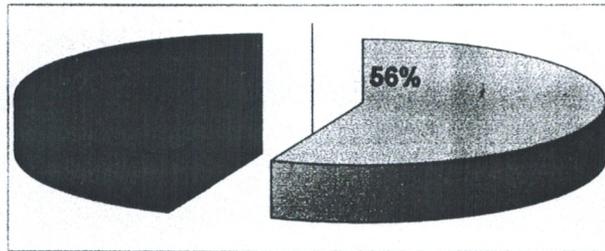
Au total 57 cas de LMC ont été suivis au service d'HC dans la période comprise entre 1999-2009

### ▪ Répartition selon le sexe

Homme 32

Femme 25

Sexe ratio : 1,28 .



□ MASCULIN  
■ FEMUNIN

**NB :** 03 patients ont une profession à risque (contact avec le Benzène)

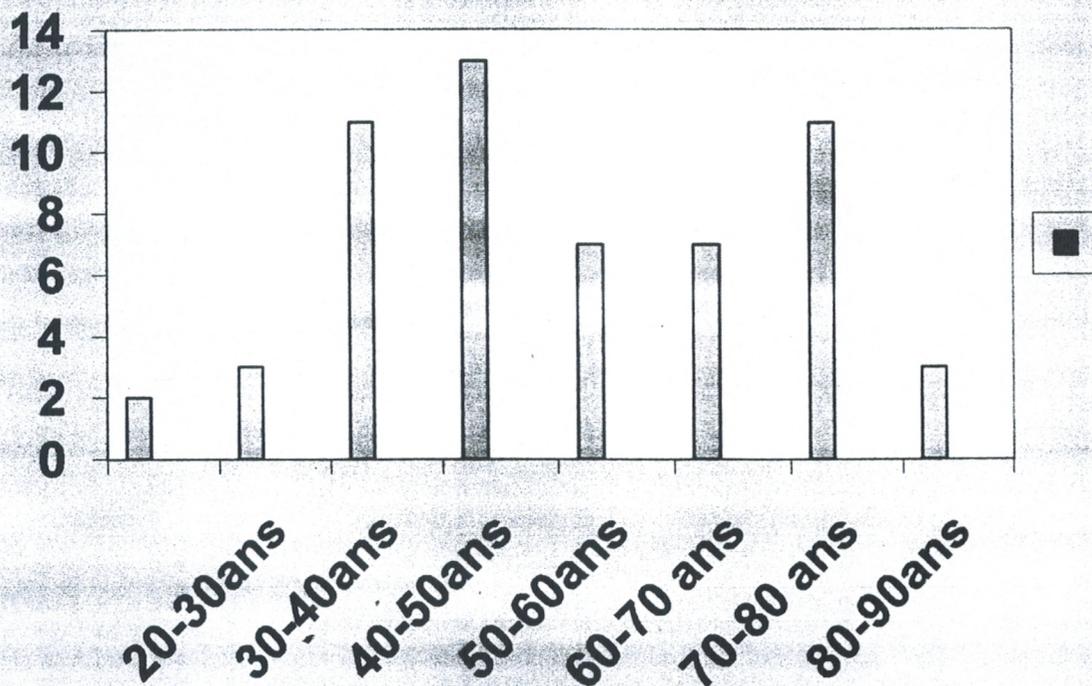
Conclusion : on note une prédominance Masculine dans la LMC .

## Résultats :

### ▪ Répartition selon l'âge

- Les tranches d'âge: 14-88 ans
  - Age médian: 47 ans

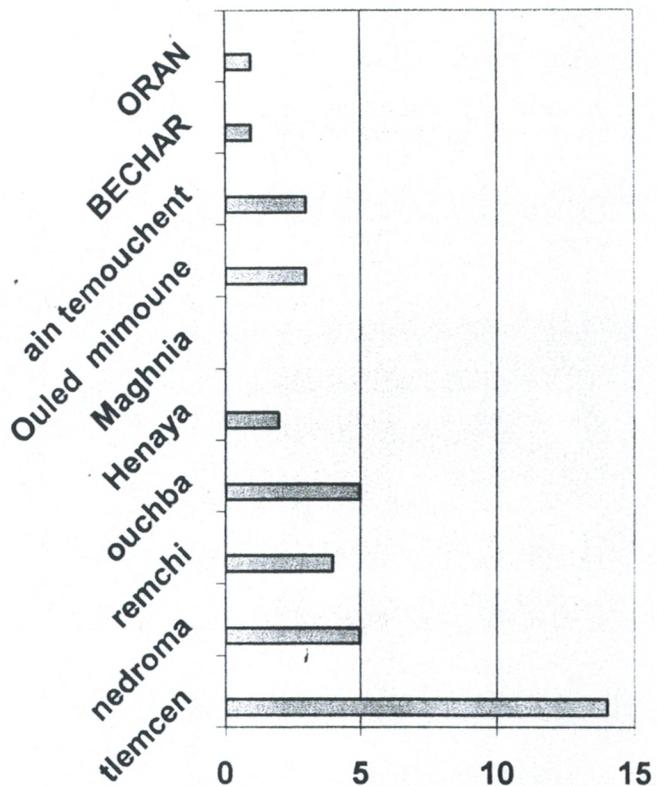
| <b>Tranche D'age /ans</b> | <b>Nombre de personnes</b> |
|---------------------------|----------------------------|
| <b>[10 – 20[</b>          | <b>2</b>                   |
| <b>[20 -30 [</b>          | <b>3</b>                   |
| <b>[30 - 40[</b>          | <b>11</b>                  |
| <b>[40 - 50[</b>          | <b>13</b>                  |
| <b>[50 -60[</b>           | <b>7</b>                   |
| <b>[60-70[</b>            | <b>7</b>                   |
| <b>[70- 80[</b>           | <b>11</b>                  |
| <b>]80 - 90]</b>          | <b>3</b>                   |



Conclusion : la tranche d'âge la plus touchée Est entre 40 et 50 ans .

Résultats :

Répartition selon l'adresse :



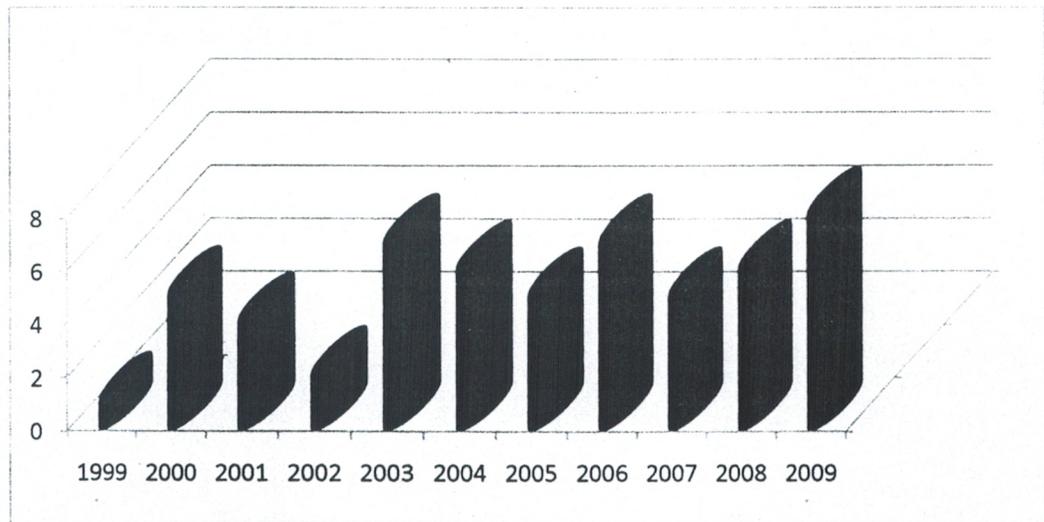
---

Conclusion :

- On note que la fréquence est plus élevée en Tlemcen .

## Résultats :

- Répartition selon l'année de diagnostic :



Conclusion : la fréquence la plus élevée est en 2009 .

Résultats :

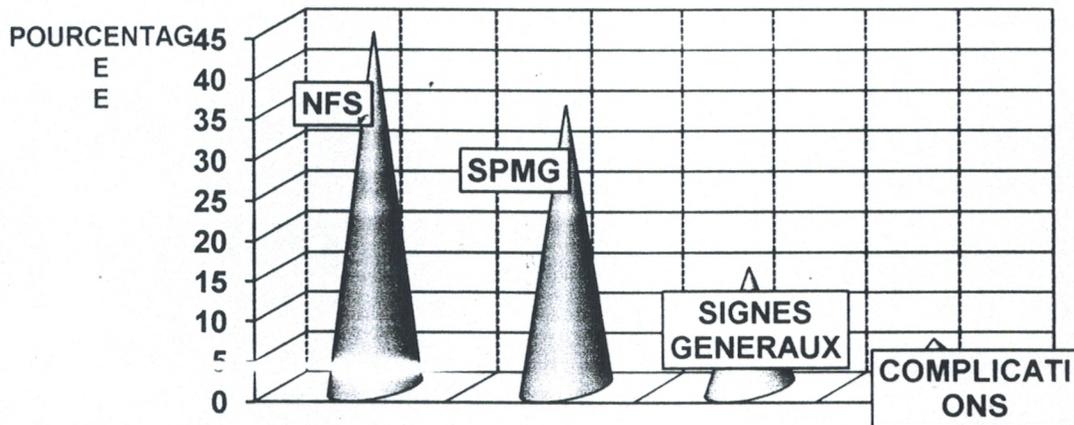
▪ Répartition selon le motif de consultation :

Fortuit (NFS) : 44%

SPMG : 35%

Signes généraux : 15%

Complications : 6%

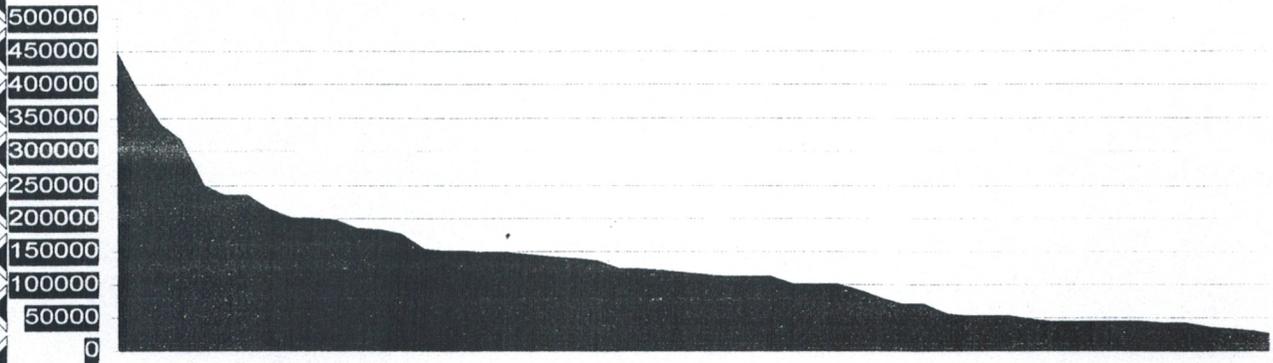


Conclusion :

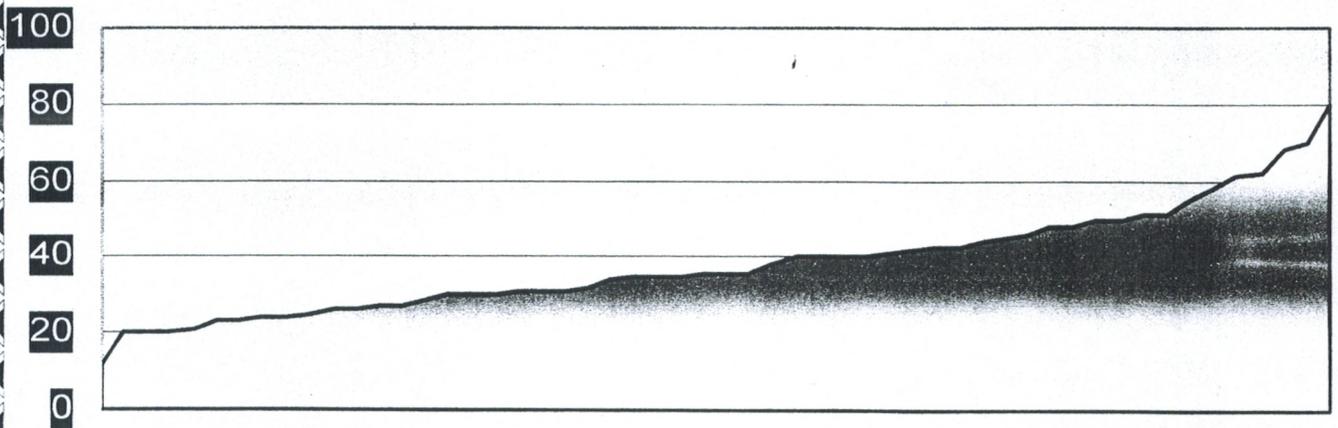
La découverte de la LMC est souvent fortuite (NFS).

## Résultat

- Répartition selon l'hémogramme.



les leucocytes

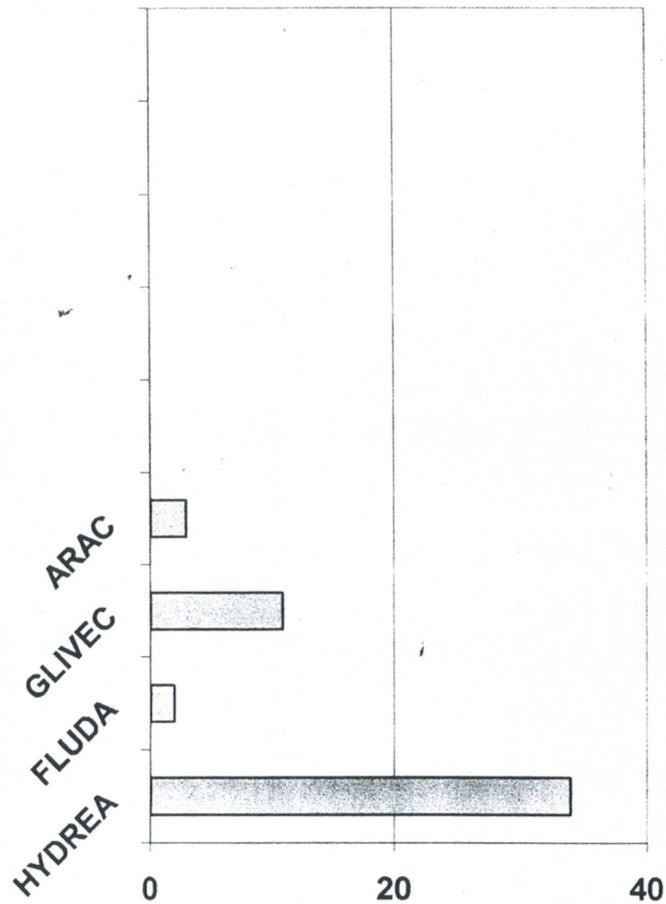


La méyelimie

Nombre de malades qui ont fait le caryotype : 7

Résultats :

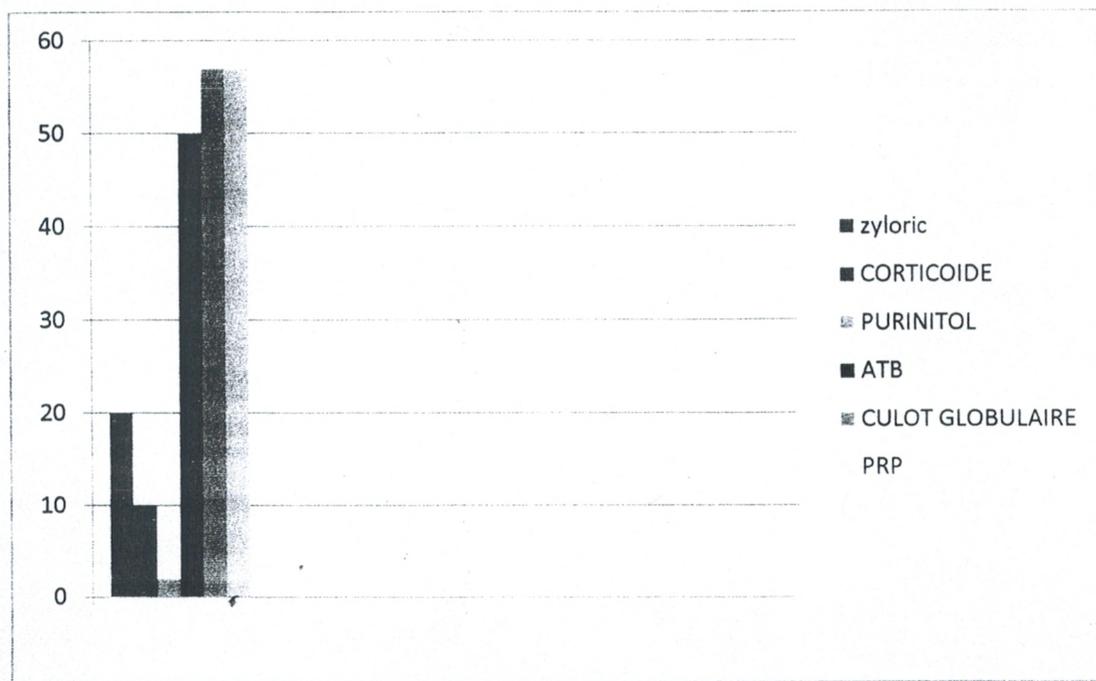
Répartition selon le traitement de fond :



Conclusion :

-la majorité des malades ont bénéficié d'un trt par hydrea et glivec .

## Répartition selon le traitement symptomatique :

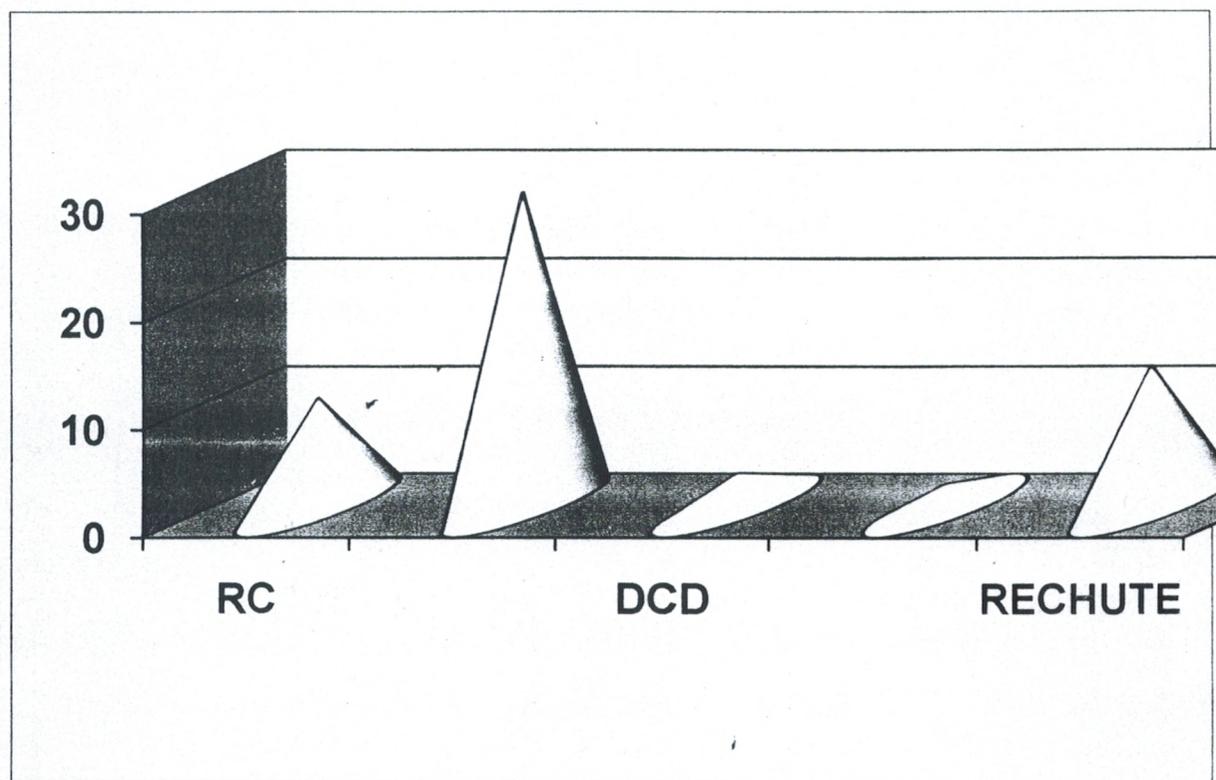


## CONCLUSION :

La majorité des malades ont bénéficié des transfusions répétées et ATBthérapie prophylactique.

Résultats :

Répartition selon l'évolution :



**Figure 1**

| RC | RP | DCD | LAM | RECHUTE |
|----|----|-----|-----|---------|
| 10 | 29 | 3   | 2   | 13      |

## **Discussion**

- LMC reste rare, elle touche les sujets jeunes avec une prédominance masculine.
- La tranche d'âge la plus touchée entre 40 et 50 ans.
- La découverte de la maladie est plus souvent fortuite (NFS) ou SPMG ;
- Le taux de cas de LMC est en nette augmentation .
- Le diagnostic est simple : orienté par la clinique et confirmé actuellement par le caryotype.

## Conclusion :

- LMC a longtemps été considérée comme l'une des formes les plus létales des hémopathies qui touchent toutes les tranches d'âge.
  - La découverte de l'inhibiteur de la tyrosine kinase était la clé pour traiter la LMC, modifiant ainsi le pronostic .
- La biologie moléculaire aide dans le diagnostic et le suivi du traitement (imatinib).
- Un diagnostic et un traitement précoce permet une meilleure stabilisation de la maladie sans aller à l'allogreffe des CSH.
  - Reste l'inconvenant :
    - Le coût de l'imatinib ainsi que la durée du traitement.

La rareté des labo spécialisés dans l'étude génétique .

## Bibliographie :

- LMC, C.BELANGER, livre de l'interne hématologie «Bruno Varet» page223.
- -www.cml-lmc.org. CHU Poitiers, France.
- LMC, N.Boudjerra, Abrégé d'hématologie (OPU), page 159.
- LMC, Encyclopédie Médico-chirurgicale 1999
- L'essentielle en medecine page 462.
- Wekipidia htm .FR
- La conférence d'Hippocrate 2000/2005.

