

Mémoire de fin d'études

MS 201/21

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en «médecine interne »

Intitulé

**LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE :
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE
INTERNE-HÉMATOLOGIE CLINIQUE
À PROPOS DE 114 CAS**

Présenté par :

Docteur Sofia HABIB ALLAH

Sous la direction du :

Professeur Wafa AMMOURI

*Après des années de labeur je m'appête ces jours
à postuler pour l'obtention du diplôme de
médecin spécialiste en médecine interne.*

*Louanges à ALLAH LE TOUT MISERICORDIEUX
LE TRÈS MISERICORDIEUX, QUI m'a créé et
QUI me guide, sans ALLAH je ne serais ce que je suis aujourd'hui.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements
à mes maîtres qui m'ont accompagné et épaulé tout au long de ce chemin
de formation spécialisée en médecine interne. J'ai le privilège de faire
partie de cette famille et d'avoir été formée par des maîtres aux qualités
humaines et scientifiques inégalées. J'espère être à la hauteur
de leur confiance.*

*A notre maître, doyen, chef de Service
et directeur de diplôme, monsieur le Professeur*

MOHAMED ADNAOUI

Je tiens à vous témoigner de mon grand respect et de ma grande admiration pour tout ce que vous œuvrez pour la médecine interne à l'échelle nationale et internationale. Votre dynamisme et votre rigueur scientifique resteront gravés dans la mémoire des étudiants et doctorants que vous avez enseigné.

A notre maître

Madame le Professeur ZOUBIDA TAZI-MEZALEK

Je tiens à vous exprimer mon profond respect pour vos compétences, vos qualités pédagogiques et humaines inégalables.

Je tiens également à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir toujours été à notre écoute sans lésiner d'effort ou de temps pour nous encadrer et nous encourager durant toutes les étapes de notre formation. Vos conseils nous ont toujours éclairés et votre bienveillance a renforcé notre confiance en soi.

A notre Maître

Monsieur le Professeur HICHAM HARMOUCHE

*Je tiens à vous exprimer mon profond respect
et mon admiration pour vos qualités humaines et
professionnelles ainsi que pour votre bienveillance,
et votre soutien tout au long de ma formation.*

*Je vous remercie pour votre accessibilité, votre encadrement
et vos conseils qui nous ont éclairés tant sur le plan professionnel
que personnel. Nous vous remercions de nous avoir transmis
la passion pour la médecine interne.*

A notre Maître

Madame le Professeur MOUNA MAAMAR

*Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance et mon grand respect
pour votre encadrement et vos conseils éclairés. Durant notre
formation, vous avez su nous inculquer le sens de la rigueur
et du dévouement envers nos patients. Je vous remercie également
pour vos qualités humaines, pédagogiques et pour vos encouragements.*

*Nous garderons un souvenir inspirant de votre empathie
et de votre engagement envers les patients.*

*A notre Maître
et encadrant de mémoire*

Madame le Professeur WAFIA AMMOURI

Vous avez toujours été à nos côtés et prête à nous épauler à tout moment. Vos conseils et vos encouragements auront marqué ma vision des choses. Vos qualités humaines et votre dévouement envers les patients m'ont beaucoup inspiré. Je vous suis reconnaissante pour votre présence et votre soutien durant les moments les plus dures. Vous nous avez transmis le sens de la persévérance. Je vous remercie pour votre encadrement au chevet des patients et dans tous les travaux scientifiques que vous nous avez encouragé à mener. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect et de ma grande gratitude.

A notre Maître

Madame le Professeur HAJAR KHIBRI

Je tiens à vous exprimer mon profond respect et mon admiration.

Je vous remercie pour votre accessibilité, et votre bienveillance.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux et une disponibilité à tous les instants.

À notre Maître

Madame le Docteur NAÏMA MOUATASSIM

*Durant ces années de formation, vous nous avez transmis
la rigueur dans le travail, le sens de l'écoute et la discipline.*

*Je vous exprime mes remerciements les plus
sincères et ma profonde gratitude pour votre encadrement
et votre disponibilité.*

*À toute l'équipe médicale et paramédicale du service
de Médecine A du CHU Ibn Sina, qui m'a accueilli
avec bienveillance,*

*À mon fils, mon mari, mes parents, mes proches, mes amies
et collègues et tous ceux qui ont contribué de près
ou de loin à mon enseignement et à ma formation.*

ABREVIATIONS :

LMC	: leucémie myéloïde chronique
PC	: phase chronique
PA	: phase accélérée
PB	: phase blastique
TK	: Tyrosine Kinase
ITK	: inhibiteur de la tyrosine kinase
BCR-ABL	: Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia
OMS	: Organisation mondiale de la santé
Ph1	: Chromosome philadelphie 1
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
ELN	: European Leukemia Network
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
HCG	: Hypochondre gauche
AEG	: Altération de l'état général
GB	: Globule blanc
PNN	: polynucléaire neutrophile
Hb	: hémoglobine
LDH	: lactates déshydrogénases
CPK	: créatine phosphokinase
SMP	: syndrome myéloprolifératif
SMD	: syndrome myélodysplasique
ACA	: anomalie chromosomique additionnelle
IVA	: interventriculaire antérieure
AVC	: accident vasculaire cérébral
SCA	: syndrome coronarien aigu
TVP	: thrombose veineuse profonde

NMP	: néoplasie myéloproliférative
MFP	: myelofibrose primitive
TE	: thrombocytémie essentielle
PV	: Polyglobulie de Vaquez
LAL	: Leucémie aigue lymphoïde
LCE	: leucémie chronique à éosinophiles
RHC	: rémission hématologique complète
RMM	: Rémission moléculaire majeure
RMmineure	: rémission moléculaire mineure
RMC	: réponse moléculaire complète
RcyC	: rémission cytogénétique complète
RCyP	: rémission cytogénétique partielle
DMR	: deep molecular response
TFR	: treatment free remission
SSP	: survie sans progression
FDA	: food and drug administration
EMA	: european medical agency
INF-α	: interféron α
AMM	: autorisation de mise sur le marché
DTK	: domaine tyrosine kinase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Tranches d'âge des patients de notre série.....	7
Figure 2: Sexe ratio des patients de notre série	8
Figure 3: Répartition des patients selon les régions	9
Figure 4: Répartition des professions des patients exposés aux toxiques	10
Figure 5: circonstances cliniques de découverte de la LMC des patients de notre série.....	12
Figure 6: Proportions des signes physiques des patients de notre série	13
Figure 7: Pourcentages des patients en fonction des phases de la maladie	16
Figure 8: Répartition des patients de notre série en fonction des résultats de l'étude cytogénétique .	18
Figure 9: Pourcentages des scores pronostic SOKAL et EUTOS des patients de notre série.....	20
Figure 10: Complications thrombotiques des 114 cas de LMC	21
Figure 11: Types de complications hémorragiques chez nos patients	22
Figure 12: Complications infectieuses des patients de notre série	23
Figure 13: Effets indésirables du traitement par imatinib enregistrés dans notre série.....	26
Figure 14 : Historique de la LMC.	34
Figure 15: Représentation schématique de la translocation t(9;22)(q34;q11) et conséquences moléculaires dans la leucémie myéloïde chronique (LMC).....	36
Figure 16: voies de signalisation engagées par la protéine BCR-ABL représentées schématiquement.....	41
Figure 17: Frottis sanguin : LMC en phase chronique	52
Figure 18: Myélogramme : LMC phase chronique	52
Figure 19: Frottis sanguin : LMC en accélération.....	53
Figure 20: Phase blastique myéloïde.....	53
Figure 21: Caryotype médullaire de patients au diagnostic de leucémie myéloïde chronique.	58
Figure 22: FISH métaphasique sur chromosomes LMC Ph1	60
Figure 23: Historique de la leucémie myéloïde chronique (LMC).....	74
Figure 24: Mécanisme d'action de l'imatinib	77

Figure 25: Mécanisme d'action De l'omacetaxine	87
Figure 26: Représentation schématique des mutations ponctuelles du domaine kinase de BCR-ABL	111
Figure 27: Activité des inhibiteurs de tyrosine kinase sur les mutants BCR-ABL les plus fréquemment détectés dans le cadre de résistance.....	112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : caractéristiques de l'hémogramme de nos patients.....	15
Tableau 2 : Résultats concernant l'âge moyen des différentes séries publiées en comparaison avec notre série.....	44
Tableau 3 : Données de l'hémogramme des patients de notre série en comparaison avec les autres séries publiées.....	51
Tableau 4 : Critères de l'ELN 2013 et de l'OMS 2016 définissant les phases : chronique, accélérée et blastique.....	56
Tableau 5 : Comparaison des phases de la maladie au diagnostic de nos patients avec ceux des différentes séries publiées.....	57
Tableau 6 : Comparaison des résultats du caryotype de notre série avec les différentes séries publiées.....	59
Tableau 7 : Résultats de la détection du transcrit M-BCR-ABL dans différentes séries comparées à notre série.....	63
Tableau 8 : comparaison du score pronostique de Sokal avec différentes études.....	69
Tableau 9 : définition des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire selon les recommandations de l'ELN 2009.....	76
Tableau 10 : stratégie de traitement d'une LMC évolué, ELN 2020.....	92
Tableau 11 : Gestion des effets indésirables communs aux différents ITK.....	95
Tableau 12 : Effets indésirables propres à chaque ITK.....	98
Tableau 13 : gestion des toxicités hématologiques des ITK pour une LMC en phase chronique.....	100
Tableau 14 : Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires. D'après.....	106
Tableau 15 : Réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au cours du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase.....	107
Tableau 16 : Recommandations thérapeutiques de 2eme ligne en phase chronique.....	116
Tableau 17 : Études cliniques sur l'interruption des ITK chez les patients en phase chronique.....	119

Tableau 18: comparaison des critères d'éligibilité à un premier arrêt du traitement selon l'ELN, Le groupe Fi-LMC, et la NCCN	120
Tableau 19: Taux de décès dans les différentes séries comparées à notre série	126

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODEs	3
I. PATIENTS:.....	4
II. METHODES	4
A. Critères d’inclusion	4
B. Recueil des données	5
C. Exploitations des données	5
RESULTATS	6
I. PROFIL DEMOGRAPHIQUE :	7
A. Age :.....	7
B. Sexe :.....	8
C. Grossesse :.....	8
D. Répartition géographique :.....	9
E. Exposition aux toxiques :	10
II. PROFIL CLINIQUE :.....	11
A. Antécédents :.....	11
B. Délai diagnostique :.....	11
C. Circonstances de diagnostic	11
1. Signes fonctionnels :.....	11
2. Syndrome anémique.....	11
3. Syndrome hémorragique	11
4. Syndrome infectieux	11
III. EXAMEN CLINIQUE :	13
1. Splénomégalie.....	13
2. Hépatomégalie :	13

3. Adénopathies périphériques :	13
IV. ROFIL BIOLOGIQUE :	14
A. Données de l'hémogramme :	14
B. Médullogramme:	16
C. Cytogénétique	17
D. Biologie moléculaire :	18
E. Autres paramètres biologiques :	18
F. Scores pronostic :	19
1. Score SOKAL :	19
2. Score EUTOS :	20
V. COMPLICATIONS :	21
A. Complications thrombotiques :	21
B. Complications hémorragiques	22
C. Complications infectieuses	23
VI. TRAITEMENT	24
A. Prise en charge initiale :	24
B. Effets secondaires du traitement	24
C. Situations particulières :	26
D. Observance	26
VII. EVOLUTION :	27
A. Réponse hématologique :	27
B. Réponse cytogénétique :	27
C. Réponse moléculaire :	27
VIII. SUIVI :	28
A. Accutisation	28
B. Accélération	28
C. Evolution sous traitement de 2eme ligne :	29

D. Complications :.....	29
IX. ARRET DE L'IMATINIB :	30
X. SURVIE :.....	30
DISCUSSION	31
I. LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE :.....	32
A. Historique :.....	32
B. Physiopathologie :.....	35
1. Transcrits de fusion BCR-ABL	35
2. Protéines BCR, ABL et BCR-ABL	36
3. Rôle de la niche hématopoïétique :.....	38
a. Niche et hématopoïèse : description.....	38
b. Niche hématopoïétique au cours de la LMC :.....	38
4. Instabilité génétique et progression vers la phase blastique	41
5. Leucémogénèse et voies de signalisation intracellulaires.....	38
II. DISCUSSION DES RESULTATS :.....	43
A. Aspects épidémiologiques :	43
1. Incidence :.....	43
2. Age :.....	43
3. Sexe :.....	44
4. Exposition aux toxiques :.....	45
B. Aspects cliniques :	46
1. Circonstances de découverte :.....	46
2. Données de l'examen clinique :.....	47
3. Formes Compliquées :	48
C. Aspects biologiques	50
1. L'hémogramme :.....	50
2. Le myélogramme :	51

3. Etude cytogénétique :.....	57
4. Fluorescence in situ hybridation ou FISH:	60
5. Biologie moléculaire :.....	61
a. RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) :	61
b. RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR)	61
6. Autres examens biologiques :	64
D. Diagnostic différentiel :	66
1. Les hyperleucocytoses réactionnelles et thrombocytose :	66
2. la leucémie myéломocyttaire chronique :	66
3. La splénomégalie myéloïde	66
4. La LMC atypique :.....	67
E. Scores pronostic :.....	67
1. Score de Sokal :	67
2. Score EUTOS :	69
3. Score de Hasford :.....	70
4. Score ELTS	71
F. Aspects thérapeutiques :	72
1. Historique :.....	72
2. Objectifs thérapeutiques et critères de réponse :.....	75
3. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :.....	76
a. Les ITK de 1ere génération : Imatinib	76
b. Les ITK de deuxième génération : dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®),bosutinib (BOSULIF®).....	79
c. Les ITK de troisième génération : Ponatinib ICLUSIG®.....	85
d. Autre thérapeutiques :	86
4. Stratégies thérapeutiques :	90
5. Gestion des effets indésirables :.....	93

6. Monitoring de la réponse thérapeutique :.....	103
7. Gestion des résistances thérapeutiques :	108
a. Mécanismes de résistance :.....	108
b. Les résistances dépendantes de BCR-ABL :	109
8. Arrêt du traitement :.....	117
9. L'observance thérapeutique :	121
10. Particularités de la prise en charge de la femme enceinte :.....	124
11. Evolution :.....	126
12. Perspectives :.....	126
a. La renaissance de l'interféron α :.....	126
b. Le rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :	127
c. Les nouvelles thérapies :	128
CONCLUSION	130
RESUMES	133
ANNEXES	137
REFERENCE	141



Introduction



La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une affection maligne clonale de la cellule souche hématopoïétique appartenant au groupe des néoplasies myéloprolifératives (selon la classification 2016 de l'OMS). Elle est caractérisée par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise, due à une translocation réciproque équilibrée t (9 ; 22) (q34 ; q11) entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, conduisant à la formation du chromosome Philadelphie (Ph1). La protéine chimérique, codée par le transcrit de fusion BCR-ABL, possède une activité tyrosine kinase constitutivement dérégulée et est directement responsable de la transformation leucémique.

Pendant longtemps l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques était le seul traitement curatif. Les agents alkylants constituaient les premières chimiothérapies de cette atteinte. L'interféron α a permis l'obtention de bonnes réponses hématologiques et même cytogénétiques tout en améliorant la survie globale. Cependant son utilisation a été limitée au vu des effets indésirables entraînés.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la LMC a permis l'élaboration de thérapies ciblées intéressant directement le gène BCR-ABL, représentées par les inhibiteurs de la tyrosine Kinase (ITK). Ces molécules ont bouleversé la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints de LMC.

D'un autre côté, de grands progrès ont été réalisés dans le diagnostic, surtout moléculaire, et le suivi de la maladie résiduelle sous inhibiteurs de tyrosine kinase, faisant ainsi de la LMC un modèle de cancérogénèse et de thérapie ciblée réussie [11].

L'objectif de ce travail est de :

- Etablir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients pris en charge pour une LMC.



Materiels Et Méthodes



I. PATIENTS:

Nous avons mené une étude rétrospective, de type descriptive et analytique, monocentrique, portant sur des patients pris en charge pour une LMC dans le service de médecine interne et hématologie clinique du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une période de 12 ans, étalée depuis janvier 2007 à décembre 2019

Nous avons recensé un total de 114 patients qui ont été inclus à partir des registres d'hospitalisation et de consultation.

II. METHODES

A.Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude les patients ayant été diagnostiqués d'une LMC, hospitalisés ou ayant consulté au service de médecine interne et hématologie clinique de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat entre Janvier 2007 et Décembre 2019.

- La définition des phases de la maladie a été faite selon les critères OMS 2016 et ELN 2013.
- Les scores pronostics utilisés sont : le score de Sokal et le score Eutos.
- Les critères de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire étaient évalués selon les recommandations de l'ELN 2013.
- La définition des résistances était faite selon les critères de la NCCN.

B. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par analyse du registre du service de médecine interne et hématologie à l'Hôpital Ibn Sina de Rabat ainsi que des registres de consultation. 114 observations sont étudiées et analysées.

Les données des dossiers ont été regroupées sur une fiche d'exploitation (Annexe 1).

C. Exploitations des données

L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS.



Résultats



PROFIL DEMOGRAPHIQUE :

A. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 46,52 ans avec des extrêmes allant de 17 à 76 ans. Dix sept (14,9%) patients de notre population étaient âgés de plus de 65 ans et 35 (30.7%) patients étaient âgés de moins de 40 ans au diagnostic. Un pic de fréquence était noté entre 40 et 50 ans (Figure 1).

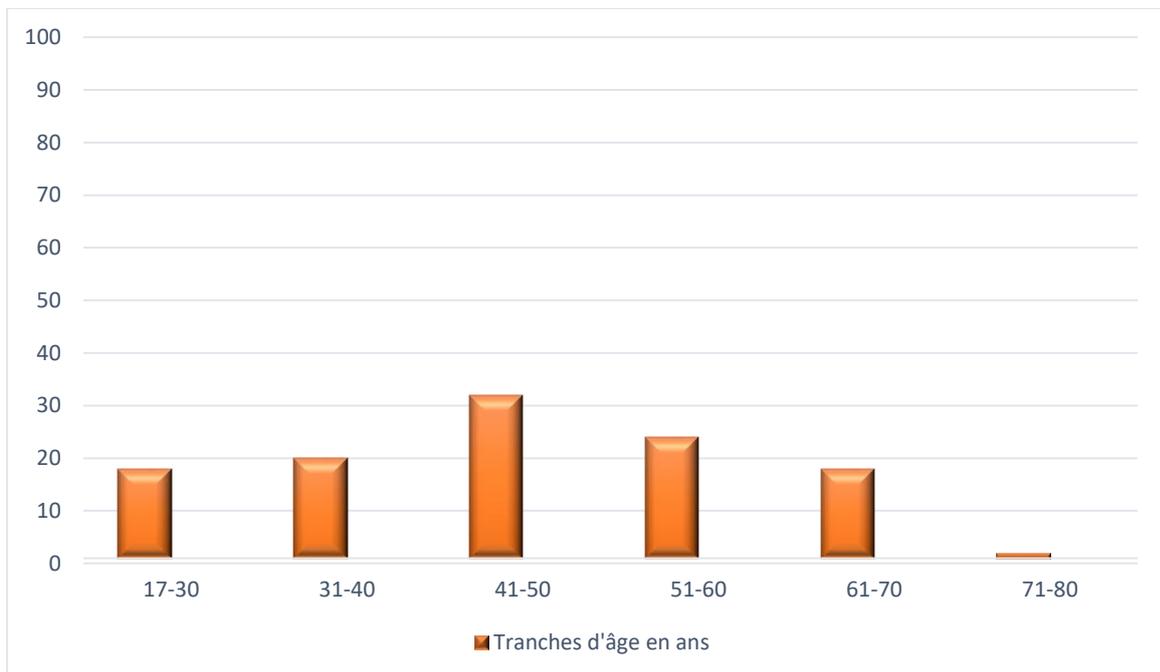


Figure 1 : Tranches d'âge des patients de notre série

B. Sexe :

Notre série a compris 48 hommes et 66 femmes soit respectivement 42,1% et 57,8%. Le sexe ratio H/F est de 0,72 (Figure 2).

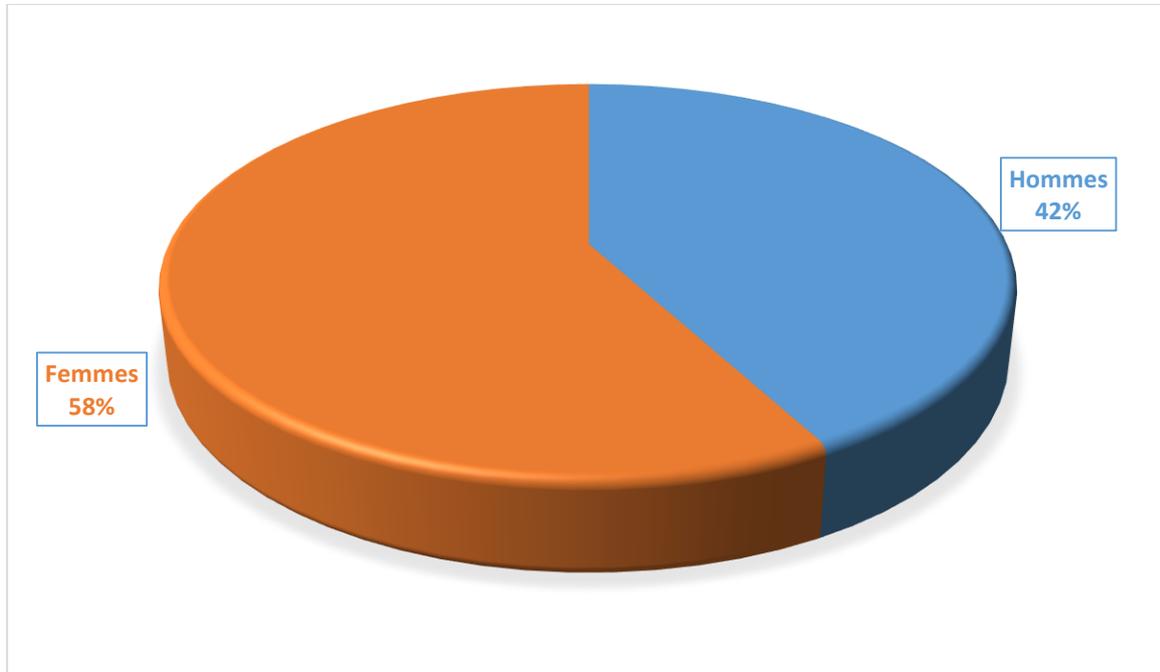


Figure 2: Sexe ratio des patients de notre série

C. Grossesse :

Deux patientes de notre série avaient une grossesse évolutive au moment du diagnostic, dont une au 3eme trimestre.

D. Répartition géographique :

Dans notre série, 52,6 % des patients étaient issus de la région de Rabat-salé-kénitra et du Gharb Chrarda Beni hssen soit 60 patients (figure 3).

Par ailleurs, 16 patients (14%) étaient issus de la région de Tanger Tétouan Al Hoceima, et 9 patients (8%) étaient issus de la Région du grand Casablanca.

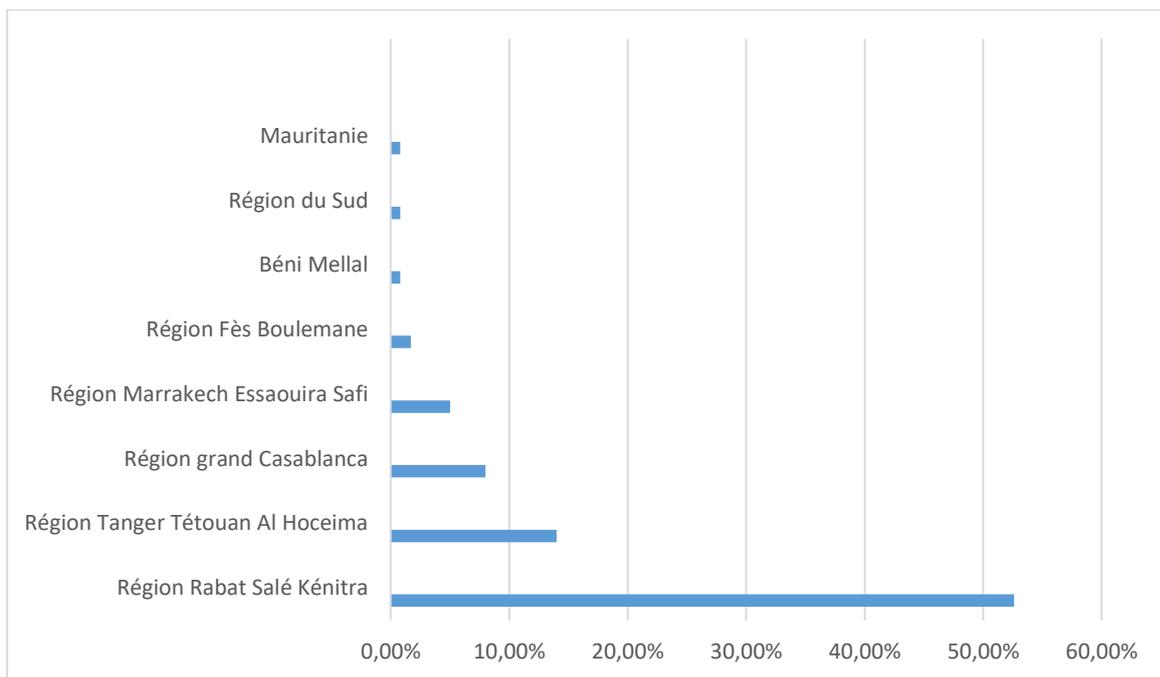


Figure 3: Répartition des patients selon les régions

E.Exposition aux toxiques :

L'exposition aux toxiques a été rencontrée chez 17 (15%) malades (Figure 4)

Les toxiques le plus souvent rencontrées sont les produits industriels de construction tels le ciment, la peinture (2 patients (1,6%)). Deux (1,6%) de nos patients avaient une exposition aux pesticides. Aucun patient n'avait d'exposition aux rayonnements ionisants.

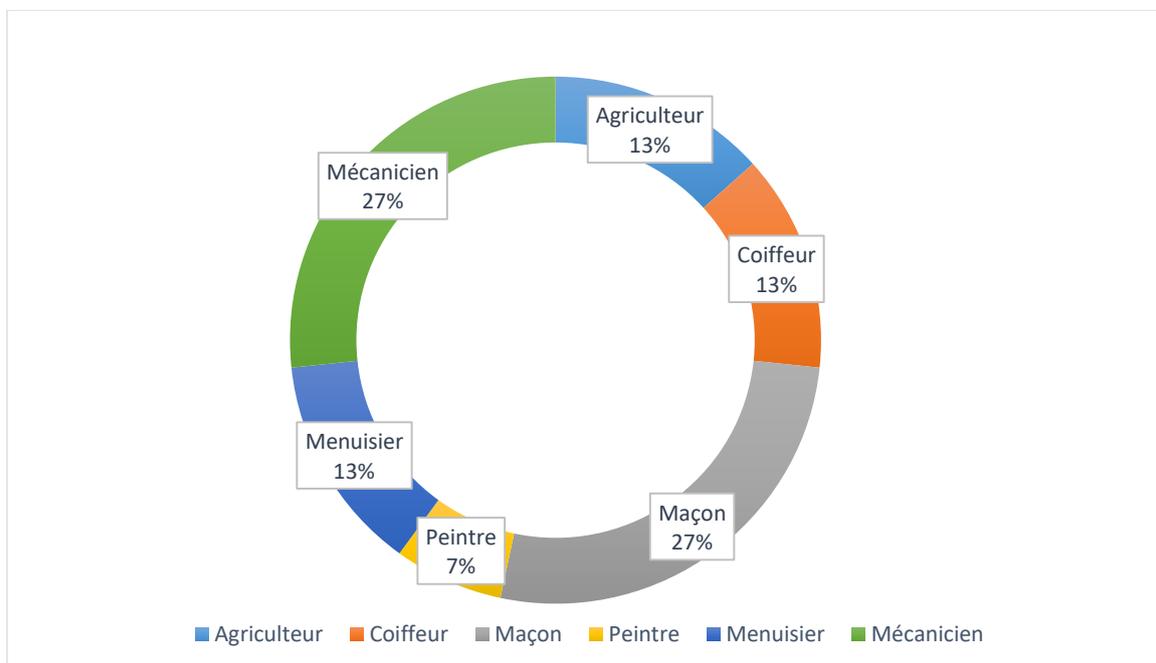


Figure 4: Répartition des professions des patients exposés aux toxiques

I.PROFIL CLINIQUE :

A. Antécédents :

Dans notre série, huit (7%) des patients étaient diabétiques, huit (7%) étaient hypertendus, trois (2,6%) patients avaient un antécédent de lithiase rénale.

B. Délai diagnostic :

Le délai diagnostic moyen de notre population était de 8,5 mois avec des extrêmes de 1 mois et 60 mois.

C. Circonstances de diagnostic

1. Signes fonctionnels :

Les symptômes fonctionnels étaient dominés par l'altération de l'état général chez 14 malades (15%), la pesanteur au niveau de l'HCG chez 18 patients (15,7 %), un phénomène de Raynaud chez 1 patient (0,8%) ,une hypoacousie chez 1 patient (0,8%).

2. Syndrome anémique

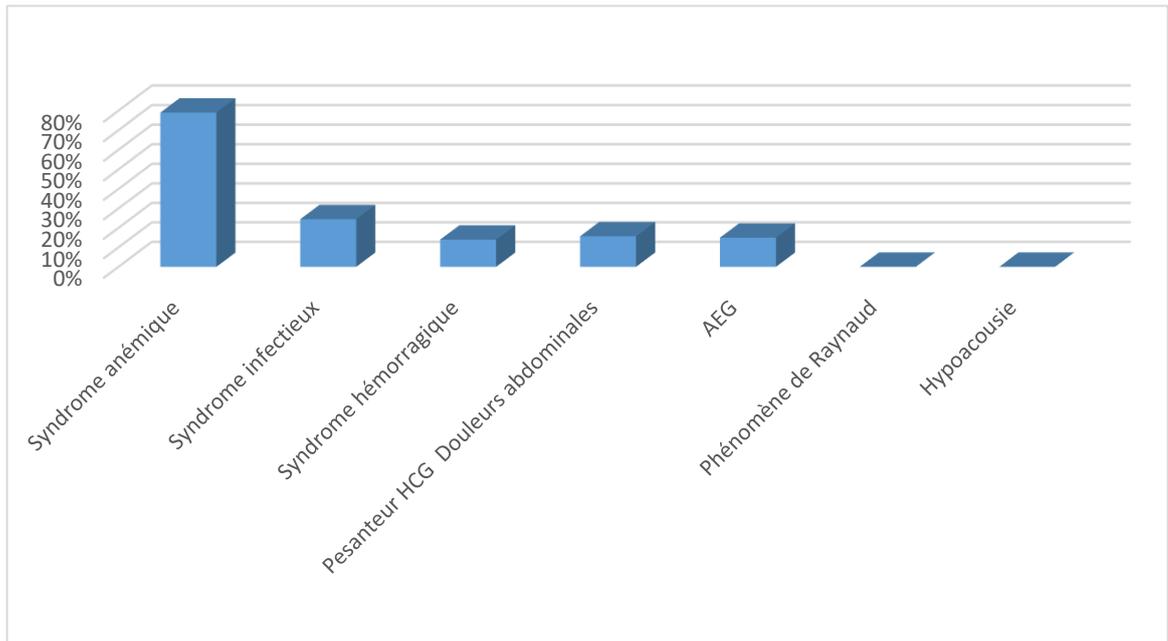
Le syndrome anémique était noté chez 90 patients soit 78,9% des malades.

3. Syndrome hémorragique

Au diagnostic 16 patients présentaient un syndrome hémorragique, soit 14% des patients.

4. Syndrome infectieux

Un syndrome infectieux était noté chez 28 patients au diagnostic, soit 24,6% des patients (Figure 5).



AEG : Altération de l'état général ; HCG : Hypochondre gauche

Figure 5: circonstances cliniques de découverte de la LMC des patients de notre série

II.EXAMEN CLINIQUE :

A. Splénomégalie

Une splénomégalie était présente lors de l'évaluation clinique initiale chez 90 patients soit 78,9% des malades. La taille moyenne de la rate était de 19 cm.

B.Hépatomégalie :

Une hépatomégalie était présente chez 37 patients, soit 32,5 % des malades.

Une hypertension portale était notée chez 1 patient

C. Adénopathies périphériques :

Des adénopathies périphériques étaient présentes chez 17 malades soit 15% des patients.

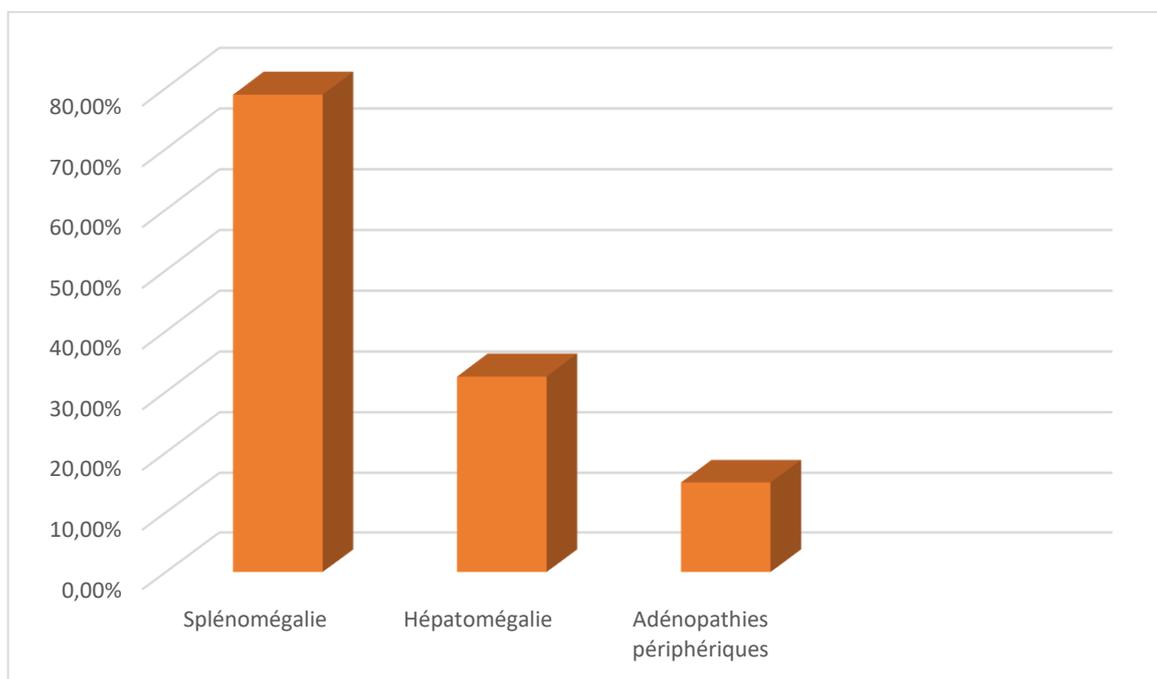


Figure 6: Proportions des signes physiques des patients de notre série

III.PROFIL BIOLOGIQUE :

A. Données de l'hémogramme :

○ Globules blancs :

Le taux moyen de GB était de 211717 élément/mm³, avec un maximum de 793800 e/mm³ et un minimum à 3240 e/mm³.

▪ PNN :

Le taux moyen de PNN était de 106111 élément/mm³, avec un maximum de 789000 e/mm³ et un minimum à 1121 e/mm³.

▪ Basophiles

Le taux moyen de basophiles était de 7621 élément/mm³, avec un maximum de 84686 e/mm³ et un minimum à 0 e/mm³.

▪ Myélémie :

Une myélémie était retrouvée chez 89% des patients, le taux moyen était de 46%, avec un taux maximal à 89% et minimal à 0%.

▪ Taux de blastes

Au diagnostic 97 patients présentaient des blastes au frottis sanguin soit 85% des patients, le taux minimal était à 1% et le taux maximal était à 28%.

○ Hémoglobine :

Le taux moyen d'hémoglobine était de 9,4 g/dl avec un taux maximal à 14,4 g/dl et minimal à 3,3 g/dl.

Un (0,8%) patient présentait une anémie hémolytique auto immune lors du diagnostic ayant bien répondu à la corticothérapie.

○ **Taux de plaquettes**

Le taux moyen de plaquettes était de 427.339 G/l avec un taux maximal à 1804 G/l et minimal à 47 G/l

	Taux moyen	Taux minimal	Taux maximal
Taux de Globules blancs (e/mm³)	211717	3240	793800
Taux de PNN (e/mm³)	106111	1121	789000
Taux de polynucléaires basophiles (e/mm³)	7621	0	84686
Myélémie (%)	46	0	89
Taux de blastes (%)	6	1	28
Taux d'Hémoglobine (g/dl)	9,4	3,3	14,4
Taux de plaquettes (G/L)	427.339	47	1804

Tableau 1 : caractéristiques de l'hémogramme de nos patients.

B.Médullogramme:

Cent quatre patients avait bénéficié d'un myélogramme soit 91% des patients

Les résultats étaient répartis comme suivant (Figure 7) :

- LMC en phase chronique : 86 (82,6%) patients.
- LMC en accélération : 12 (11,5%) patients.
- LMC accutisée : 3 (2%) patients.
- Syndrome frontière SMP/SMD : 1 (0,9%) patient.

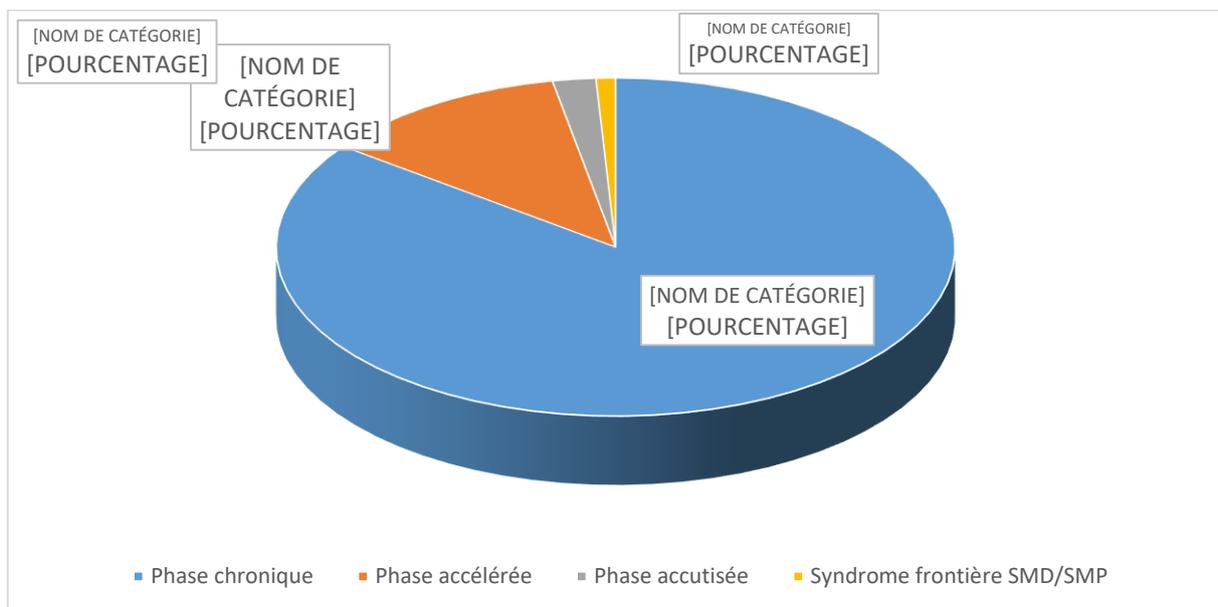


Figure 7: Pourcentages des patients en fonction des phases de la maladie

C. Cytogénétique

○ Recherche du chromosome philadelphie :

La recherche d'un chromosome philadelphie a été faite chez 80 (70%) patients de notre série.

Ce dernier était présent chez 76 patients soit dans 95% des cas.

Il était absent chez 4 (5%) patients et isolément présent chez 72 malades (90%) (figure 8).

○ Anomalies chromosomiques additionnelles :

Elles pouvaient être détectées chez 8 (10%) patients, dont les plus importantes (Figure 8):

- Trisomie 8 : chez 2 (1,6%) patients
- Perte du chromosome Y : 1 (0,8%) patient
- Remaniements du bras court du chromosome 17 (DEL 17P53) : 1 (0,8%) patient
- Trisomie 6, 10 et 19 : 1 (0,8%) patient
- Remaniements chromosomiques complexes (4,9,22) : 1 (0,8%) patient
- Translocations CH1 CH22 CH9 : 1 (0,8%) patient
- T (9,22) (P24,Q11) avec points de cassure inhabituels : 1 (0,8%) patient.

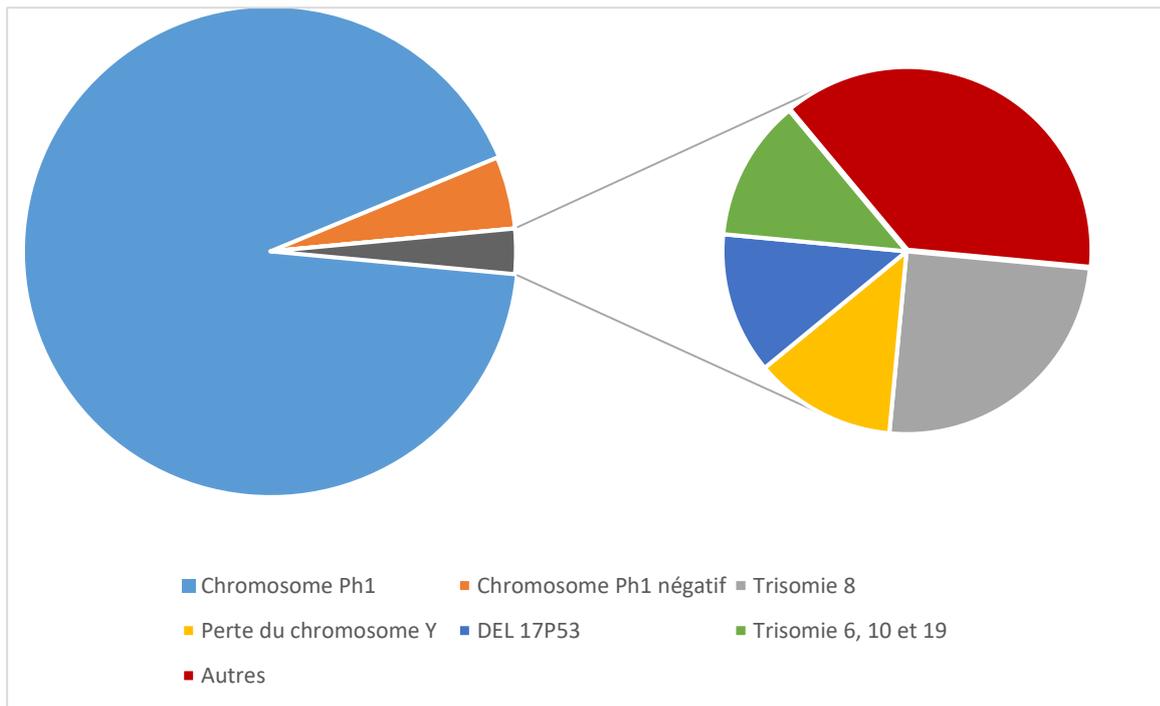


Figure 8: Répartition des patients de notre série en fonction des résultats de l'étude cytogénétique

D. Biologie moléculaire :

La recherche du gène de fusion BCR-ABL était faite chez 60 (52%) malades. Elle était positive chez tous nos patients. Tous ces patients avaient un chromosome ph1 positif également à l'exception d'un seul patient (1,66%).

Le taux moyen du transcrit était de 94% avec des extrêmes de 1% et 634%.

E. Autres paramètres biologiques :

- Fonction rénale :

Une insuffisance rénale secondaire à une forte leucostase et un syndrome de lyse tumorale était notée chez 8 (7%) patients, associée à une élévation du taux d'acide urique au-delà de 100mg/l

- Acide urique

Le taux moyen d'acide urique était de 69mg/l avec des extrêmes de 25mg/l et 168 mg/l. Quarante quatre patients (38,8 %) avaient une hyperuricemie.

- Sérologies :

Sérologies virales :

Deux (1,6%) patients présentaient une infection au VHC associée à leur maladie.

On ne notait pas d'infection au VHB ou VIH dans notre série.

Un (0,8%) patient présentait une sérologie syphilitique positive dans le bilan pré-thérapeutique.

- Dosage de la vitamine B12

Il était réalisé chez 24 (21%) patients, on notait un taux moyen de 2416 pg/l avec des extrêmes de 112 pg/l à 8136 pg/l.

Treize (52%) patients avaient un taux élevé de vitamine B12.

F.Scores pronostic :

Les scores pronostic pouvaient être calculés chez 81 (71,1%) patients. (Figure 9)

1. Score SOKAL :

Il était intermédiaire chez 28 (35,1%) patients et élevé chez 26 (32,5%) patients.

2. Score EUTOS :

Le score EUTOS était bas chez 66 (81%) patients et élevé chez 15 (18,5%) patients.

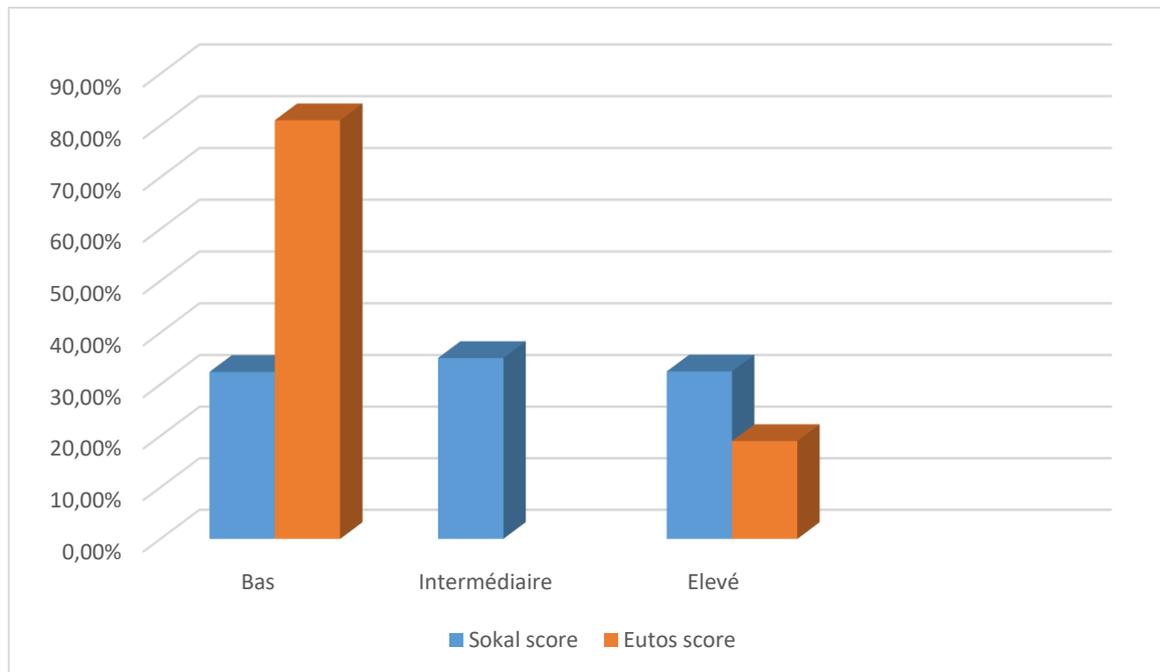


Figure 9: Pourcentages des scores pronostic SOKAL et EUTOS des patients de notre série

IV.COMPLICATIONS :

Vingt quatre (21,1%) patients avaient des complications au diagnostic de la maladie. Elles étaient dominées par les complications thrombotiques, hémorragiques et infectieuses plus ou moins associées.

A. Complications thrombotiques :

Quatre (16%) patients avaient des complications d'ordre thrombotique :

Un (4%) patient présentait un accident vasculaire cérébral ischémique associé à une embolie pulmonaire. Deux (8%) patients présentaient un cavernome portal dont un présentait une embolie pulmonaire associée. Un (4%) patient présentait un syndrome coronarien aigu touchant l'IVA (Figure 10).

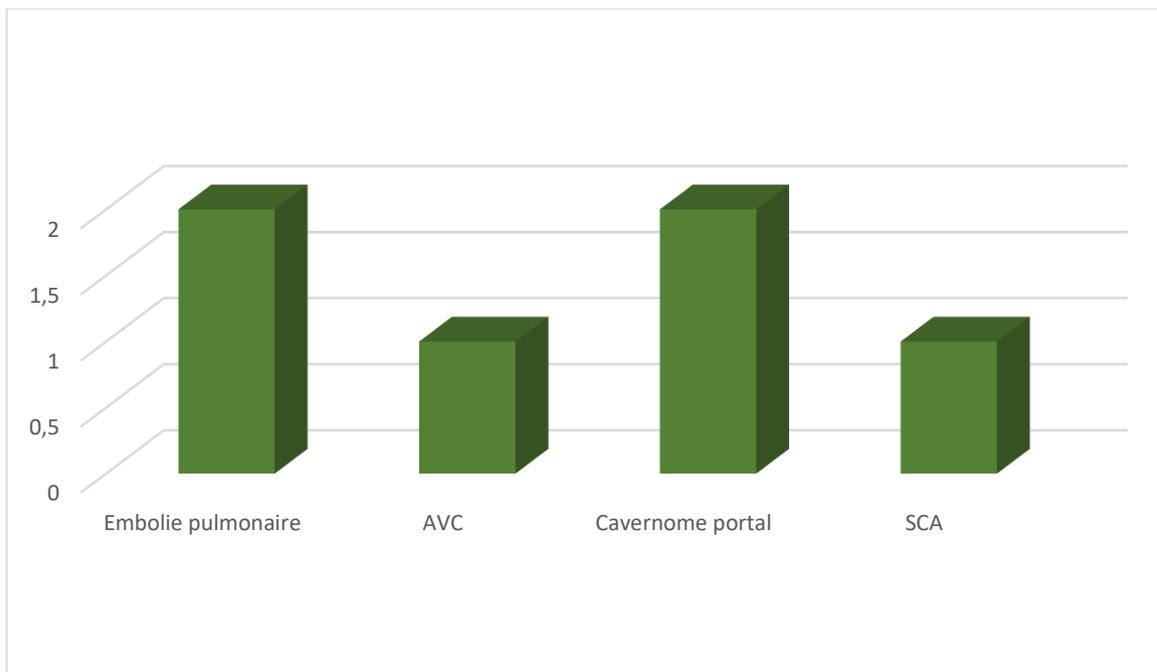


Figure 10: Complications thrombotiques des 114 cas de LMC

B.Complications hémorragiques

Elles étaient présentes chez 8 (7%) patients. Deux (1,7%) patients présentaient des hémorragies digestives. Quatre (3,5%) patients présentaient des hémorragies oculaires dont 3 (2,6%) patients ayant une hémorragie rétinienne et 1 (0,8%) ayant une hémorragie du corps vitré. Deux (1,4 %) patients présentaient une hémorragie méningée dont 1 (0,8 %) avait une hémorragie ventriculaire associée. Un (0,8%) patient avait une hémorragie dentaire et un 1 (0,8%) patient avait une épistaxis de grande abondance, ce dernier avait également une thrombocytose à 1804 G/l. le reste des patients avaient tous un taux de plaquettes correct (Figure 11).

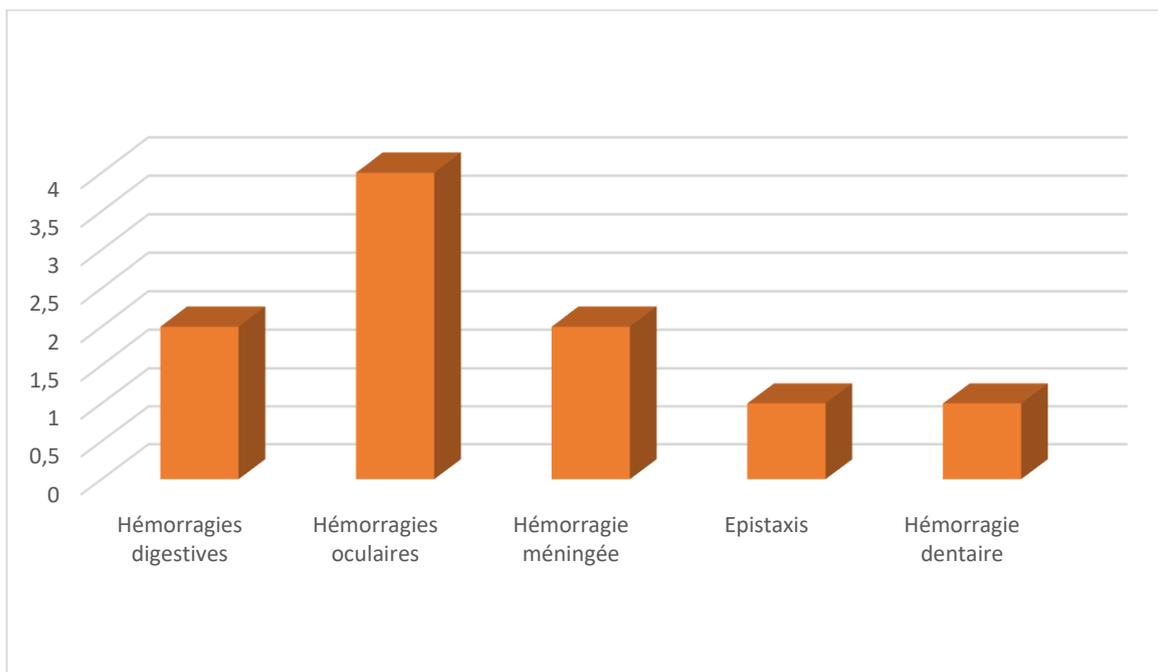


Figure 11: Types de complications hémorragiques chez nos patients

C. Complications infectieuses

Douze (10,5%) patients avaient des complications septiques. Six (5,2 %) patients présentaient un sepsis, Trois (2,6 %) patients s'étaient compliqué de pneumopathies sévères, un (0,8%) patient a présenté un abcès cérébelleux, un (0,8%) patient a présenté une miliaire tuberculeuse, et un (0,8%) patient a présenté une tuberculose ganglionnaire (Figure 12).

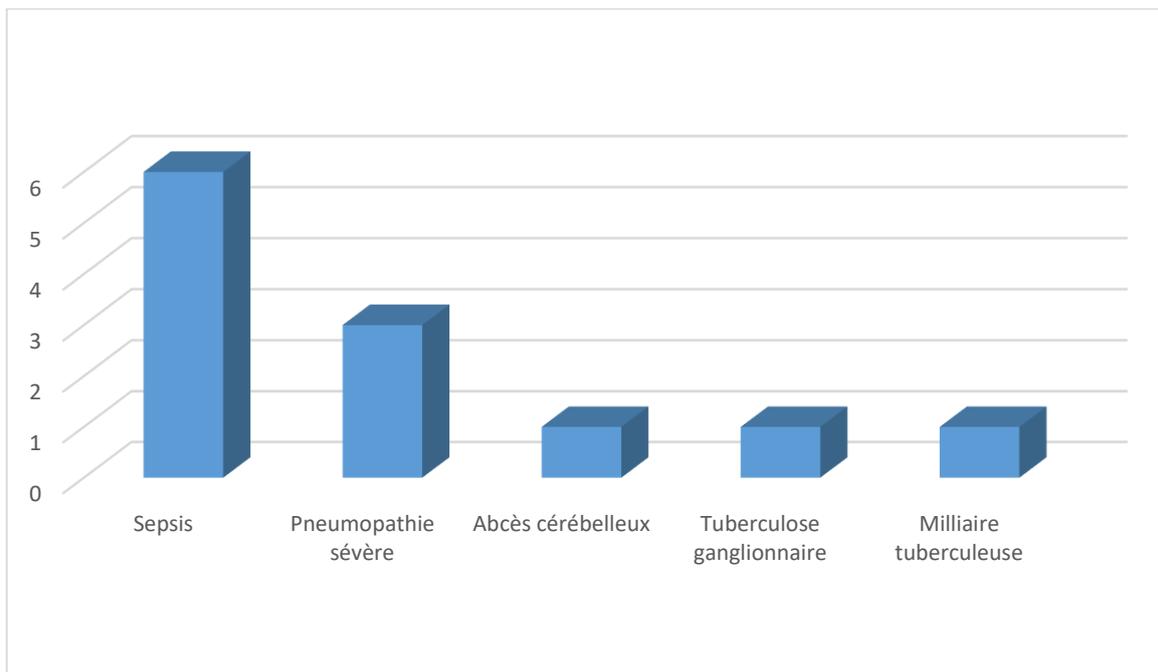


Figure 12: Complications infectieuses des patients de notre série

V.TRAITEMENT

A. Prise en charge initiale :

On peut globalement distinguer 2 périodes de prise en charge, conditionnées par la disponibilité du traitement par ITK. Avant 2015, la majorité des patients bénéficiaient d'un traitement cytoréducteur type Hydroxyurée. Au-delà de 2015 la disponibilité des ITK a l'hôpital Ibn Sina a permis de mieux prendre en charge les patients. Tous les patients recrutés à partir de cette période ont été mis sous Imatinib comme première ligne thérapeutique.

Au total 80 (70 %) patients ont été mis sous Imatinib lors de la prise en charge initiale.

Les patients en phase chronique étaient mis sous Imatinib à la dose de 400 mg/j, ceux en phase accélérée (12 patients) (11,5%) recevaient une dose quotidienne entre 600 mg et 800 mg.

Aucun patient de notre série n'a été mis sous ITK 2^e génération type nilotinib ou dasatinib en première ligne. La moyenne de suivi était de vingt-cinq mois.

La durée moyenne du traitement par imatinib était de 3,7 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 14 ans.

B.Effets secondaires du traitement

Quarante cinq (56,2 %) patients présentaient des effets secondaires à l'Imatinib. 80 % (36 patients) de ces effets indésirables étaient d'ordre hématologique (Figure 13).

Ces effets indésirables variaient entre grades 1 à 4. A noter la survenue d'une hypoplasie médullaire chez un patient.

Six (7,5 %) malades ont présenté un effet indésirable digestif. Ils variaient entre grades 1 et 2, Les plus fréquents étaient : des nausées/vomissements chez 5 patients (6,25 %), des diarrhées chez 3 (3,75 %) patients et des épigastalgies. Des vomissements persistants ont révélés chez 1 patiente une mycose oesophagienne avec gastrite congestive. L'étude anatomopathologique des lésions mettait en évidence une gastrite fundique chronique atrophique et folliculaire avec métaplasie intestinale et polype hyperplasique.

Le reste des effets indésirables était dominé par les effets indésirables cutanées à savoir :

- Rash cutané n=3: (3,75 %)
- Bouffissure du visage : n=2 (2,5%)
- Prurit : n=2 (2,5%)
- Syndrome de sweet : n=1 (1,25%)
- Carcinome basocellulaire n=1 (1,25%)
- Psoriasis induit : n=1 (1,25%)
- Par ailleurs ont été rapportés également :
- Douleurs osseuses : n=1 (1,25%)
- Crampes : n=1 (1,25%)
- Mastodynies : n=1 (1,25%)

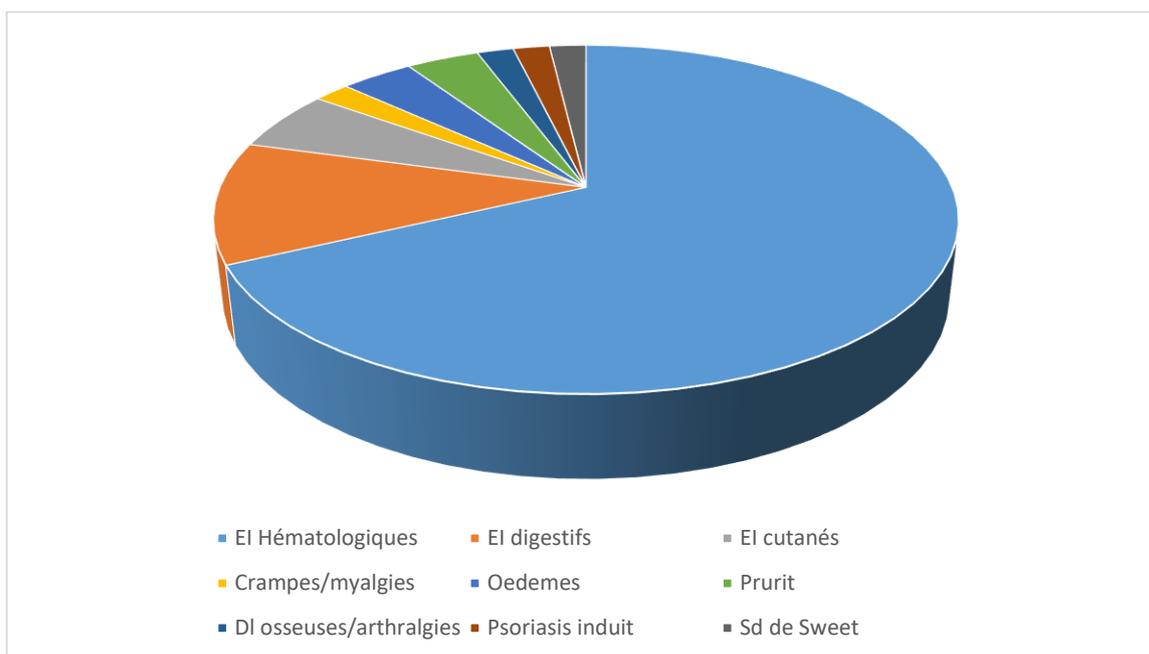


Figure 133: Effets indésirables du traitement par imatinib enregistrés dans notre série

C. Situations particulières :

Grossesse : une patiente ayant une grossesse évolutive lors du diagnostic de la LMC avait été mise sous interféron pégylé à la dose de 4 MUI/m²/jour avec rémission hématologique.

La grossesse a été menée à terme, l'accouchement et le post partum s'étaient déroulés sans incidents. La patiente avait ensuite été switchée vers Imatinib 400 mg

D. Observance

L'observance au traitement était bonne chez 55 (68%) patients. La majorité des patients recevaient leur traitement à partir de l'officine hospitalière. Les ruptures récurrentes occasionnaient des arrêts thérapeutiques fréquents chez plusieurs patients.

VI. EVOLUTION :

A. Réponse hématologique :

Elle était obtenue chez 58 (72,5%) patients.

B. Réponse cytogénétique :

L'évaluation cytogénétique a été réalisée chez 57 (71,2 %) patients ayant été mis sous Imatinib. Trente six (63%) patients étaient en rémission cytogénétique à 6 mois.

Le délai moyen de rémission était de 12,26 mois avec des extrêmes de 1 à 36 mois.

C. Réponse moléculaire :

Cinquante sept (71,2%) patients ayant été mis sous imatinib ont bénéficié d'une évaluation moléculaire.

Quarante-trois (75,4%) malades étaient en rémission moléculaire dans un délai moyen de 15 mois (extrêmes entre 3 et 60 mois).

- Quatre (7 %) patients étaient en réponse moléculaire profonde.
- Vingt quatre (42 %) patients étaient en RMM.
- Sept (12 %) patients étaient en réponse moléculaire optimale.
- Cinq (8 %) patients étaient en réponse moléculaire mineure.

La durée moyenne de rémission était de 14,38 mois avec des extrêmes variant entre 1 et 108 mois.

VII. SUIVI :

A. Accutisation

Neuf (7,89 %) patients avaient présenté une accutisation lors de l'évolution de leur maladie.

Deux décès ont été enregistrés chez cette population tandis que 7 patients étaient perdus de vue.

Cinque patients étaient sous imatinib : 3 d'entre eux avait présenté une accutisation en moyenne 6 mois après le diagnostic, ils étaient adressés vers des centres spécialisés pour la suite de la prise en charge. Une patiente était en rechute après une RcyC et RMM obtenue après 2 ans de traitement et maintenue pendant 8 ans. Elle était décédée dans un tableau de pancytopenie fébrile.

Quatre patients étaient sous Hydréa seul pour non disponibilité de l'Imatinib. On avait pas d'évaluation cytogénétique ou moléculaire préalable chez eux, ils étaient pour la majorité perdus de vue.

B. Accélération

Quatorze (12,2 %) patients ont présenté une accélération durant leur suivi. Neuf (7,8 %) d'entre eux étaient sous Imatinib. Deux (1,7%) patients étaient en RMM, un (0,8 %) patient avait une RMmineure. Trois (2,63%) patients étaient malobservants. Sept (6,14%) patients avaient des effets indésirables variant entre grades 2, 3 et 4.

Par ailleurs, 5 (4,3%) patients étaient sous Hydréa seule.

Une 2eme ligne par Nilotinib 800mg/j était entreprise chez 8 (9%) patients. Une augmentation des doses d'imatinib à 600-800 mg était proposée chez les autres malades. 5 patients ont été perdus de vue (5,3%).

C. Evolution sous traitement de 2eme ligne :

Après un traitement de 2eme ligne par Nilotinib 3 (2,63%) patients étaient en RMM. Trois (1,75%) patients ont présenté des effets indésirables hématologiques de grade 3 et 4 . Un patient a présenté un Rash cutané.

Deux patients ont présenté une résistance au nilotinib avec dans un cas une mutation F359, le patient a reçu un traitement par Dasatinib.

Sous DASATINIB 140mg le patient a présenté une toxicité hémato grade 4 et pleurésie ayant nécessité une baisse de la dose à 70mg.

Une patiente a présenté une acutisation puis un décès suite à une mauvaise observance du Nilotinib.

D. Complications :

Neuf (7,8 %) patients de notre série ont présenté des complications durant leur suivi, ils étaient sous imatinib pour la majorité.

Elles étaient réparties comme suivant :

- Cardiopathie ischémique chez 1 (0,8 %) patiente
- Pancytopénie fébrile 1 (0,8 %) patient
- Hypoplasie médullaire 1 (0,8 %) patient
- Myélofibrose 1 (0,8 %) patient

- Insuffisance hépatique 1 (0,8 %) patient
- Tuberculose ganglionnaire 1 (0,8 %) patient
- Infiltration rétinienne 1 (0,8 %) patiente
- Insuffisance rénale 1 (0,8 %) patiente

VIII.ARRET DE L'IMATINIB :

L'arrêt thérapeutique n'a été envisagé chez aucun patient de notre série

IX.SURVIE :

26 (22,8 %) patients de notre série étaient perdus de vue, 7 (6,1%) patients sont décédés : majoritairement par complications liées à une accutisation ou par complications infectieuses.

La survie moyenne dans notre série était de 4 ans.

Le recul moyen dans notre série est de 5,9 ans.



Discussion



I. LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE :

A. Historique :

Les premières descriptions de la leucémie myéloïde chronique (LMC), anciennement appelée « leucémie granulocytaire chronique » datent de 1845. A cette époque, presque simultanément, deux médecins et pathologistes, John Bennett et Rudolf Virchow, ont publié des case reports de patients atteints d'hépatosplénomégalie et de leucocytose [1,2]. A ce stade là peu, ou presque rien, n'était connu sur la maladie. C'est Virchow lui-même qui le premier a inventé le terme « Leukämie », signifiant « sang blanc », indiquant que les symptômes étaient le résultat d'altérations de l'hématopoïèse normale [1]. Peu de temps après, Ernst Neumann a identifié la leucémie comme une maladie dont l'origine est la moelle osseuse [3]. Cependant, près de 100 ans se sont écoulés avant que de nouvelles connaissances sur la maladie ne soient acquises. Avec l'apparition de la cytogénétique au début des années 1960, deux chercheurs de Philadelphie ; Peter Nowell et David Hungerford ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de LMC, ils lui ont attribué le nom de la ville d'origine de sa découverte: le chromosome Philadelphie (Ph) [4]. Ce fut la première fois qu'une anomalie chromosomique soit associée à une maladie maligne. L'élaboration de la technique de coloration des chromosomes au Wright-Giemsa au début des années 70 a permis à Janet Rowley de mettre en évidence sur des échantillons de patients malades, la translocation génétique réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Il s'agissait de la première translocation jamais mise en évidence responsable d'un cancer [5].

Cette translocation [t (9 ; 22) (q34 ; q11)] générant le chromosome Philadelphie 1 (le chromosome 22q- = Ph) qui se produit généralement dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH), est responsable de l'initiation de la maladie. Tout en sachant que dans certains cas la translocation peut être masquée mais le gène hybride BCR-ABL présent.

En 1977, la nature clonale de la maladie et l'exclusivité du chromosome Philadelphie aux lignées hématopoïétiques a été mise en évidence par Philip J. Fialkow et al. [6].

Au début des années 1980, et grâce au développement de la biologie moléculaire, des travaux ont permis l'identification de deux gènes: BCR et ABL, qui encadrent le point de fusion de la translocation [7].

Les recherches concernant la LMC se sont ensuite enchaînées à un rythme effréné. L'oncogène BCR-ABL a été caractérisé, ainsi que les voies de signalisation qu'il perturbe, entraînant l'activation de la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose et de l'adhésion cellulaire, et une instabilité génétique (Figure 14).

les recherches se sont par ailleurs concentrées sur le développement du traitement de la LMC. Au vu du mécanisme princeps de la leucémogénèse induite par BCR-ABL, une fonction tyrosine kinase activée de manière constitutive, des stratégies visant à inhiber cette fonction et donc à bloquer les voies de signalisation en aval ont été développées. Trois générations d'ITK (ITK-1, ITK-2, ITK-3) sont aujourd'hui disponibles : l'imatinib (ITK-1), le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib (ITK-2) et le ponatinib (ITK-3). Ces molécules sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP et bloquent l'activation de la kinase BCR-ABL. Le dasatinib et le bosutinib se fixent sur leur cible quelle

que soit sa conformation (active ou inactive), l'imatinib, le nilotinib et le ponatinib ne se fixent que sur la conformation inactive de BCR-ABL [2]. Grâce à cette thérapie ciblée et à la diversité de produits disponibles, permettant une adaptation thérapeutique en cas de résistance ou d'intolérance, la majorité des patients atteignent une réponse moléculaire profonde.

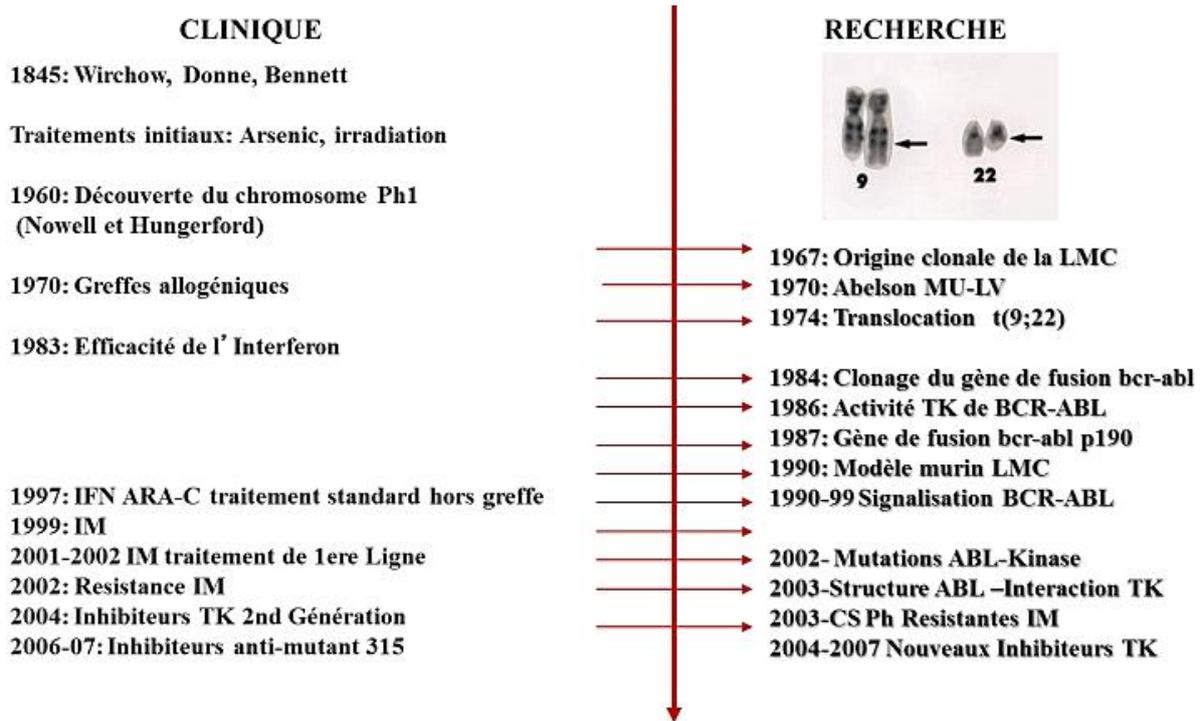


Figure 14 : Historique de la LMC [8].

B. Physiopathologie :

1. Transcrits de fusion BCR-ABL

La translocation t(9;22)(q34;q11) transpose un segment 3' de l'oncogène ABL situé en position 9q34, à la place d'un segment 3' du gène BCR situé en position 22q11, créant le gène hybride BCR- ABL (Fig. 1) [9,10]. Les points de cassure interrompant ABL sont le plus souvent situés en 5' de l'exon 2 dans l'intron 1. Tandis que les points de cassure interrompant BCR sont généralement situés dans une région appelée Major-breakpoint cluster region (M-bcr) qui contient les exons 12 à 16 (e12 à e16 ou b1 à b5), soit entre les exons b2 et b3, soit entre les exons b3 et b4. Ainsi, le gène de fusion BCR-ABL juxtapose les exons b2 ou b3 de BCR à l'exon 2 d'ABL [11]. La transcription de ce gène de fusion produit des acides ribonucléiques messagers (ARNm) de 8,5 kb de type b2a2 (ou e13a2) ou b3a2 (ou e14a2) (Figure 15). Ils vont ensuite être traduits en une protéine chimérique de 210 kDa, la P210 BCR-ABL. Dans moins de 5 % des cas d'autres régions subiront des points de cassure, résultant en des gènes de fusion et des transcrits atypiques [11]. Il s'agit principalement des fusions e1a2, e6a2, e8a2, e19a2, b2a3 (ou e13a3), et b3a3 (e14a3) (Figure 15). La fusion e1a2, est principalement retrouvée dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Ph1. Elle est issue d'une cassure située entre les exons 1 et 2 de BCR, dans une région nommée minor-bcr (m-bcr). Elle donne naissance à une protéine chimérique de 190 kDa, la P190 BCR-ABL. La fusion e19a2 a été mise en évidence chez des patients chez qui la LMC se caractérise par une hyperleucocytose modérée peu évolutive et l'absence de splénomégalie. Elle résulte d'une cassure entre les exons 19 et 20 de BCR, dans la région micro-bcr, aboutissant à la synthèse d'une protéine BCR-ABL de 230 kDa [11].

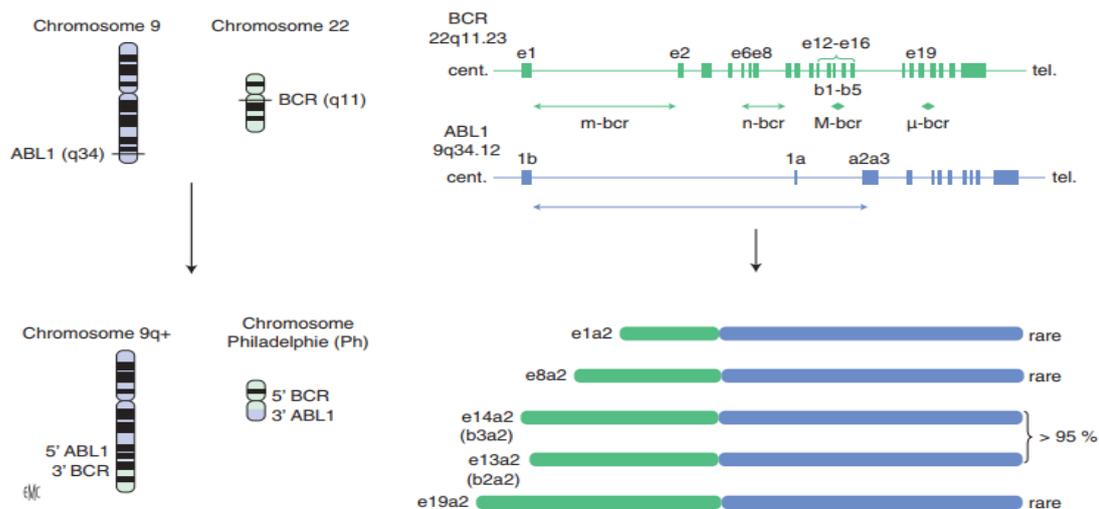


Figure 15: Représentation schématique de la translocation $t(9;22)(q34;q11)$ et conséquences moléculaires dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). [11] .

2. Protéines BCR, ABL et BCR-ABL

BCR est une protéine intracellulaire ubiquitaire d'environ 160 kDa. Elle est organisée en plusieurs domaines fonctionnels. La portion N-terminale comprend un domaine d'oligomérisation (CCD) et un domaine d'interaction avec les domaines SH2 des TK non récepteurs [11]. La région centrale est dotée d'un domaine à activité sérine/thréonine kinase, une région d'homologie avec les facteurs Rho-GEF (guanine nucleotide exchange factors) et une région supposée de type CaLB (calcium-dependent lipid binding domain). La portion C-terminale, absente de la protéine de fusion BCR-ABL, possède une fonction GAP (GTPase-activating protein). Un rôle du BCR au cours du cycle cellulaire est suggéré par sa localisation cytoplasmique dans les cellules quiescentes et périchromosomique lors de la mitose [11].

ABL existe sous deux isoformes 1a ou 1b d'environ 145 kDa, issues de deux ARNm résultant de l'utilisation de l'un ou l'autre de deux promoteurs de la transcription d'ABL. La protéine ABL est impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires : croissance, survie, cycle cellulaire, réponse au stress oxydatif et aux dommages de l'acide désoxyribonucléique (ADN), dynamique de l'assemblage des brins d'actine et migration. La régulation spatiotemporelle de son activité qui est fondamentale, passe par des mécanismes d'autoinhibition impliquant la région N terminale [11]. Il s'agit d'une TK non récepteur cytoplasmique et nucléaire ubiquitaire. La forme 1b est myristoylée en N-terminal. ABL est organisée en plusieurs domaines fonctionnels. On reconnaît trois domaines d'homologie Src SH1- SH3 qui sont situés dans la région N-terminale. SH3 et SH2 sont connues dans leur implication dans des interactions avec d'autres protéines et pour leurs fonctions régulatrices. SH1 est le support de l'activité catalytique d'ABL. Les séquences permettant l'interaction avec d'autres protéines, l'ancrage à l'actine et à l'ADN, et l'import ou l'export nucléaire se trouvent dans la région C terminale.

Tous les domaines d'ABL sont comportés dans la P210 BCR-ABL, à l'exception de la portion N-terminale en amont de SH3, responsable de l'auto-inhibition de la kinase. Du côté BCR, le domaine CDD provoque l'oligomérisation de BCR-ABL, aboutissant à son autoactivation par transphosphorylation. Le domaine capable d'interagir avec la portion SH2 d'ABL permettrait d'abolir les propriétés régulatrices négatives du domaine SH2. Les séquences issues de BCR sont essentielles aux propriétés oncogéniques de la protéine de fusion et jouent un rôle majeur dans l'activation dérégulée de l'activité kinase de BCR-ABL [11].

3. Rôle de la niche hématopoïétique :

a. Niche et hématopoïèse : description

Il s'agit d'un concept initialement formulé par les travaux de Schofield [17]. Celui-ci avait noté un potentiel d'autorenouvellement accru des cellules souches murines CFU-S générées au contact de l'os médullaire par rapport aux CFU-S en provenance de la rate. Les travaux sur des modèles murins ont ensuite permis de mettre en évidence deux types de « niche » : les « niches » médullaires vasculaires et ostéoblastiques [8].

Dans les situations physiologiques normales, les contacts des cellules hématopoïétiques (souches, précurseurs ou progéniteurs) avec le stroma médullaire permettent le maintien des fonctions des cellules souches, qui reçoivent ainsi des signaux de survie, de prolifération, de différenciation et de quiescence. Les bases moléculaires de ces fonctions ont été progressivement élucidées dans les CSH normales mais aussi leucémiques au cours des dernières années [8].

b. Niche hématopoïétique au cours de la LMC :

Un grand nombre de données expérimentales concernant la « niche » hématopoïétique au cours de la LMC ont été soulevées. Après plusieurs années de controverses, la première notion établie est le fait que les cellules stromales de la moelle osseuse ne font pas partie du clone leucémique car elles ne portent pas le chromosome Ph. Cependant certaines données expérimentales ont tendance depuis quelques années, à questionner la « normalité » de la niche. Des travaux classiques avaient montré une perte d'adhérence normale des cellules souches leucémiques (CSL) au niveau de la niche en raison d'anomalies fonctionnelles et conformationnelles de la sous-unité $\beta 1$ des intégrines VLA4/5. Ajouté à cela, il est admis que ces cellules

souches avaient une réponse réduite au chimiotactisme du CXCL12 entraînant une diminution du homing médullaire. Il est aussi connu que BCR-ABL et de manière dose-dépendante affectait la signalisation SDF1/CXCR4 et même l'expression du récepteur au niveau des cellules leucémiques [18]. La sortie précoce des cellules leucémiques de la niche est expliquée par ces défauts d'adhésions [19] et la perte de contrôle par le stroma, il en résulte l'augmentation de la prolifération des cellules souches et des progéniteurs leucémiques [8].

4. Leucémogénèse et voies de signalisation intracellulaires

La LMC est une maladie de la cellule souche hématopoïétique (CSH), en effet le chromosome Ph1 confère aux cellules leucémiques un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales menant à l'expansion leucémique du compartiment myéloïde. La cause et le mécanisme de survenue de la t(9;22)(q34;q11) restent mal élucidés, au même titre que le délai entre l'apparition de la translocation dans la CSH et le développement de la LMC. Une forte dose d'irradiation gamma induit in vitro l'apparition du transcrit de fusion BCR-ABL dans des lignées cellulaires tumorales [12]. Cela dit, le rôle exact des radiations ionisantes reste incertain [11].

De nombreuses protéines substrats sont activées par phosphorylation de leurs résidus tyrosine par le BCR-ABL [13]. Ces substrats sont classés selon leur rôle physiologique: protéines adaptatrices, protéines impliquées dans l'organisation du cytosquelette et de la membrane cellulaire, et protéines à activité catalytique. Cela donnera une activation directe ou indirecte de plusieurs voies de signalisation intracellulaire. Il n'est pas évident d'établir un schéma de l'ensemble de ces voies et de distinguer celles essentielles au

processus oncogénique, mais il est admis que leurs désorganisation par BCR-ABL soit à la base des effets cellulaires observés : défaut d'adhésion, production autocrine de facteurs de croissance, prolifération cellulaire accrue et défaut d'apoptose (Figure 16). Le défaut d'adhésion des progéniteurs hématopoïétiques BCR-ABL⁺ aux cellules stromales et à la matrice extracellulaire pourrait être dûes à la phosphorylation de protéines telles CrkL, la paxilline ou la talline et d'anomalies de la signalisation dépendant des intégrines. De nombreuses voies de signalisation intracellulaire interviennent dans la stimulation de l'activité mitogénique de la cellule par BCR-ABL. Les voies Ras et MAP-kinase sont activées de manière constitutive. La phosphorylation directe de Stat1 et Stat5 mets en jeu Jak/Stat, et ce indépendamment de la phosphorylation des kinases Jak. La voie PI3 kinase est indispensable à la prolifération des cellules BCR-ABL⁺. Une surexpression du protooncogène Myc est induite par BCR-ABL. L'inhibition de l'apoptose pourrait être le résultat du blocage du relargage du cytochrome C de la mitochondrie et de l'activation des caspases, de la surexpression de Bcl-2 par l'intermédiaire des voies Ras ou PI3 kinase, de l'activation de Bcl- xL par Stat 5, et de l'inactivation de Bad par Akt. Et puis, la dégradation par le protéasome d'inhibiteurs physiologiques de l'activité catalytique ABL, telles les protéines Abi-1 et Abi-2, et de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN est induite par BCR-ABL [11].

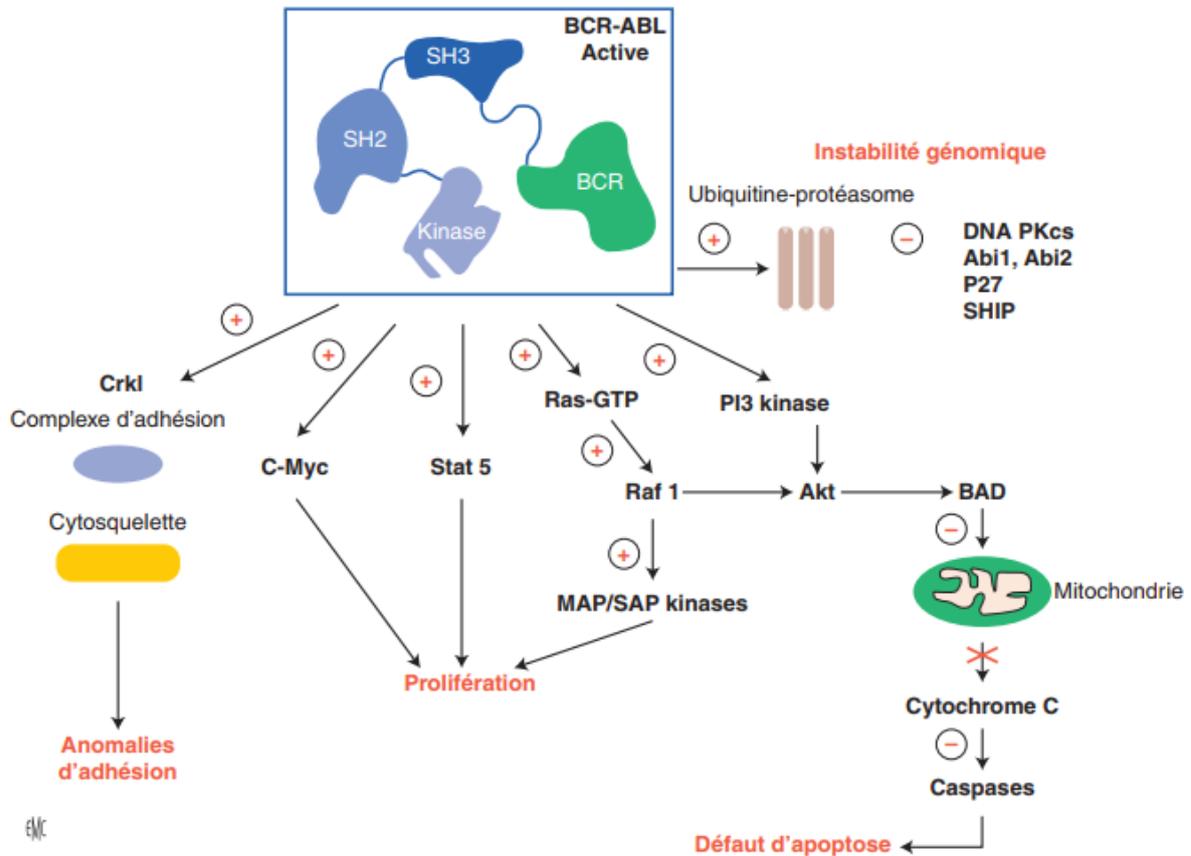


Figure 16: voies de signalisation engagées par la protéine BCR-ABL représentées schématiquement [11].

5. Instabilité génétique et progression vers la phase blastique

L'évolution de la LMC vers une transformation aiguë lymphoblastique ou myéloblastique, précédée ou non d'une phase d'accélération se fait inexorablement, après un délai médian d'environ cinq ans, de la phase chronique (PC) en l'absence de traitement adapté. Cela est dû à l'instabilité génétique des cellules leucémiques BCR-ABL+, dépendant ou non de BCR-ABL. L'apparition d'anomalies cytogénétiques additionnelles lors de la progression en témoigne. Sur le plan chromosomique, apparaissent souvent une duplication du Ph1, une trisomie 8, 17, 19 ou 21, une monosomie 7 ou 17, un isochromosome i (17q) et

une translocation t(3;21)(q26;q22) lors de la transition vers la phase blastique [14]. Les mutations les plus fréquemment mises en évidence à l'échelon moléculaire, sont le gène suppresseur de tumeur p53, les facteurs et régulateurs de transcription RUNX1 et ASXL1 dans les transformations myéloblastiques, et le régulateur du cycle cellulaire p16INK4A ainsi que le facteur de transcription IKZF1 dans les transformations lymphoblastiques [15, 16]. La combinaison de ces anomalies génétiques et des changements épigénétiques aboutit à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs qui, en coopération avec BCR-ABL, jouent un rôle pivot dans le processus de transformation [11].

II.DISCUSSION DES RESULTATS :

A. Aspects épidémiologiques :

1. Incidence :

L'incidence annuelle de la LMC est estimée entre 0,6 et 2 pour 100000 habitants et dans la plupart des pays occidentaux et elle représente 15 % de l'ensemble des leucémies de l'adulte [11].

Il est difficile de préciser les données épidémiologiques de la LMC dans notre pays vu l'absence d'un registre national des hémopathies malignes en général et des LMC en particulier.

Cependant une étude menée dans la région de l'oriental, étalée sur une période de 5 ans, a conclu que la LMC était la plus fréquente des NMP avec 78,6% suivie respectivement de la MFP avec 8,3%, de la PV avec 7,1%, de la TE avec 4,8% et leucémie chronique à éosinophiles(LCE) avec 1,2% [20].

2. Age :

La LMC peut survenir à tous les âges de la vie. Son incidence augmente avec l'âge. Elle atteint trois cas par million d'habitants chez les sujets âgés. Cependant, l'âge médian des patients lors du diagnostic est d'environ 65 ans [11].

Chez l'adulte, elle concerne les personnes âgées en moyenne de 30 à 60 ans. Un pic de fréquence est noté entre 40 et 50 ans [21].

Dans notre série, l'âge médian des patients était de 46,52 ans avec des extrêmes allant de 17 à 76 ans, ce qui confère à notre série un âge relativement jeune par rapport à la littérature. Un maximum de fréquence est enregistré entre 40 et 50 ans, ce résultat est concordant avec les données de la littérature.

Séries	Pays	Age moyen (Ans)
Nacer Redhouane et al. (22)	Algérie	43,5
Elias Jabbour et al. (23)	Etats unis	54
Segbena et al. (24)	Togo	40,5
Corm et al. (25)	France	56
Jamal Eddine et al. (26)	Maroc	54,5
Notre série	Maroc	46,5

Tableau 2 : Résultats concernant l'âge moyen des différentes séries publiées en comparaison avec notre série.

3. Sexe :

La LMC est une pathologie ayant une nette prédominance masculine selon les données de la littérature. La distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaître un sex-ratio proche de 2: entre 1,4 et 2,2 hommes sont touchés pour une femme [11].

La répartition selon le sexe dans notre série a plutôt objectivé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,72 contrairement aux données de la littérature.

4. Exposition aux toxiques :

Aucune preuve de prédisposition génétique chez les individus atteints de LMC n'a été fournie [27]. Les case reports de LMC familiale sont par ailleurs rares [28, 29]. Un indice de masse corporelle élevé a été identifié comme un facteur de risque possible de LMC [30, 31].

Une association entre l'exposition chimique au benzène, aux solvants organiques, aux agents alkylants, aux inhibiteurs de la topoisomérase II ou à d'autres agents chimiques, et la survenue de la LMC a été notée dans plusieurs publications, mais les preuves n'en sont pas entièrement démontrées [27, 32-36]. Une incidence accrue de la LMC a été observée parmi les travailleurs exposés au benzène [33]. Le benzène n'est pas considéré comme génotoxique, mais ses principaux métabolites hépatiques à savoir: le phénol, l'hydroxyquinone et le 1,2,4-benzènetriol et leurs produits métaboliques (par exemple, 1,4-benzoquinone et semiquinone) sont supposés induire des dommages au niveau de l'ADN des cellules de la moelle osseuse au même titre que les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase [37–39].

Le risque de LMC secondaire n'était pas augmenté dans les études sur les effets tardifs d'une chimiothérapie dirigée contre différents types de tumeurs malignes [27].

Dans une vaste enquête épidémiologique menée après la 2eme guerre mondiale, l'Atomic Bomb Casualty Commission au Japon a reconnu que l'exposition aigue à des doses élevées de rayonnements ionisants était leucémogène. [35, 40, 41]

L'incidence de la LMC est augmentée parmi les survivants aux explosions de bombes atomiques à Hiroshima et Nagasaki [27, 42]. Cette incidence a également augmenté au cours des 20 dernières années chez le personnel de nettoyage de Tchernobyl après l'accident de la centrale nucléaire [43].

Dans notre série des professions à risque d'exposition aux toxiques chimiques ont été notées chez 17 (15%) des malades. Les professions le plus souvent retrouvées sont la maçonnerie et la mécanique.

B.Aspects cliniques :

1. Circonstances de découverte :

Le diagnostic de la LMC fait souvent suite à la découverte d'anomalies de la numération formule sanguine en l'absence de symptôme [11]. Environ 50 % des patients diagnostiqués d'une LMC aux États-Unis sont asymptomatiques [44].

Par ailleurs, les signes cliniques initiaux sont variés et non caractéristiques. Ils incluent une inappétence, un amaigrissement, une fatigue ainsi qu'une pesanteur de l'hypochondre gauche en cas de splénomégalie.

Une fébricule et des sueurs inhabituelles peuvent être ressenties, ces manifestations sont surtout retrouvées pour une LMC évoluant en phase chronique.

Des symptômes de leucostase cérébrale ou pulmonaire (dyspnée, somnolence, troubles de coordination, confusion) sont rares en phase chronique malgré un taux de GB dépassant $100 \times 10^9/L$.

Plus rarement, la LMC est révélée par la survenue de complications inaugurales.

Les céphalées, douleurs osseuses, arthralgies, douleurs d'infarctus splénique et fièvre sont plus fréquents avec la transformation de la LMC.

La plupart des patients évoluent vers la phase accélérée avant la phase blastique, mais 20 % passent insidieusement à la PA, ou se présentent avec une aggravation de leur syndrome anémique, et/ou de leur splénomégalie.

La LMC en phase blastique se présente comme une leucémie aiguë (myéloïde dans 60% des cas, lymphoïde dans 30% des cas, mégacaryocytaire ou indifférencié dans 10% des cas) avec aggravation des symptômes constitutionnels, saignements, fièvre et sepsis [44].

Dans notre série les signes fonctionnels révélateurs étaient dominés par le syndrome d'insuffisance médullaire et l'altération de l'état général, caractéristiques de la phase chronique. En effet 82,6 % de nos patients étaient initialement diagnostiqués en cette phase de la maladie, cela reflète aussi le délai diagnostic globalement long chez nos patients.

2. Données de l'examen clinique :

La splénomégalie représente le signe physique le plus constamment détecté (20 à 40 % des cas). L'hépatomégalie est moins fréquente (moins de 10 % des cas). Les adénopathies périphériques et l'infiltration de la peau ou d'autres tissus sont rares. Lorsqu'ils sont présents, ils peuvent orienter vers une LMC Ph- négative ou en phase accélérée ou blastique [44].

Il convient de mesurer la splénomégalie en centimètres de débord costal sur la ligne médioclaviculaire avant tout traitement cytoréducteur, pour le calcul des scores pronostiques préthérapeutiques [11].

La splénomégalie était le signe physique prédominant dans notre série, la taille moyenne de la rate était de 19 cm. Etant donné que 90 (82,6 %) patients de notre série étaient en phase chronique au diagnostic, ce résultat concorde avec les données de la littérature.

3. Formes Compliquées :

La LMC est rarement révélée par des complications inaugurales : crise de goutte, thrombose, priapisme, hémorragie, un infarctus splénique ou une rupture spontanée de la rate.

Dans notre série 24 (21,1 %) malades avaient des complications concomitantes à la découverte de leur maladie.

Un syndrome de leucostase révèle exceptionnellement la LMC lorsque la maladie est en PC. En revanche, ce syndrome peut survenir lorsque la maladie se présente d'emblée en phase accélérée ou blastique hyperleucocytaire.

3 grands tableaux peuvent compliquer une LMC : les complications hémorragiques, thrombotiques et infectieuses.

Le patient peut se présenter dans un tableau septique en raison de la dysfonction des PNN. Douze (10,5%) patients de notre série avaient des complications infectieuses au moment du diagnostic : il s'agissait de 2 cas de tuberculose dont une miliaire.

Par ailleurs la leucostase peut être responsable d'une hyperviscosité sanguine occasionnant une maladie veino-occlusive avec manifestation thrombotiques pouvant toucher différents sites : TVP, Embolie pulmonaire, AVC, syndrome coronarien, occlusion des vaisseaux rétiniens ou encore un priapisme.

Dans notre série les complications thrombotiques étaient variées avec : 2 cas de cavernome portal, 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de SCA et 1 AVC ischémique.

Les complications hémorragiques sont dues à une dysfonction plaquettaire d'ordre qualitatif et/ou quantitatif. La plupart des patients atteints de LMC ont des réarrangements BCR-ABL au niveau des mégacaryocytes. Des anomalies membranaires, et du métabolisme de l'acide arachidonique avec réduction des récepteurs membranaires α -adrénergiques sont observées chez les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives [69]. Mais l'incidence des complications hémorragiques est relativement plus faible chez les patients atteints de LMC, par rapport aux autres NMP [69].

Les complications hémorragiques survenaient dans la majorité des cas chez des patients ayant un taux de plaquettes normal, ce qui met l'accent sur l'impact de la dysfonction plaquettaire lors de la LMC.

Par ailleurs, nous avons enregistré 4 cas d'hémorragies ophtalmologiques dont 3 rétinienne.

Une atteinte oculaire est retrouvée chez 50 % des patients atteints de leucémie, dans la majorité d'entre eux cette atteinte est asymptomatique [70]. L'atteinte oculaire est plus fréquemment observée dans les leucémies aiguës. L'atteinte rétinienne est une forme rare de présentation de la LMC, peu de cas ont été rapportés [70].

La rétine est la structure intraoculaire la plus souvent atteinte. La LMC provoque une rétinopathie se manifestant par une dilatation veineuse, des tortuosités, un engainement périvasculaire, des hémorragies, des microanévrismes, des tâches cotonneuses et une infiltration du nerf optique [70].

C. Aspects biologiques

1. L'hémogramme :

La NFS et le frottis sanguin sont indispensables car ils permettent d'évoquer la LMC et de déterminer la phase de la maladie.

L'hémogramme couplé à la réalisation du frottis sanguin montrent une hyperleucocytose d'importance variable, généralement supérieure à 25 G/l, composée de polynucléaires neutrophiles et d'une myélémie harmonieuse sans hiatus de différenciation en phase chronique, essentiellement composée de métamyélocytes et de myélocytes, éventuellement de quelques promyélocytes et de rares blastes. Une basophilie et une éosinophilie peuvent également être retrouvées, elles sont évocatrices.

En comparant notre série à d'autres séries publiées, nous notons un taux global de GB inférieur au taux global enregistré (tableau 3).

Une basophilie moyenne de 7621 élément/mm³ a été enregistrée dans notre série.

Le taux d'hémoglobine est normal ou bas. Le taux moyen dans notre série était de 9,6 g/dl rejoignant globalement les données de la littérature (tableau 3).

Une thrombocytose d'importance variable est fréquente, elle peut être parfois isolée. Elle est rarement responsable à elle seule de thrombose et n'incite pas à la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire, ce d'autant plus

qu'elle peut s'accompagner d'une maladie de Willbrand acquise si elle est importante. L'existence d'une thrombocytopenie inférieure à 100 G / l en l'absence de tout traitement cytoréducteur signe une phase avancée de l'hémopathie [11].

Le taux moyen de plaquettes dans notre série rejoignait celui enregistré dans les séries de Segbena et al. [24] Et Mukiibi et al. [45]

Séries	Taux moyen de GB (e/mm ³)	Taux moyen d'Hb (g/dl)	Taux moyen de PLQ (G/L)
Segbena et al. (24)	188 710	--	491
Mukiibi et al. (45)	223 700	8,9	443
Kohobo (46)	158 000	11,16	380
El Mouhidi (47)	239 000	8,5	298
JamalEddine et al. (26)	196 900	10,4	632,2
Notre série	106111	9,4	427

Tableau 3 : Données de l'hémogramme des patients de notre série en comparaison avec les autres séries publiées

2. Le myélogramme :

La réalisation du myélogramme n'est pas indispensable pour le diagnostic. Son intérêt réside dans la confirmation de l'hyperplasie myéloïde. Cette dernière est responsable d'une augmentation majeure de la cellularité dépassant 80 % des éléments avec une prédominance de cellules à noyaux non segmentés: myéloblastes, promyélocytes, micromégacaryocytes et éosinophiles immatures. En parallèle à celles retrouvées dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie peuvent être retrouvées. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille [11]. (figures 17-20)

En revanche le médullogramme reste indispensable pour la quantification du pourcentage de blastes et la précision de stade de la maladie. Il permet surtout la réalisation du caryotype initial [48].

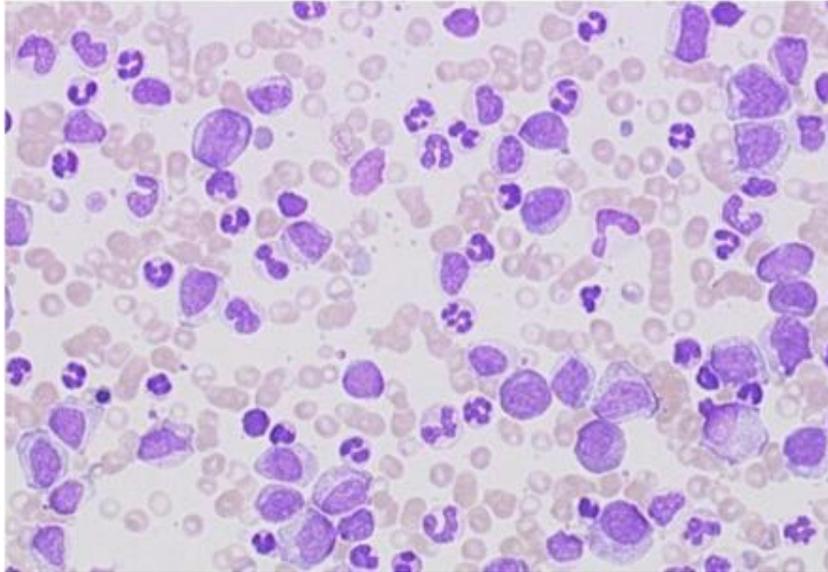


Figure 17: Frottis sanguin : LMC en phase chronique

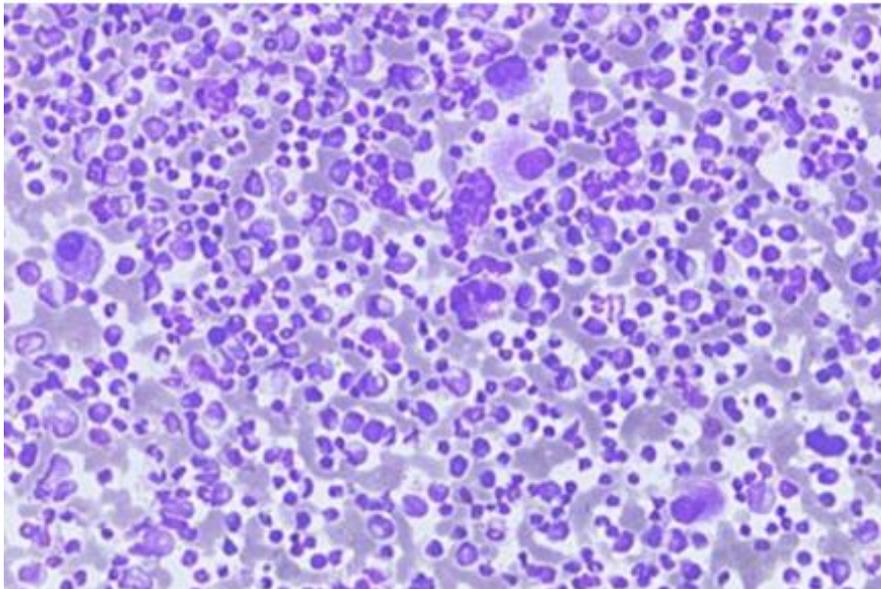


Figure 18: Myélogramme : LMC phase chronique

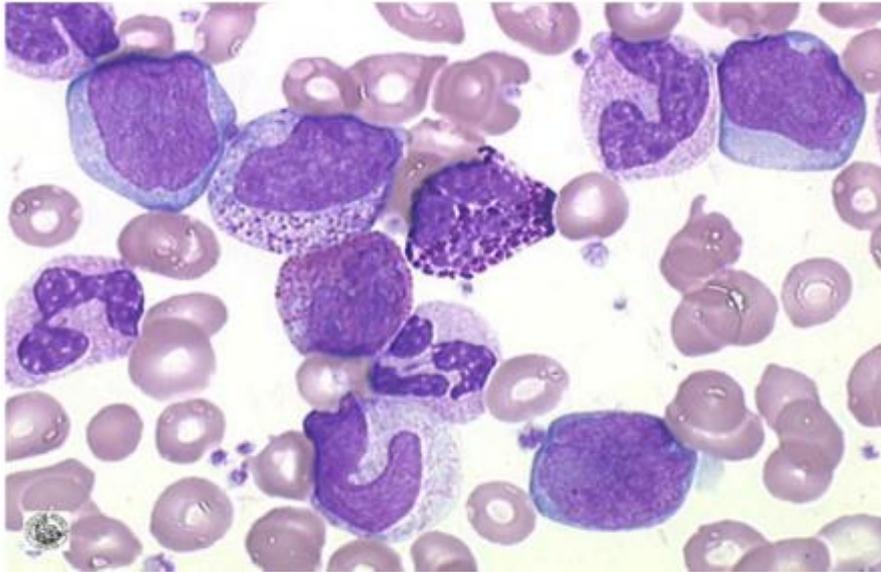


Figure 19: Frottis sanguin : LMC en accélération

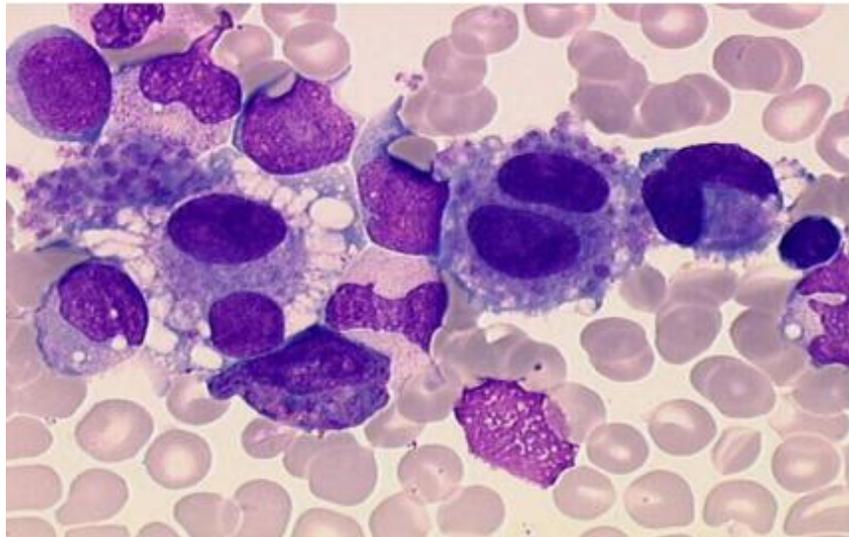


Figure 20: Phase blastique myéloïde

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

a. Phase chronique :

C'est la phase où le diagnostic est généralement posé. Elle reste stable pendant en moyenne 4 à 5 ans. Les signes cliniques sont souvent insidieux. La plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Celui-ci est le plus souvent suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique. Trois grands syndromes cliniques sont rencontrés : Une altération de l'état général, un syndrome tumoral dominé par la splénomégalie, et des signes de leucostase.

b. Phase d'accélération:

Il s'agit d'une phase transitionnelle entre la phase chronique et la phase blastique. Elle dure en moyenne entre 12 et 18 mois. Elle est caractérisée par l'apparition d'une résistance progressive au traitement.

Sur le plan clinique on note une altération de l'état générale avec augmentation du volume splénique.

L'acutisation est explosive dans environ 20 % des cas où la phase d'accélération peut être absente.

c. Phase d'acutisation ou crise blastique :

En absence de traitement, il s'agit du mode naturel de terminaison de la maladie après 3 à 4 ans d'évolution.

Elle est en général caractérisée par une aggravation des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois par la survenue d'une

symptomatologie propre : fièvre, douleurs osseuses, hépatomégalie, adénopathies. Comme toute leucémie aiguë, elle s'accompagne d'un syndrome tumoral, de signes d'insuffisance médullaire, d'une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous. L'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois.

Lorsqu'elle est de phénotype myéloblastique, l'installation de la phase blastique est souvent plus lente après une phase d'accélération bien documentée. Contrairement au phénotype lymphoblastique qui est caractérisé par une phase d'accélération courte voire absente et une altération souvent brutale de l'état général et des paramètres biologiques [26].

La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est généralement de courte durée. Sous chimiothérapies intensives, elle atteint un taux de 20 à 30 % pour les transformations myéloblastiques, avec une durée médiane de deuxième phase chronique de 2 à 3 mois, et 60 à 80 % pour les transformations lymphoblastiques, avec une médiane de 6 à 9 mois. [21, 50, 51]

Le tableau 4 résume les critères définissant les phases : chronique, accélérée et blastique selon l'ELN et l'OMS

Le myélogramme a été réalisé chez 91% de nos patients, ses résultats rejoignent globalement les données de la littérature (Tableau 5).

Le diagnostic de la LMC était fait en phase chronique chez 86 (82,6%) patients, en phase d'accélération chez 12 (11,5%) patients et en phase d'accutisation chez 3 (2%) patients.

	Critères de l'ELN	Critères de l'OMS
Phase chronique	Tous les critères suivants sont présents: -Blastes sanguins et médullaires <15 % -Blastes + promyélocytes sanguins et médullaires < 30 % -Basophiles sanguins < 20 % -Plaquettes ≥ 100 G/l	
Phase accélérée	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de blastes dans le sang ou la moelle de 15 à 29% ou blastes plus promyélocytes > 30% dans le sang ou dans la moelle avec un taux de blastes < 30% • Basophilie dans le sang ≥ 20% • Persistance d'une thrombopénie (<100G/L) non rattachée au traitement • Anomalies chromosomiques clonales sur les cellules Ph+ sous traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Blastes dans le sang et/ou la moelle de 10 à 19% • Basophilie ≥ 20% • Persistance de la thrombopénie < 100G/L non rattachée au traitement. • Thrombocytose > 1000 G/L ne répondant pas au traitement. • Augmentation de la taille de la rate ou le taux des cellules sanguines ne répondant pas au traitement. • Anomalies cytogénétiques clonales additionnelles sur les cellules Ph+ (duplication du Phi, +8, i(17q), trisomie 19...) sous traitement, ou un caryotype complexe, ou des anomalies en 3q26.2 (EVI1)
Phase blastique	<ul style="list-style-type: none"> • Blastes dans le sang ou la moelle ≥30% • Prolifération blastique extramédullaire, en dehors de la rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Blaste dans le sang ou la moelle ≥20% • Prolifération extramédullaire, en dehors de la rate • Grands amas blastiques à la BOM +

Tableau 4 : Critères de l'ELN 2013 et de l'OMS 2016 définissant les phases : chronique, accélérée et blastique

Séries	Phase chronique	Phase accélérée	Phase blastique
Smith et al. (52)	97,1%	2,9%	0
Kohobo (46)	83%	14,3%	2,7%
Chemegni et al. (53)	79%	9,8%	11,1%
Mupepe et al. (54)	17,2%	37,9%	44,8%
El Mouhidi (47)	73%	23%	4%
Sophie et al. (55)	96,8%	2,2%	0,9%
JamalEddine et al. (26)	90%	10%	0%
Notre série	82,6%	11,5%	2%

Tableau 5: Comparaison des phases de la maladie au diagnostic de nos patients avec ceux des différentes séries publiées

3. Etude cytogénétique :

La réalisation du caryotype médullaire est indispensable. L'analyse doit comporter au moins 20 métaphases. Le chromosome Ph1 est mis en évidence dans 95 % des cas, le plus souvent isolément, parfois au sein de translocations variantes ou associé à des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) (Figure 21). Dans 5 % des cas, le caryotype ne met pas en évidence le chromosome Ph1 mais l'hybridation in situ démontre que le réarrangement BCR-ABL est présent [11]. Dans notre série 4 (5%) patients avaient une LMC Ph négative.

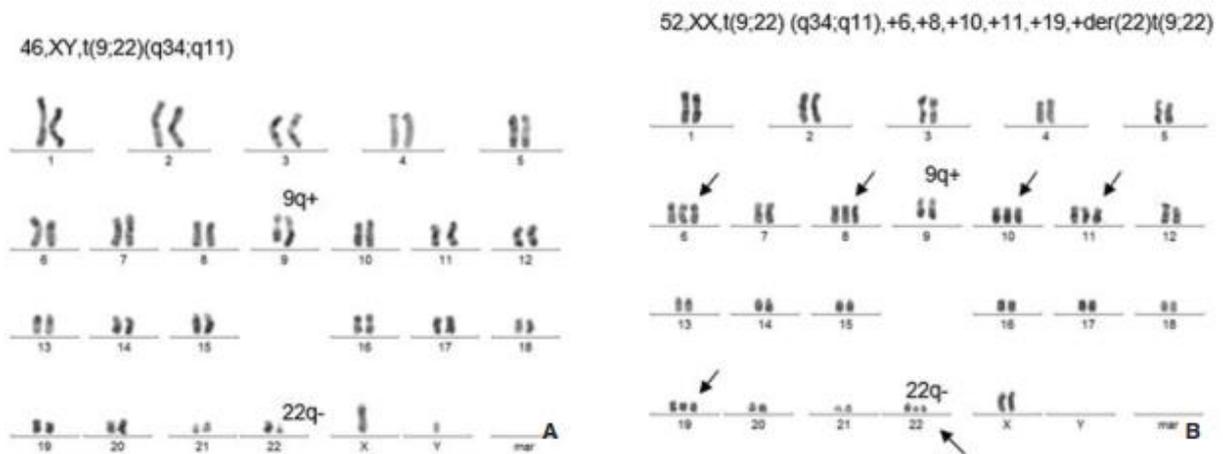


Figure 21 [11]: Caryotype médullaire de patients au diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

A. Caryotype montrant la présence de la translocation $t(9;22)(q34;q11)$; le chromosome 9q+ et le chromosome Ph1 (22q-) sont indiqués.

B. Caryotype montrant la présence de la translocation $t(9;22)(q34;q11)$ associée à des anomalies chromosomiques additionnelles complexes indiquées par des traits (trisomie 6, trisomie 8, trisomie 10, trisomie 11, trisomie 19 et duplication du chromosome Ph1).

Dans notre série, 95% des patients chez qui l'étude cytogénétique a été réalisée avait un chromosome Ph1, ceci rejoint parfaitement les données de la littérature (tableau 6).

L'oncoprotéine BCR-ABL1 est responsable de l'acquisition d'anomalies cytogénétiques additionnelles, probablement par un mécanisme d'instabilité génomique [56].

Ce processus d'évolution clonale, est associé à la progression de la maladie vers la phase blastique, ainsi qu'à l'augmentation de l'incidence des rechutes et à un mauvais pronostic. Il est également associé à une résistance au traitement par ITK [57–59]

Les plus connues et les plus fréquentes des anomalies chromosomiques additionnelles en phase blastique sont : la trisomie 8, l'isochromosome 17, la duplication du chromosome Ph ou du chromosome 19, 21 ou 17, la perte du chromosome Y ou monosomie 7 [60–61].

D'autres altérations chromosomiques sont retrouvées en phase blastique, notamment la perte de p53 ou la perte de p16INK4A/ARF (ce dernier est fréquemment retrouvé dans la transformation blastique lymphoïde) [62,63].

La perte de p53 est associée à une résistance accrue à l'apoptose [63].

Bien que les translocations variées puissent impliquer n'importe quel chromosome, la distribution des points de cassure est non aléatoire et, généralement retrouvée à certaines bandes chromosomiques spécifiques.

Des anomalies chromosomiques additionnelles ont été retrouvées chez 8 patients soit 10,5 % des patients de notre série chez qui l'étude cytogénétique a été faite. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée était Une trisomie 8. Un (0,8%) patient portant cette anomalie a présenté une accélération de sa maladie malgré une bonne observance thérapeutique.

Séries	t(9;22) isolée	t(9;22) négative	ACA
Smith et al. (52)	86,4%	-	5%
Kohobo (46)	81,1%	7%	11,9%
El Mouhidi (47)	67,9%	26,4%	5,6%
JamalEddine et al. (26)	90%	0	10%
Notre série	90%	5%	10%

Tableau 6: Comparaison des résultats du caryotype de notre série avec les différentes séries publiées

4. Fluorescence in situ hybridation ou FISH:

C'est une technique qui permet une visualisation directe du gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux. Elle présente l'avantage de détecter les remaniements BCR-ABL Ph1 négatifs (5% des cas) avec une plus grande sensibilité que le caryotype conventionnel. Cependant, elle ne permet pas de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles [26].

Par ailleurs, elle serait utile dans la recherche d'une délétion du chromosome 9, laquelle est reconnue par son caractère pronostic péjoratif [64].

La FISH peut parfois être un complément utile quand on a obtenu un nombre insuffisant, voire absent, de cellules (sanguines ou médullaires) en métaphases (Figure 22).

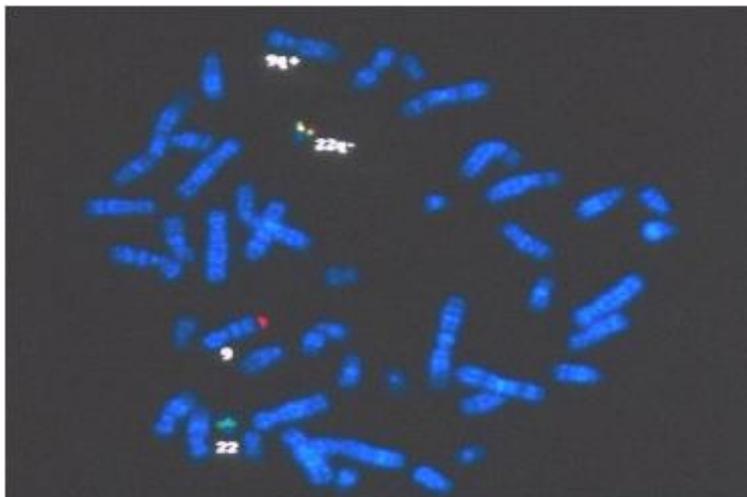


Figure 22: FISH métaphasique sur chromosomes LMC Ph1 [49].

5. Biologie moléculaire :

a. RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) :

La recherche des transcrits BCR-ABL par les techniques de biologie moléculaire fait appel à une polymérisation en chaîne d'ARN par RT-PCR. Il s'agit de la méthode de choix pour la détection des différents réarrangements BCRABL [65]. Le typage du transcrit est indispensable au suivi ultérieur de la réponse moléculaire sous traitement.

La sensibilité de la RT-PCR est considérable, elle varie entre $1/10^4$ et $1/10^6$ cellules selon la méthodologie utilisée (conditions de PCR, nombre de cycles, séquence des amorces, PCR nichée) [65].

L'amplification directe de l'ADN est impossible du fait de la grande dispersion des points de cassure sur l'ADN génomique. Une amplification de l'ARN est nécessaire après l'avoir transformé en ADN complémentaire au moyen d'une enzyme d'origine rétrovirale, la transcriptase inverse. Peut ensuite être effectuée une réaction d'amplification enzymatique qui utilise deux amorces, l'une complémentaire de la séquence bcr, l'autre complémentaire de la séquence c-abl.

b. RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR)

Examen quantitatif qui permet la détection et la quantification du transcrit de fusion BCR-ABL, et aussi la mise en évidence du sous-type moléculaire produit. Il constitue également un bon moyen pour le suivi et l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement [66].

La quantification des transcrits peut s'effectuer selon deux grands principes, soit par dilution successive des échantillons, soit par compétition. La RQ-PCR par compétition est la plus utilisée.

Les points de cassure peuvent entraîner différents transcrits de fusion (figure 15). Les ruptures du gène ABL surviennent généralement dans le premier intron. Tandis que les ruptures du gène BCR se produisent généralement dans l'une des 3 régions suivantes :

- Une région de 5,8 kb englobant les exons 12 à 16, appelée Mbcr (major breakpoint cluster region), elle entraîne 2 variants de jonction :
 - b2a2 (observé dans 40 % des cas) et b3a2 (présent dans 55 % des cas). il représente donc 95% des transcrits de fusions. Le gène de fusion correspondant, BCR-ABL1, est transcrit en un ARNm de 8,5 kb. Ce gène de fusion encode une protéine chimérique, p210, présentant une activité tyrosine kinase élevée.
- Une séquence de 55 kb du premier intron, appelée mbcr (minor breakpoint cluster region) joignent l'exon 1 (e1) au second exon du gène ABL (a2), engendrant ainsi un transcrit de fusion plus petit, e1a2, qui encode une protéine chimérique de 190 kDa (p190), elle représente moins de 5% des transcrits de fusion.
- Celle appelée micro-bcr (micro breakpoint cluster region).

La protéine p190 BCR-ABL n'est observée qu'en cas de LAL Ph+ alors que la protéine BCR-ABL p210 est retrouvée chez 20 à 40 % des patients atteints de LAL Ph+ et chez presque tous les patients présentant une LMC Ph+.

Toutes les formes de protéines de fusion BCR-ABL présentent une augmentation et un dérèglement de l'activité de la tyrosine kinase et la forme semble présenter un potentiel transformant supérieur à celui de p210. Il s'est avéré par ailleurs que cette protéine chimérique soit responsable d'une dérégulation des voies normales de transduction des signaux induits par les cytokines, ce qui entraîne l'inhibition de l'apoptose ou la croissance indépendante du facteur de croissance.

La réalisation d'une RT-PCR était faite chez 52 % des patients de notre série, elle était positive dans 100% des cas. Ce résultat rejoint celui des différentes séries auxquelles on a comparé notre étude. (Tableau 7)

Séries	Pourcentage des bénéficiaires	M-BCR-ABL positif
Segbena et al. (24)	100%	100%
Kohobo (46)	7%	100%
El Mouhidi (47)	3,7%	100%
JamalEddine et al. (26)	100%	100%
Notre série	52%	100%

Tableau 7: Résultats de la détection du transcrit M-BCR-ABL dans différentes séries comparées à notre série

6. Autres examens biologiques :

- **Hémostase :**

Il est fréquent de retrouver une thrombopathie qui explique l'allongement du temps de saignement et les anomalies de l'adhésion et de l'agrégation.

L'exploration fonctionnelle des plaquettes : Montre une thrombopathie acquise.

Ont été également observées d'autres troubles de la coagulation, tels que la diminution du facteur V ou du facteur VIII.

- **Uricémie :**

L'uricémie est généralement augmentée ainsi que le taux d'acide urique dans les urines, ceci peut être à l'origine d'éventuelles complications, qu'il convient de prévenir par les mesures d'hydratation alcaline.

Dans notre série le taux moyen d'acide urique était de 69mg/l avec des extrêmes de 25mg/l et 168 mg/l et 44 (38,8 %) patients avaient une hyperuricémie.

Cette hyperuricémie est due au renouvellement et à la lyse cellulaire importants. La synthèse et la dégradation excessive des acides nucléiques qui en résultent peuvent conduire à des taux d'acide urique dépassant les capacités d'élimination rénale [182].

- **Vitamine B12 :**

L'hypervitaminémie B12 est une anomalie fréquemment observée au cours des hémopathies malignes et particulièrement des néoplasies myéloprolifératives. Dans la littérature ancienne, l'hypervitaminémie B12 est

incluse dans les paramètres biologiques orientant fortement vers un syndrome myéloprolifératif de type leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez (polyglobulie primitive), thrombocythémie essentielle et autres myélofibroses. L'hypervitaminémie des proliférations myéloïdes est liée principalement à la libération des Haptocorrines par les granulocytes tumoraux et leurs précurseurs [67]. Elle peut atteindre des taux jusqu'à 10 fois la normale. Les apoHaptocorrines ont une valeur pronostique probable [68].

Dans notre série, chez les patients pour qui un dosage de la vitamine B12 a été fait, on notait une hypervitaminose B12 chez 13 (52%) patients avec un taux moyen de 2416 pg/l et des extrêmes de 112 pg/l à 8136 pg/l.

- **Autres examens biochimiques :**

- Le Taux des phosphatases alcalines (PAL) leucocytaires : est typiquement effondré dans la LMC en phase chronique
- Le taux de la LDH peut être élevé, de même que la transcobalamine I et le lysozyme.
- On peut retrouver de fausses hypoglycémies et hyperkaliémies liées à l'hyperleucocytose massive et à la thrombocytose.

D. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de la LMC est généralement facile et ne pose aucun problème de diagnostic différentiel [11].

1. Les hyperleucocytoses réactionnelles et thrombocytose :

Elles peuvent être dûes à une réaction inflammatoire, une infection, ou à un syndrome paranéoplasique par hypersécrétion de facteurs de croissance stimulant la granulopoïèse sont souvent inférieures à 50 G/l. Elles sont évoquées devant un contexte clinique propre et une myélémie modeste, avec absence de blastes circulants, sans basophilie, et sans réarrangement BCR-ABL [11].

Parfois, la LMC peut se révéler par une thrombocytose isolée ou sous une forme où l'hyperplaquettose prédomine, il faut donc faire une recherche systématique des transcrits BCR-ABL dans l'enquête étiologique de toute hyperplaquettose non réactionnelle [11].

2. la leucémie myélomonocytaire chronique :

la monocytose prédomine, une dysgranulopoïèse et une dysérythropoïèse sont possibles et le réarrangement de BCR-ABL est absent [11].

3. La splénomégalie myéloïde :

Elle peut se présenter initialement sous une forme hyperleucocytaire mais il existe une érythromyélie et des anomalies franches des hématies et des plaquettes, et le réarrangement de BCR-ABL est absent [11].

4. La LMC atypique :

Elle peut se présenter cliniquement et cytologiquement comme une LMC mais il s'agit d'une hémopathie totalement distincte car le chromosome Ph1, la fusion des gènes BCR et ABL et les transcrits BCR-ABL sont toujours absents. [11]

E.Scores pronostic :

La distinction entre les trois phases chroniques, accélérée ou blastique conditionne le pronostic et la prise en charge de la LMC. Dans la majorité des cas, le diagnostic survient en PC. La détermination des facteurs pronostiques préthérapeutiques est donc impérative. Ces scores pronostiques ont été élaborés dans le contexte de traitements différents et leur significativité dépend du traitement institué.

Il existe plusieurs scores pronostiques préthérapeutiques, les plus pertinents sont :

1. Score de Sokal :

Le score de Sokal, proposé en 1984 chez des patients traités par chimiothérapie cytoréductrice. Il reste le plus utilisé en pratique [71]. Il est calculé à l'aide d'une formule mathématique ayant un calcul logarithmique complexe intégrant quatre paramètres indépendants : l'âge, la taille de la rate, le taux de blastes sanguins et le taux de plaquettes assortis de facteurs. Il permet pour chaque malade d'avoir une valeur appelée indice de Sokal. Il sépare les patients en trois groupes : risque faible, intermédiaire ou élevé, dont la survie globale diffère considérablement :

- Un groupe à faible risque avec une survie médiane de 60 mois.
- Un groupe à risque intermédiaire avec une survie médiane de 44 mois.
- Un groupe à haut risque avec une médiane de survie de 32 mois.

Ce score a été par la suite légèrement modifié pour les patients âgés de moins de 45 ans [71]. 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.

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

- Âge : âge en années ;
- Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal ;
- Plaquettes : taux de plaquettes en N 10⁹/l ;
- Blastés : pourcentage de blastés circulants [21].

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

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

- Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal ;
- Blastés : 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 [21].

Dans notre série les scores pronostic pouvaient être calculés chez 71,1% des patients : le Sokal score était intermédiaire chez 28 (35,1%) malades et élevé chez 26 (32,5%). Ce résultat rejoignait globalement les résultats des autres séries (Tableau 8)

Séries	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Chemegni et al. (64)	30,9%	23%	40,7%
El Mouhidi (65)	17%	49%	34%
JamalEddine et al. (26)	30%	10%	60%
Notre série	32,4%	35,1%	32,5%

Tableau 8: comparaison du score pronostique de Sokal avec différentes études

2. Score EUTOS :

Le score EUTOS (European Treatment and Outcome Study) publié en 2011 [72] a été développé dans un souci de simplification pour les patients traités par imatinib en première intention.

Ce score dépend uniquement du taux sanguin des polynucléaires basophiles et de la taille de la rate à l'examen clinique. A travers la somme de ces deux paramètres affectés de coefficients, la probabilité du patient de ne pas être en réponse cytogénétique complète à 18 mois de traitement est définie. Si le score EUTOS est supérieur à 87, le patient est considéré comme ayant un risque élevé, ce risque est faible en deçà.

Dans notre série le score EUTOS était élevé chez 15 (18,5%) patients.

3. Score de Hasford :

Hasford et al. ont démontré, en 1998, chez 1303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté aux patients traités par INF α . Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de séparer les malades en trois groupes différents sur le plan statistique en ce qui concerne la survie globale [73].

- Un groupe à bas risque avec une médiane de survie de 98 mois.
- Un groupe à risque intermédiaire avec une médiane de survie de 65 mois.
- Un groupe à haut risque avec une médiane de survie de 42 mois.

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

- Âge : âge en années
- Rate : taille en cm sous le rebord costal
- Blastes : pourcentage de blastes circulants
- Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants
- Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas
- Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1 500 10⁹ /l et 1 dans les autres cas

4. Score ELTS

Le score ELTS (EUTOS long-term survival score) a été conçu en 2016 pour les patients traités par imatinib [74]. L'ELTS, plus précis, en particulier pour les patients jeunes ou très âgés, qui évalue la probabilité de décès en rapport avec la LMC et non la survie globale. L'ELTS est fondé sur les mêmes quatre paramètres que le score de Sokal, mais la formule qui permet de le calculer est différente. Il ségrége les patients en trois groupes de risque : faible, intermédiaire ou élevé.

L'ELTS score est calculé par la formule suivante:

ELTS score =

<ul style="list-style-type: none">- $0.0025 \times (\text{âge en années révolues}/10)^3$- $+ 0.0615 \times \text{taille de la rate en dessous du rebord costal}$- $+ 0.1052 \times \text{taux de blastes dans le sang périphérique}$- $+ 0.4104 \times (\text{numération plaquettaire}/1000)-0.5$
--

- Groupe à faible risque : ≤ 1.5680
- Groupe à risque intermédiaire : > 1.5680 mais ≤ 2.2185
- Groupe à risque élevé : > 2.2185

F.Aspects thérapeutiques :

1. Historique :

Le premier traitement symptomatique de la LMC a été publié par Heinrich Lissauer en 1865. Il préconisait l'utilisation d'une solution d'arsénite de potassium (titrée à 1 % en trioxyde d'arsenic).

L'irradiation splénique, utilisée dès la fin du XIXe siècle en tant que traitement palliatif, permettait une amélioration temporaire chez certains patients en phase chronique.

La chimiothérapie conventionnelle reposant sur le busulfan (dès les années 1950) ou l'hydroxyurée (années 1970) permettait la normalisation de l'hémogramme (figure 23 A et B). Cependant ces traitements ne permettaient pas de stopper l'évolution naturelle de la maladie vers une leucémie aiguë [11].

Le traitement par Busulfan est connu par sa toxicité hématologique dose-dépendante retardée et durable. Elle induit dans les cas extrêmes une myélosuppression prolongée.

L'hydroxyurée (HU) est un composé organique utilisé comme agent de chimiothérapie anticancéreuse. Il agit spécifiquement sur la phase S du cycle cellulaire en inhibant l'enzyme ribonucléoside diphosphate réductase, empêchant ainsi la conversion réductrice des ribonucléotides en désoxyribonucléotides et limitant ainsi la synthèse d'ADN. C'est une molécule qui reste d'actualité, elle peut être utilisée au diagnostic devant un taux de GB $> 80-100 \times 10^9/L$ ou un syndrome de leucostase à la dose de 40mg/kg/j et poursuivie jusqu'à la confirmation de la présence du chromosome Ph1 et /ou la mise en évidence d'un réarrangement BCR-ABL1.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) devient le seul traitement curatif de la LMC au début des années 1980. Cependant ce traitement ne peut concerner qu'un nombre restreint de patients du fait des effets secondaires de la greffe et du manque de donneurs.

L'interféron α , introduit par le centre médical MD Anderson (Texas, USA) au début des années 1980, était capable d'induire des rémissions cytogénétiques complètes (absence de chromosome Ph1) chez moins de 20 % des patients. L'association de la cytarabine (ou cytosine arabinoside), un analogue nucléosidique de la pyrimidine, à l'interféron α a permis d'améliorer le taux de réponse cytogénétique et le pourcentage de survie à 3 ans (86 % vs 79 %) [75]. Dans de rares cas, des rémissions moléculaires de longue durée ont été observées, certaines ayant conduit à des arrêts de traitement sans rechute [76].

Ainsi, depuis les années 1950 et jusqu'au début des années 2000, la survie globale des patients atteints de LMC a été sans cesse améliorée (figure 23B). Néanmoins les traitements utilisés ne permettaient, chez la plupart des patients, que de contrôler la maladie en tentant d'éviter la transformation aiguë. Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques restait susceptible de conduire à une guérison de la maladie.

La découverte des ITK, avec l'imatinib en chef de fil, a concrètement transformé la prise en charge des malades et a modifié leur médiane de survie ainsi que la surveillance du traitement [11].

Cependant certains patients sous imatinib présentent des résistances ou une absence de réponse thérapeutique. Ceci a mené à l'élaboration d'ITK de 2e et 3e génération : dasatinib et nilotinib, bosutinib et ponatinib et bien d'autres molécules en cours d'essai.

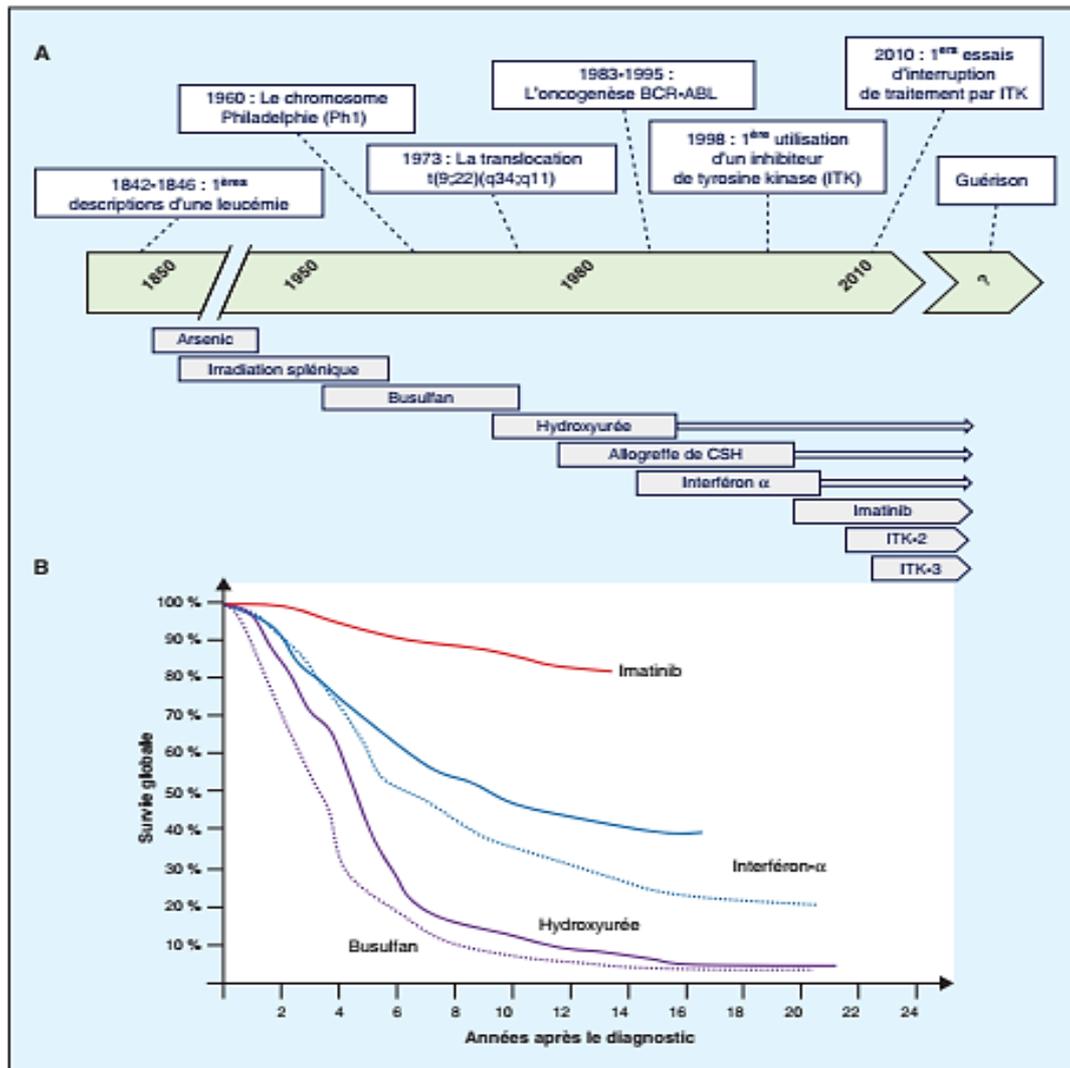


Figure 23: Historique de la leucémie myéloïde chronique (LMC). D'après [77, 78]. **A** : Dates clés, découvertes essentielles, et traitements utilisés. **B** : survie globale en fonction des traitements (busulfan, hydroxyurée, les différents essais utilisant l'interféron α et l'imatinib).

2. Objectifs thérapeutiques et critères de réponse :

Après l'atteinte d'une survie normale chez la plupart des patients atteints de LMC grâce aux ITK, de nouveaux objectifs thérapeutiques sont visés actuellement :

- Prolonger la survie sans progression (SSP)
- Améliorer la qualité de vie des patients sous traitement
- Remplir les conditions nécessaires à l'arrêt du traitement avec une réponse moléculaire profonde soutenue (DMR ; RM4 ou plus profonde) et une rémission sans traitement (TFR)

La probabilité de parvenir à ces objectifs dépend de plusieurs paramètres : les facteurs pronostiques préthérapeutiques, les réponses aux ITK et le type d'ITK utilisé (imatinib versus ITK de 2^e génération). Les patients dont la SSP est la plus favorable sont ceux qui obtiennent une réponse moléculaire optimale (Tableau 9).

L'éligibilité à un arrêt de traitement nécessite l'obtention d'une réponse moléculaire profonde (Tableau 15).

Le chromosome Philadelphie, marqueur de la maladie, et son équivalent moléculaire ainsi que les caractéristiques cliniques, biologiques ont permis de définir les différents critères de réponse au traitement.

Les critères de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire selon les recommandations de l'ELN 2009 (79) sont illustrés dans le tableau 9.

Réponse		Définition
Hématologique complète :		Un taux de plaquettes inférieur à 450 G/L. Un taux de leucocytes inférieur à 10 G/L. La disparition des cellules granuleuses immatures circulantes. La réduction de la basophilie à moins de 5 % de la formule sanguine. Cliniquement la disparition de tous les symptômes et signes cliniques, en particulier la splénomégalie.
Cytogénétique	complète (RCyC)	Disparition complète des métaphases Ph+.
	partielle (RCyP)	Diminution entre 1 et 35 % des mitoses examinées.
	mineure	Persistance de 36 à 65 % de mitoses Ph+.
	minime	Persistance de 66 à 95 % de mitoses Ph.
	Absente	Persistance de plus de 95 % de mitoses Ph+.
Moléculaire	complète (RMC)	Un transcrit BCR-ABL non quantifiable et non détectable
	majeure (RMM)	Réduction du taux de BCR-ABL/ABL de 3 logarithmes, qui correspond à un ratio BCR-ABL/gène contrôle inférieur $\leq 0,1$ %

Tableau 9: définition des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire selon les recommandations de l'ELN 2009 (79)

3. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

a. Les ITK de 1ere génération : Imatinib

L'imatinib mesilate a été le premier ITK à recevoir l'approbation de la FDA pour le traitement des patients atteints de LMC en phase chronique.

La forme générique a également prouvé son efficacité et innocuité par rapport au princeps [94, 95].

Il agit par inhibition compétitive au site de liaison à l'ATP de l'oncoprotéine BCR-ABL1, qui entraîne une inhibition de la phosphorylation des protéines impliquées dans la transduction du signal cellulaire. Il permet l'inhibition de l'activité de la protéine kinase BCR-ABL1 (figure 24). Il bloque également le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) et la tyrosine kinase C-KIT.[80]

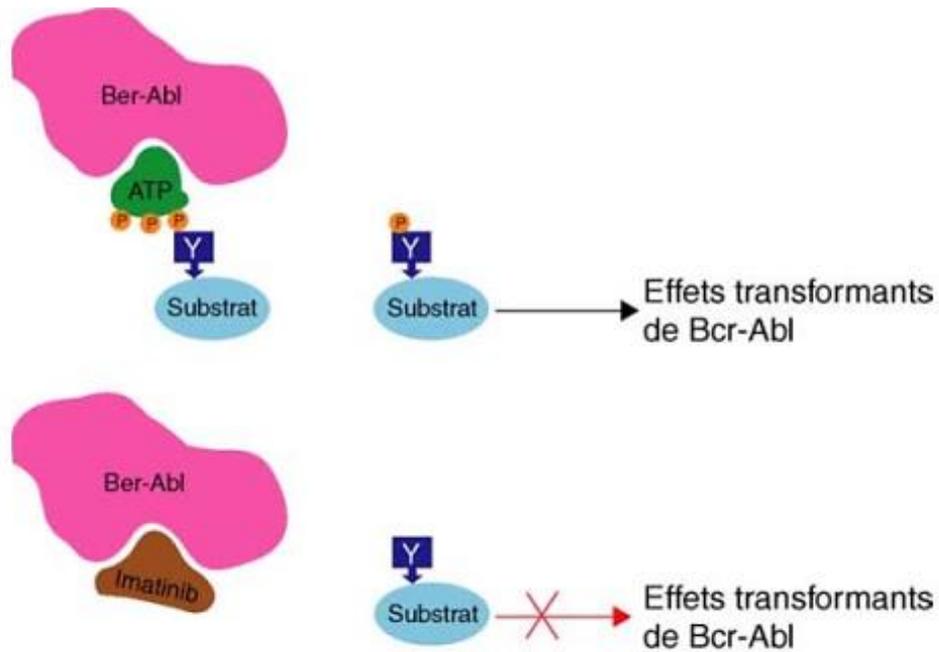


Figure 24: Mécanisme d'action de l'imatinib [21]

L'étude IRIS (Etude internationale randomisée sur l'interféron) et le STI571 est considérée comme un essai clinique de référence pour les ITK et la LMC [90].

Les chercheurs ont randomisé 1106 patients atteints de LMC en PC pour recevoir imatinib 400 mg/jour ou INF- α plus cytarabine à faible dose. Après un suivi médian de 19 mois, les résultats pour les patients recevant l'imatinib étaient significativement meilleurs que chez ceux traités par INF- α plus

cytarabine. Notamment, les taux de RCyC (74 % contre 9 %, $P < 0,001$) et l'absence de progression vers la PA ou la PB à 12 mois (99 % contre 93 %, $P < 0,001$).

Après une médiane de suivi d'environ 11 ans, le taux de survie global estimé pour les patients qui avaient été randomisés pour recevoir de l'imatinib a été de 83,3%, avec un taux de RCyC cumulé de 83% et un taux de réponse moléculaire majeure (RMM) au bout de 10 ans de 93 %.

Alors que les résultats de l'imatinib étaient impressionnants, seuls 48 % des patients inclus dans l'étude IRIS sont restés sous traitement après 10 ans. Cela a souligné la nécessité d'options thérapeutiques supplémentaires pour les patients atteints de LMC et présentant un échec ou une intolérance à l'imatinib. Ce qui a conduit au développement des ITK de deuxième génération.

Pharmacocinétique :

- Après une administration orale l'imatinib est rapidement absorbé avec une concentration maximale (C_{max}) atteinte 2 à 4 heures après la prise. Sa biodisponibilité peut atteindre 98 %. Il a une demi vie de 18 h approximativement, une seule prise journalière est donc suffisante.
- l'imatinib circule majoritairement sous forme liée. Deux protéines principales sont responsables de la liaison : l'albumine et l'acide $\alpha 1$ glycoprotéine (AAG).
- Le métabolisme de l'imatinib est principalement hépatique, à travers le système enzymatique du cytochrome P450.
- Son élimination se fait principalement dans les selles.

Posologies :

Elle varie en fonction du stade de la maladie:

- En phase chronique : 400 mg/j en une prise unique, dès la certitude du diagnostic.
- En Phase d'accélération : 600 mg/j en une prise unique.
- En phase blastique : 800 mg/j en une seule prise. La combinaison de l'imatinib à cette posologie avec une chimiothérapie améliore le résultat.

Si une RCyC est obtenue, l'allogreffe de CSH peut être envisagée [93].

b. Les ITK de deuxième génération : Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib

Une 2eme génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase a vu le jour en 2005. Elle a représenté une nouvelle alternative thérapeutique pour les patients intolérants ou résistants à l'imatinib.

b.1 Nilotinib :

Le nilotinib est un analogue structurel de l'imatinib. Son affinité pour le site de liaison de l'ATP sur BCR-ABL1 est 30 à 50 fois plus élevée in vitro [81].

La plupart des mutants sont environ 20 fois plus sensibles au nilotinib qu'à l'imatinib.

Une exception à cela est représentée par la mutation T315I.

Le nilotinib a initialement été approuvé par l'EMA en 2007 après avoir démontré sa capacité à induire des effets hématologiques et réponses cytogénétiques chez les patients en échec à l'imatinib.

Il a été approuvé en tant que traitement de première ligne par l'EMA en septembre 2010 pour les adultes nouvellement diagnostiqués en phase chronique. La FDA a également approuvé cette indication en juin 2010 [85]

Le nilotinib a été comparé à l'imatinib dans une grande étude internationale randomisée (ENEST-nd). Deux des doses de nilotinib (300 mg ou 400 mg deux fois par jour) ont été comparées à imatinib 400 mg une fois par jour [82].

Le critère d'évaluation principal était le taux de RMM à 12 mois. Ce taux était significativement plus élevé pour les deux doses de nilotinib par rapport à l'imatinib (44 % et 43 % Vs 22 %, $P < 0,001$). L'incidence cumulée de la RCyC à 24 mois était de 87 % avec le nilotinib 300 mg deux fois par jour, 85 % avec le nilotinib 400 mg deux fois par jour et 77 % avec l'imatinib 400 mg par jour ($P < 0,001$). [82]

Avec un suivi médian de 10 ans, [83-84] les incidences cumulées de la RMM à 10 ans étaient de 77,7 % avec 300 mg de nilotinib deux fois par jour et 62,5 % avec l'imatinib ($P < 0,0001$ %) [83]. Il n'y avait pas différence significative dans les résultats chez les patients traités par nilotinib et imatinib.[83]

Pharmacocinétique :

- Après l'administration orale, la concentration plasmatique maximale de nilotinib est atteinte en 3 h.
- La biodisponibilité absolue est inconnue. Il est caractérisé par une longue demi-vie (17 h). Il circule à 98% lié aux protéines.
- Son élimination se fait dans les selles (93,5%) et les urines (4,4%)
- Le nilotinib est principalement métabolisé dans le foie par le CYP3A4.

Posologie :

- La dose de 300 mg deux fois par jour par voie orale est recommandée chez les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique de la LMC
- La dose initiale de 400 mg deux fois par jour par voie orale est recommandée pour les patients atteints de LMC en phase chronique ou accélérée n'ayant pas répondu ou ayant présenté une intolérance aux traitements antérieurs [85]

b.2 Dasatinib

Le Dasatinib est un ITK oral de deuxième génération qui est 350 fois plus puissant que l'imatinib in vitro [86]. Il inhibe également la famille kinase Src, permettant d'atténuer les voies de signalisation cellulaire critiques.

L'EMA a approuvé le dasatinib depuis 2006, pour le traitement des adultes atteints de LMC en phase accélérée ou blastique qui présentent une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur, y compris l'imatinib. La licence pour son utilisation en tant que traitement de première ligne pour les adultes nouvellement diagnostiqués en phase chronique a été prolongée en Décembre 2010 par l'EMA. La FDA a également approuvé cette indication en octobre 2010 [85].

L'essai DASISION est une étude randomisée de phase III comparant imatinib 400 mg une fois par jour au dasatinib 100 mg une fois par jour chez les patients nouvellement diagnostiqués atteints de LMC en PC [89].

Le critère de jugement principal a été confirmé : RCyC à 12 mois. Au total, 519 patients ont été randomisés (1:1). Les patients ayant reçu du dasatinib ont atteint une RCyC à 12 mois de façon plus importante que ceux assignés à l'imatinib (77 % contre 66 %, P = 0,007). Un grand nombre de critères d'évaluation secondaires étaient également en faveur du bras dasatinib [89].

Un suivi de cinq ans a montré que le dasatinib induisait des effets plus rapides et des réponses plus profondes (RCyC à 12 mois, RMM, RM4.5) précocément par rapport à l'imatinib [89].

Pharmacocinétique :

- Après la prise par voie orale, il circule fortement lié à l'albumine (96%)
- Il a un métabolisme hépatique, avec un effet de premier passage hépatique.
- Il est éliminé quasi-exclusivement par voie biliaire sous forme métabolisée et moins de 0,1% inchangés dans les urines.
- Il a une demi-vie plus courte que celle de l'imatinib : 5 à 6h, ce qui justifie une administration toutes les 12h [87].

Posologie :

Elle varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la maladie.
La posologie initiale recommandée :

- Phase chronique: 100 mg de dasatinib une fois par jour
- Phase accélérée, phase blastique myéloïde ou lymphoïde: 70 mg deux fois par jour [88]

- Des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour en PC ou 180 mg une fois par jour en phase accélérée ou blastique sont autorisées chez les patients ne présentant pas de réponse cytogénétique ou hématologique.

b.3 Bosutinib :

Le bosutinib est un puissant inhibiteur double de la kinase SRC/ABL [91]. Il possède une activité intrinsèque 45-50 fois plus puissante que l'imatinib. La molécule a été initialement approuvée pour le traitement des LMC Ph1 positifs avec résistance et/ou intolérance à un traitement antérieur. Elle a récemment été approuvée pour le traitement de première intention de la LMC en PC [92].

Le bosutinib est actif contre la plupart des mutations de résistance à l'imatinib sauf la T315I et V299L, ce qui en fait une alternative thérapeutique prospective.

Dans une étude multinationale de phase III [92], 536 patients atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée ont été randomisés pour recevoir 400 mg de bosutinib une fois par jour (n = 268) ou imatinib (n = 268). Le taux de RMM à 12 mois (critère principal) était significativement plus élevé avec le bosutinib par rapport à l'imatinib (47 % contre 37 %, respectivement ; P = 0,02), tout comme le taux de RCyC à 12 mois (77 % contre 66 %, respectivement ; p = .007).

À 2 ans, six patients (2,2 %) recevant du bosutinib et sept patients (2,6 %) recevant de l'imatinib ont connu une progression de la maladie vers une phase accélérée ou blastique. Parmi les patients traités, 22% des patients recevant du bosutinib et 27 % des patients recevant de l'imatinib ont arrêté le traitement, le plus souvent pour une toxicité liée au médicament (13 % et 9 %, respectivement)

Les effets indésirables comme la diarrhée de grade ≥ 3 (8 % contre 0,8 %) et l'élévation des ALAT (19 % contre 1,5 %) et des ASAT (10 % contre 2 %) étaient plus fréquents avec le bosutinib. Les toxicités cardiaques et vasculaires étaient rares. A 2 ans le taux cumulé de RCyC étaient de 76 % et 66 %, parmi les patients traités par bosutinib et imatinib (P = .005) respectivement.

Pharmacocinétique :

- Le délai médian d'atteinte de la concentration maximale est de 4 à 6 heures.
- Il est fortement lié aux protéines.
- Un pH gastrique supérieur à 5 diminue son absorption
- Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 22,5 heures, ce qui explique la dose unique journalière
- Le bosutinib est principalement métabolisé par le foie

Posologie :

La dose initiale de bosutinib approuvée par la FDA est de 500 mg par voie orale une fois par jour. Cette dose peut être augmentée à 600 mg une fois par jour chez les patients qui n'atteignent pas une RHC après 8 semaines ou une RCyC après 12 semaines de traitement.

La dose initiale recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante est de 200 mg une fois par jour, mais l'efficacité clinique à cette dose n'a pas été évaluée chez les patients atteints de LMC [93].

c. Les ITK de troisième génération : Ponatinib

Le ponatinib est un ITK de troisième génération et le premier ITK de sa catégorie à démontrer une activité contre la LMC avec mutation T315I [105] il est 500 fois plus puissant que l'imatinib.

L'approbation du ponatinib était basée sur l'essai de phase II PACE, où 449 patients avec une LMC lourdement prétraitée ou une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph-positif ont été traités. [106]

Les patients ont été inclus pour cet essai s'ils étaient résistants ou intolérants au Dasatinib ou au Nilotinib, ou s'ils avaient une LMC avec mutation T315I. La dose de ponatinib administrée était de 45 mg une fois par jour, et les patients ont été stratifiés en fonction de la phase de la maladie et de la présence ou absence d'une mutation T315I.

Parmi 267 patients qui ont reçu du ponatinib pour LMC en PC, 56 % ont atteint une RCyM à 12 mois, y compris 70 % des patients porteurs d'une mutation T315I. Les patients bon répondeurs étaient ceux qui avaient reçu moins d'ITK. Après un suivi médian de 5 ans, 60% des patients ont atteint une RCyM (critère d'évaluation primaire). De plus, 40 % des patients ont atteint une RMM ou mieux. La survie globale à 5 ans était de 73 %.

Des événements occlusifs artériels sont survenus chez 31 % des patients dont 26 % graves. Une mise en garde concernant le risque d'événements thrombotiques (13 % par an), d'occlusions vasculaires, d'insuffisance cardiaque et d'hépatotoxicité a donc été publiée [107].

La dose approuvée par la FDA de 45 mg par jour, des études évaluant un schéma de doses plus faibles de ponatinib sont en cours. En pratique, il peut être plus sûr d'utiliser 30 mg de ponatinib par jour (et de réduire la dose à 15 mg par jour pour les toxicités et une fois qu'une réponse moléculaire est obtenue)

d. Autres thérapeutiques :

d.1 Omacétaxine mepesuccinate :

L'omacétaxine mepesuccinate (omacétaxine), est une céphalotaxine de première classe avec un mode d'action unique qui a montré une activité prometteuse dans la LMC [96]. En octobre 2012, la FDA a accordé une approbation accélérée à l'omacétaxine pour le traitement des patients atteints de LMC en phase chronique ou accélérée présentant une résistance et / ou une intolérance à deux ou plusieurs ITK [97], y compris les patients porteurs de la mutation T315I [98].

L'activité de l'omacétaxine ne cible pas l'oncogène BCR-ABL. C'est un inhibiteur réversible de la traduction protéique. Son activité contre la LMC, a d'abord été notée dans des essais précliniques menés dans les années 1990. Des études ultérieures ont permis d'élucider les mécanismes de son effet anti-LMC (Figure 25) :

- Une réduction de l'expression de BCR-ABL par son action sur la Hsp90
- La régulation négative des protéines à courte durée de vie, tel la protéine leucémie myéloïde à cellules leucémiques (Mcl-1), qui régule la prolifération et la croissance cellulaire
- Les effets apoptotiques sur les cellules souches leucémiques [99].

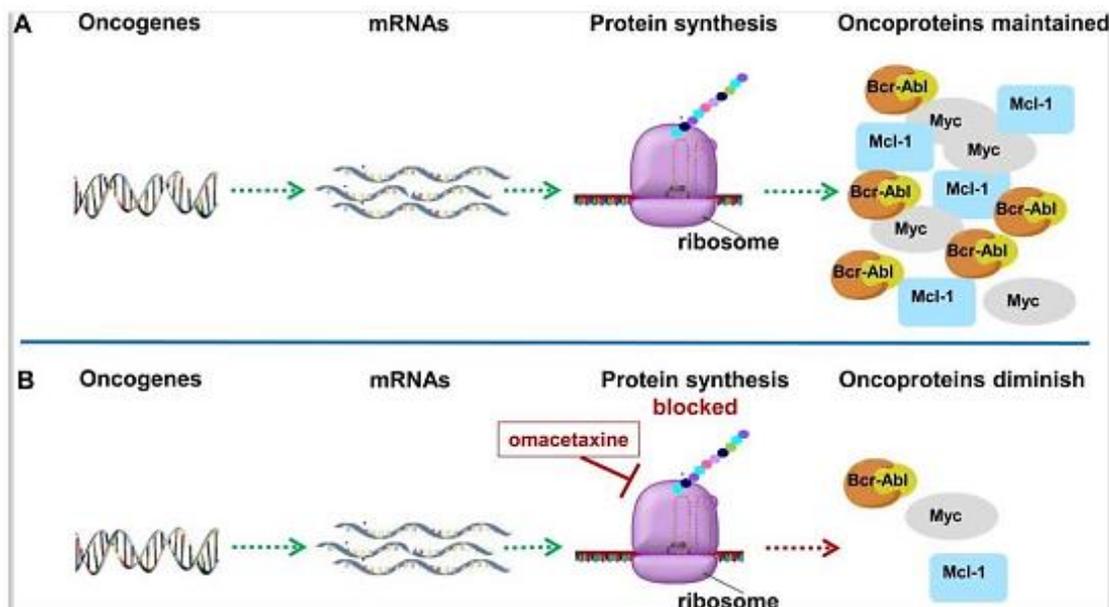


Figure 25: Mécanisme d'action De l'omacetaxine [100]

Pharmacocinétique :

Les essais thérapeutiques ont préconisé l'administration de l'omacétaxine à la dose de 1,25 mg / m² en injection sous cutanée deux fois par jour de J1 à J14 tous les 28 jours pendant deux cycles jusqu'à la réponse pendant 7 jours tous les 28 jours en traitement de maintien

- Son absorption est rapide, la concentration plasmatique maximale d'omacétaxine est atteinte 30 minutes après l'injection sous-cutanée
- Sa demi-vie est de 7 heures.
- Il est principalement métabolisé dans le foie [101]

Effets indésirables :

La toxicité hématologique est l'effet secondaire principal de son administration sous-cutanée.

Les toxicités non hématologiques les plus fréquemment rencontrées sont: diarrhée, fatigue, fièvre, nausée, asthénie, céphalée, anorexie, hyperglycémie, érythème au site d'injection et tachycardie / douleur thoracique [102].

d.2 Radotinib (SUPECT®):

Le radotinib (IY5511HCL) est une molécule qui a récemment été introduite localement en Corée du Sud. Il s'agit d'un inhibiteur oral de la BCR-ABL de haute affinité, qui présente une forte ressemblance structurale avec l'imatinib et surtout avec le nilotinib [103]. Il est utilisé dans le traitement de deuxième ligne de la LMC en phase chronique. Seule la FDA coréenne l'a approuvé dans un cadre initial en 2012 [103]

Des études précliniques ont démontré la supériorité du radotinib sur l'imatinib dans la LMC de type sauvage et avec mutation BCR-ABL [104], à l'exception de la mutation T315I.

L'expérience avec le radotinib acquise à ce jour reste limitée par aux autres ITK de deuxième génération, et il y a encore un besoin d'essais internationaux multicentriques avec un effectif de patients plus important de groupes raciaux et ethniques variés avec un suivi plus long en termes d'efficacité et de sécurité [103].

<i>Essai</i>	<i>Traitement</i>	<i>RCyC (%)</i>	<i>RMM (%)</i>	<i>BCR-ABL < 10% A 3 mois (%)</i>	<i>EFS/PFS (%)</i>	<i>Recul le plus long en années</i>
IRIS		A 10 ans			A 10 ans	
	Imatinib (n = 304)	83	93	NR	80	11
DASISION		A 2 ans	A 5 ans		A 5 ans	
	Dasatinib (n = 259)	86	76	84	85	5
	Imatinib (n = 260)	82	64	64	86	
ENESTnd		A 2 ans	A 5 ans		A 10 ans	
	Nilotinib 300 mg (n = 282)	87	77	91	86	10
	Nilotinib 400 mg (n = 281)	85	77	89	90	
	Imatinib (n = 283)	77	60	67	87	
BEFORE		A 2 ans			A 2 ans	
	Bosutinib 400 mg (n = 268)	82	66	75	96	24 mois
	Imatinib (n = 268)	76	57	57	93	

Tableau 10 : Résumé des essais pivots de phase III sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) approuvés pour le traitement de première ligne de la myéloïde chronique leucémie (LMC) [44]

4. Stratégies thérapeutiques :

Une fois le diagnostic de LMC confirmé, le traitement par ITK doit être débuté. Les ITK disposant d'une AMM en première ligne dans la LMC en PC sont l'imatinib et les trois ITK de deuxième génération : dasatinib, nilotinib et bosutinib.

Au Maroc seul l'imatinib a l'accord de remboursement comme traitement de première ligne. Les ITK de 2eme génération sont approuvés en phase chronique ou accélérée en cas de résistance ou toxicité significative lors du traitement par Imatinib.

De manière inattendue, les résultats d'essais randomisés à long terme ont montré que les réponses obtenues par des doses plus élevées d'imatinib, ou par association de l'imatinib à une autre thérapie, ou par les ITK de 2eme génération, n'améliorait pas pour autant la survie. Les toxicités cumulées pouvant être graves et fréquentes, ont conduit à une réévaluation du rôle des ITK 2e génération dans le traitement de première intention.

L'ELN a récemment révisé et mis à jour ses recommandations pour le traitement de la LMC [108].

Ces recommandations sont basées sur une évaluation critique de l'efficacité. Cependant le choix de l'ITK doit tenir compte de la tolérance et de la sécurité, ainsi que des caractéristiques du patient, notamment l'âge et les comorbidités. Les considérations socio-économiques doivent également être prises en compte car elles peuvent prédire des toxicités particulières avec les différents ITK.

L'âge du patient joue un rôle important dans la décision thérapeutique. Les patients de moins de 50 ans devraient vivre selon l'espérance de vie 30 années supplémentaires. Cela dit, induire une RMC durable peut potentiellement conduire à l'arrêt du traitement. Les ITK de deuxième génération induisent un taux de RMC significativement plus élevé que l'imatinib.

Le tableau 11 illustre les recommandations ELN 2020 dans le traitement de la LMC en phase accélérée et blastique

La disponibilité de l'imatinib au sein de l'officine hospitalière a permis d'améliorer la prise en charge de nos patients. En effet tous les patients pris en charge à partir de 2015 ont pu être mis sous imatinib.

Quatre vingt (70%) patients de notre série ont été mis sous Imatinib en première ligne thérapeutique. Les patients en phase chronique recevaient une dose de 400 mg/j, ceux en phase accélérée recevaient une dose quotidienne de 600 mg. Seul un patient en phase accéléré a reçu une dose de 800 mg.

Aucun patient de notre série n'a été mis sous ITK 2e génération type nilotinib ou dasatinib en première ligne.

Prévenir en éradiquant BCR-ABL 1	S'assurer de l'efficacité du traitement par ITK
Précocement: émergence d'ACA de haut risque	Surveillance étroite, prévoir intensification du traitement (ponatinib, greffe de CSH précoce)
Phase blastique primaire	Commencer par l'Imatinib, changer un ITK 2 ^e génération selon le profil mutationnel.
Résistance à un ITK de 2^{eme} génération (première ou seconde ligne)	Ponatinib ou un agent expérimental. Prévoir allogreffe CSH, typage HLA.
Echec du ponatinib	Risque de progression élevé, Allogreffe de CSH recommandée
Phase accélérée	Traiter comme un patient à haut risque Si pas de réponse optimale, allogreffe de CSH
Progression en phase blastique	Tentative de revenir en PC 2 Résultats avec ITK actuellement disponibles sont pauvres Associer ITK comme dasatinib ou ponatinib + FLAG IDA à la chimiothérapie visant LA myéloïde ou à tous les protocoles pour LAL (comme imatinib ou dasatinib + CVAD hyperfractionné) sont recommandés Le choix de l'ITK est basé sur le traitement antérieur et le statut BCR-ABL1 DTK Après l'obtention d'une PC 2 procéder à une allo greffe de CSH sans délai

Tableau 10: stratégie de traitement d'une LMC évolué, ELN 2020 [108]

5. Gestion des effets indésirables :

La détection et le traitement des effets secondaires sont essentiels à la sécurité du patient, à l'observance et à la qualité de vie.

Il convient d'être prudent vis-à-vis des médicaments associés aux ITK. En effet, les ITK ont un métabolisme hépatique et sont des substrats et inhibiteurs majeurs du CYP3A4. Ils peuvent également inhiber d'autres isoenzymes du cytochrome P450. Ils sont donc source potentielle d'interactions médicamenteuses.

Le recul avec l'utilisation des ITK a permis une amélioration et une précision des connaissances acquises aujourd'hui par rapport à leur tolérance, et notamment l'imatinib.

Les ITK sont des thérapies ciblées ayant généralement une bonne tolérance. L'incidence des effets faibles à modérés, des grades 1 à 2 est néanmoins relativement élevée, d'environ 50 %. Les effets non hématologiques, de grades 3-4, sont en général beaucoup plus rares. C'est lors des premiers mois de traitement que la plupart des effets indésirables surviennent. Les toxicités tardives sont beaucoup plus rares. Un grand nombre de ces effets sont des effets communs (Tableau 12) à l'ensemble des ITK. D'autres, sont plus spécifiques de certains ITK (Tableau 13) [109]. Dans les tableaux 12,13 et 14 sont présentées des recommandations de gestion des principaux effets indésirables.

Avec un recul d'une quinzaine d'années dans l'utilisation des ITK, la survenue d'événements cardiovasculaires a été répertoriée par plusieurs équipes. Les caractéristiques et la fréquence varient en fonction des ITK, sans que le lien de causalité ait été formellement établi pour chacun de ces événements. Parmi

les effets indésirables cardio-vasculaires les plus répertoriés on distingue: l'hypertension artérielle, les thrombophlébites, les péricardites, les occlusions artérielles ainsi que les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche. Ces disparités dans la fréquence et le type d'événements entre ITK pourraient s'expliquer par leur action sur des cibles autres que BCR-ABL. On peut ainsi distinguer certains effets cardiovasculaires majeurs prédominants pour chaque molécule auxquels il faudra porter une attention particulière avant d'instaurer le traitement par ITK et pendant le suivi du traitement (tableau 13).

Dans notre série 45 (56,2 %) patients présentaient des effets secondaires à l'Imatinib, avec 36 (80 %) patients présentant des effets indésirables d'ordre hématologique variant entre grades 1 à 4. 1 patient a présenté une hypoplasie médullaire. 4 (7,5 %) malades ont présenté un effet indésirable digestif.

Les effets indésirables enregistrés dans notre série rejoignaient globalement ceux enregistrés dans la série IRIS. Nous avons cependant noté la survenue d'effets secondaire peu décrits dans la littérature, tels le psoriasis induit (1 patient) ou encore le syndrome de Sweet (1 patient).

Tableau 11: Gestion des effets indésirables communs aux différents ITK

Type d'effet indésirable	Manifestations clinico-biologiques	Gestion de l'effet indésirable
Toxicité hématologique: myélosuppression	Neutropénie Thrombopénies Anémies plus rarement	<ul style="list-style-type: none"> • Une surveillance hématologique : NFS régulièrement. • L'adaptation des doses en fonction du stade de la maladie. • Pour les grades 3-4 : réduction des doses, interruption temporaire voire définitive du traitement
Effets cutanés:	Hypopigmentation réversible à l'imatinib Eruptions cutanées Rash Photosensibilisation au nilotinib Prurit au Bosutinib sécheresse cutanée au ponatinib	<p>Préventif : application quotidienne d'une crème adoucissante hydratante / utilisation de savon doux sans alcool / éviter exposition solaire / porter des vêtements amples</p> <p>En cas de réactions plus intenses, l'utilisation de dermocorticoïdes peut être nécessaire, voire une corticothérapie orale courte, avec arrêt temporaire du traitement</p>
Rétention hydrique – œdèmes:	Très fréquent Oedemes: périorbitaux, des membres inférieurs Rétention hydrique : épanchement pleural ou pericardique, ascite, prise pondérale rapide	<p>Préventif : Surveillance accrue des patients présentant des troubles cardiaques, surveillance du poids</p> <p>Curatif : Diurétiques et mesures symptomatiques +/- réduction ou arrêt du traitement</p>

Musculaires	Crampes et myalgies		Hydratation fréquente, Eviter les mouvements répétitifs Supplémentation orale en calcium, en magnésium, +/- myorelaxant Surveillance LDH, CPK Les dérivés de la quinine peuvent être efficaces.
Digestifs	Nausées/vomissements	Grade 1: Nausées / Perte d'appétit	Préventif : règles hygiéno--diététiques : éviter les aliments frits, gras, épicés, boire entre les repas, manger lentement, faire des repas fractionnés + traitement antiémétique adapté au potentiel émétisant de la molécule (métoclopramide ou dompéridone) Curatif : traitements de rattrapage (aprepitant, sétron, corticoïdes) Si persistance +/- déshydratation => hospitalisation
		Grade 2 : Vomissements transitoires	
		Grade 3 : Vomissements entraînant perte de poids, déshydratation	
		Grade 4 : Vomissements incoercibles / Csq vitales	
	Diarrhées	Grade 1: < 4 selles / j	Préventif : Règles hygiéno--diététiques Curatif : Première intention : Lopéramide Consultation si persistance de la diarrhée non compliquée après 48 heures de lopéramide
		Grade 2 : 4-6 / j ou D. nocturne	
Grade 3 : >6 selles / j +			

	signes fonctionnels Grade 4 : Csq vitales	Hospitalisation en urgence En cas de diarrhée compliquée (fièvre, sepsis, neutropénie, vomissements grade 3, crampes, rectorragies franches, AEG ou déshydratation)
	Douleurs abdominales	
Fatigue		<ul style="list-style-type: none"> • Réaliser un bilan, rechercher une cause éventuelle (anémie, sd dépressif ou infection). • Un minimum d'activité physique est conseillé
Douleurs articulaires Et osseuses		Les douleurs osseuses peuvent nécessiter un traitement par AINS
Troubles métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> • Les hypophosphatémies <ul style="list-style-type: none"> • Les hyperglycémies • Les hypokaliémies • Les dyslipidémies (1 % d'hypercholestérolémies de grades 3-4). • Hypothyroïdie 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures hygiéno-diététiques • mise en route ou ajustement du traitement antidiabétique • Bilan lipidique avant le traitement, à 3 mois et 6 mois puis une fois par an. • instaurer un traitement par statines en fonction des niveaux de LDL-C et du risque cardio-vasculaire • Prévoir une surveillance régulière du niveau de la TSH chez les patients sous lévothyroxine ou ayant eu une thyroïdectomie. • Evaluer la fonction rénale doit avant l'instauration du traitement puis surveiller régulièrement, notamment chez les patients ayant des facteurs de risque de néphrotoxicité (médicaments associés comme les diurétiques, AINS...).

Tableau 12: Effets indésirables propres à chaque ITK

ITK	Effets indésirables	Gestion
Imatinib	Chez des patients ayant une HTA diabète ou maladies coronaires préexistantes: survenue d'insuffisance cardiaque sévère et dysfonction ventriculaire gauche	Arrêt transitoire ou définitive du traitement Traitement approprié [110]
Nilotinib	<ul style="list-style-type: none"> • Allongement de l'intervalle QT 	<ul style="list-style-type: none"> - Correction de l'hypokaliémie - Contre-indication chez les personnes souffrant de syndrome du QT long d'hypomagnésémie ou d'hypokaliémie
	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la bilirubine non conjuguée • Elévation des enzymes pancréatiques de grade 3-4 [111] sans association à une pancréatite aiguë dans la grande majorité des cas 	- En l'absence d'hépatotoxicité cliniquement significative, maintien du traitement sans modification de dose [112]
	<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion artérielle 	-Arrêt du nilotinib et passer à un autre ITK
Dasatinib	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiaques : Allongement de l'espace QT associé à des arythmies potentiellement soudaines et fatales, y compris des torsades de pointes 	-Surveillance et correction de la kaliémie surtout chez les patients à risque
	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonaires : Hypertension artérielle pulmonaire [110] 	<ul style="list-style-type: none"> • Interruption du Dasatinib jusqu'à la résolution spontanée • Passer à un autre ITK ou réintroduction prudente à une dose plus faible • Les corticostéroïdes oraux peuvent accélérer la récupération • Ponction pleurale dans les cas graves

	<ul style="list-style-type: none"> • Epanchements pleuraux [113] 	<ul style="list-style-type: none"> • si symptômes évocateurs Évaluer la pression artérielle pulmonaire • Arrêt du dasatinib et switch vers un autre ITK
Bosutinib	<ul style="list-style-type: none"> • Epanchements pleuraux : leur incidence est de 1 à 10% • Dysfonctionnement rénal : Le traitement à long terme semble être associé à un déclin réversible de la fonction rénale 	
Ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> • HTA 	<ul style="list-style-type: none"> • Introduire un traitement antihypertenseur, et préférer les IEC. • Si HTA sévère ou PA non contrôlée par le traitement médical, interrompre le ponatinib et reprendre à une dose plus faible après amélioration • en cas de symptômes potentiellement mortels ou d'HTA persistante non contrôlée malgré les antihypertenseurs interrompre le ponatinib
	<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion artérielle 	Arrêt du ponatinib
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose veineuse et artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du ponatinib et traitement anticoagulant • Lors de la récupération et de l'atteinte des taux thérapeutiques d'anticoagulation, reprise prudente à la dose originale ou plus faible avec • Recherche de facteurs de risque
	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du ponatinib et reprendre à une dose plus faible après résolution • Arrêter le ponatinib en cas de pancréatite menaçant le pronostic vital

Tableau 13: gestion des toxicités hématologiques des ITK pour une LMC en phase chronique [181]

ITK	Toxicité		Gestion
Imatinib	Neutropénie Nadir : 1 à 2 semaines	Grade 1 : PNN : 1,5 à 1,9G/L	Arrêter l'imatinib jusqu'à ascension du taux de neutrophiles ≥1500/mm ³ et reprendre à 400 mg/j (si premier épisode) ou 300 mg/j (si deuxième épisode)
		Grade 2 : PNN : 1 à 1,4G/L	
		Grade 3 : PNN : 0,5 à 0,9G/L	
		Grade 4 : PNN : < 0,5G/L	

	Thrombopénie Nadir : 2 à 4 semaines	Grade 1 : Plaquettes : 75 à 99G/L	Arrêter l'imatinib jusqu'un taux de plaquettes $\geq 75000 / \text{mm}^3$ et reprendre à 400 mg/j (si premier épisode) ou 300 mg/j (si deuxième épisode)
		Grade 2 : Plaquettes : 50 à 75G/L	
	Grade 3 : Plaquettes : 25 à 50G/L		
	Grade 4 : Plaquettes <25G/L		
	Anémie	Grade 1 : Hb : 9,4 à 10,9g/dL	Suivi hebdomadaire de la NFS EPO Transfusion si grade 2
		Grade 2 : Hb : 8 à 9,5g /dL	
		Grade 3 : Hb : 6,5 à 7,9g/dL	
		Grade 4 : Hb < 6,5g/dL	
Nilotinib	Neutropénie <1000/mm ³		Arrêter le nilotinib jusqu'un taux de neutrophiles >1000/mm ³ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou 400 mg/j (deuxième épisode)

	Thrombocytopénie <50,000/mm ³	Arrêter le nilotinib jusqu'à un taux de plaquettes $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou 400 mg/j (deuxième épisode)
Dasatinib	Neutropénie <500/mm ³	Arrêter le dasatinib jusqu'à un taux de neutrophiles $\geq 1000/\text{mm}^3$ et reprendre à 100 mg/j (si premier épisode) ou 80 mg/j (si deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm ³	Arrêter le dasatinib jusqu'à un taux de plaquettes $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ et reprendre à 100 mg/j (si premier épisode) ou 80 mg/j (si deuxième épisode)
Bosutinib	Neutropénie <1000/mm ³	Arrêter le bosutinib jusqu'à un taux de neutrophiles $> 1000/\text{mm}^3$ et reprendre à la même dose (si premier épisode) ou réduire de 100 mg/j (si deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm ³	Arrêter le bosutinib jusqu'à un taux de plaquettes $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ et reprendre à la même dose (si premier épisode) ou réduire de 100 mg/j (si deuxième épisode)
Ponatinib	Neutropénie <1000/mm ³	Interrompre le ponatinib jusqu'à un taux de neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$ et reprendre à la même dose (si premier épisode) ou réduire de 15 mg/j (si deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm ³	Interrompre le ponatinib jusqu'à un taux de plaquettes $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ et reprendre à la même dose (si premier épisode) ou réduire de 15 mg (si deuxième épisode)

6. Monitoring de la réponse thérapeutique :

En général, il est admis que l'obtention rapide d'une réponse la plus profonde soit associée à une amélioration des résultats au long terme.

Les recommandations actuelles ne jugent pas nécessaire que les patients aient une étude sur la moelle osseuse à 3, 6 et 12 mois après le début du traitement [114]. La réalisation d'une FISH et RT-PCR sur sang périphérique semble être une alternative suffisante [115]. Si un patient répond de manière optimale et que l'étude FISH est négative à 6 ou 12 mois et/ou que les transcrits BCR-ABL1 est $<1\%$, le patient est susceptible d'être en RCyC et l'étude de la moelle n'est pas indispensable [116].

Quel que soit l'ITK employé, la quantification précise de la maladie résiduelle est indispensable aux décisions thérapeutiques et d'arrêt de traitement. Chaque patient devrait bénéficier d'une surveillance moléculaire régulière selon un calendrier précis et des techniques quantitatives fiables et sensibles.

La réponse aux ITK a été classifiée par l'ELN (2006) en trois catégories: optimale, suboptimale ou alerte et échec [117]. Elle a été révisée en 2009, 2013 et 2020 pour intégrer de nouvelles données, en particulier celles concernant l'arrêt thérapeutique [117-119].

Ces nouvelles recommandations portent sur la nature de la réponse à atteindre, et ce quel que soit l'ITK utilisé.

Il est établi qu'une réponse optimale soit associée à un meilleur résultat à long terme avec une survie moyenne rejoignant celle de la population générale, dans ce cas le traitement utilisé doit être maintenu.

En cas d'échec le patient devrait être switché vers un ITK différent afin de limiter le risque de progression et de décès.

Entre optimal et échec, il y a une zone intermédiaire : avertissement ou réponse sub-optimale comme appelée anciennement. L'avertissement implique que les caractéristiques de la maladie et de la réponse thérapeutique nécessitent une surveillance étroite pour pouvoir opérer des changements adéquats en cas d'échec thérapeutique.

La valeur de la réponse moléculaire précoce représente l'un des éléments controversés dans la définition de la réponse (Tableau 16), en particulier après 3 mois de traitement. Une concentration de transcrits BCR-ABL > 10 % a été considérée comme significative sur le plan pronostique dans plusieurs études [120, 121]. Par ailleurs pour définir un échec nécessitant un changement de traitement, une mesure unique de la concentration de transcrits de BCR-ABL n'est pas suffisante alors que deux tests (à 3 et 6 mois) et des tests supplémentaires intermédiaires fournissent davantage d'éléments pour décider d'un éventuel switch thérapeutique.

On distingue les échecs primaires (incapacité à atteindre une réponse donnée à un moment donné) et secondaires (perte de la réponse) [119].

Le rythme de surveillance recommandé est le suivant :

- une NFS tous les 15 jours jusqu'à obtention d'une réponse hématologique complète stable, puis tous les trois mois.

- La recherche quantitative selon l'échelle internationale (IS) des transcrits BCR-ABL sanguins par RQ-PCR doit être effectuée tous les trois mois jusqu'à obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM : *BCR-ABL* 0,1 % IS) stable, puis au moins tous les six mois.
- Le myélogramme et le caryotype médullaire ne sont indiqués que lorsque les transcrits BCR-ABL sont atypiques, en cas d'ACA, de résistance ou de progression.

Tableau 14: Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires.
D'après [122,123]

Réponse hématologique	RHC	Réponse hématologique complète	Leucocytes < 9 G/L, formule normale, taux de plaquettes < 450 G/L Disparition des symptômes et signes cliniques de la maladie (notamment la splénomégalie)
Réponses cytogénétiques	RCyC	Réponse cytogénétique complète	Ph1 0 %
	RCyP	Réponse cytogénétique partielle	Ph1 [1 %–35 %]
	RCyM	Réponse cytogénétique majeure	RCyC + RCyP, Ph1 < 35 %
		Réponse cytogénétique mineure	Ph1 [36 % – 65 %]
		Réponse cytogénétique minime	Ph1 [66 % – 95 %]
	Pas de réponse cytogénétique	Ph1 > 95 %	
Réponses moléculaires	RMM	Réponse moléculaire majeure	BCR-ABL1/ABL1IS ≤ 0,1 %
	RM4	Réponse moléculaire profonde	RQ-PCR positive : BCR-ABL1/ABL1IS ≤ 0,01 % avec copies ABL1 > 10 000
			RQ-PCR négative : Copies ABL1 [10 000–31 999]
	RM4.5	Réponse moléculaire profonde	RQ-PCR positive : BCR- ABL1/ABL1IS ≤ 0,0032 % avec copies ABL1 > 32 000
			RQ-PCR négative : Copies ABL1 [32 000–99 999]
	RM5	Réponse moléculaire profonde	RQ-PCR positive : BCR-ABL1/ABL1IS ≤ 0,001 % avec copies ABL1 > 100 000
			RQ-PCR négative : Copies ABL1 > 100 000

Tableau 15: Réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au cours du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase [119]

Durée du traitement	A- Traitement par ITK première ligne [108, ELN 2020]		
	Réponse optimale	Alertes	Échec du traitement
Au début du traitement	NA	ACA à haut risque ELTS score élevé	NA
3 mois	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} \leq 10\%$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} > 10\%$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} > 10\%$ si confirmé entre 1-3 mois
6 mois	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} \leq 1\%$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} 1\% - 10\%$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} > 10\%$
12 mois	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} \leq 0,1\%$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} 0,1\% - 1\%$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} > 1\%$
Ensuite, et à tout moment	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR-ABL1 > 0,1\%$ Perte de $\leq 0,1\%$ de RMM	$> 1\%$, mutations de résistance, ACA à haut risque
Durée du traitement	B- Traitement par ITK seconde ligne [ELN 2013]		
	Réponse optimale	Alertes	Échec du traitement
3 mois	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} \leq 10\%$ ou $Ph1 < 65\%$	Ph1 65% - 95%	Pas de RHC, $BCR-ABL1/ABL1^{IS} > 10\%$, $Ph1 > 95\%$ Nouvelles mutations *
6 mois	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} \leq 10\%$ ou $Ph1 \leq 35\%$	Ph1 35% - 65%	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} > 10\%$, $Ph1 > 65\%$ Nouvelles mutations *
12 mois	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} \leq 1\%$ ou $Ph1 = 0$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} 1\% - 10\%$ ou $Ph1 1\% - 35\%$	$BCR-ABL1/ABL1^{IS} > 10\%$, $Ph1 > 35\%$ Nouvelles mutations *

NA : non applicable ; ACC/Ph+, anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph+ ; ACC/Ph-, anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph-.

Dans notre série, il était difficile de recueillir avec précision les moments de la réalisation des examens de biologie moléculaire ou encore de cytogénétique après le début de traitement. En effet l'accès difficile à l'examen initialement, et sa non disponibilité au sein de l'hôpital, a résulté en un manque de régularité voire d'accès à cet examen. Par ailleurs l'évaluation cytogénétique était la règle dans un premier temps. Chez nos patients la réponse hématologique était obtenue à 1 mois chez 72,5 % des patients.

L'évaluation cytogénétique a été réalisée chez 81 (71,2%) des patients ayant été mis sous Imatinib. Trente six (63%) patients étaient en rémission cytogénétique complète à 6 mois.

Le délai moyen de rémission était de 12,26 mois avec des extrêmes de 1 mois et 36 mois.

Globalement 57 (71,2%) patients ont bénéficié d'une évaluation moléculaire. Vingt huit (49,1%) malades étaient en rémission moléculaire majeure à 6 mois. Le délai moyen était de 15 mois (extrêmes entre 3 et 60 mois).

Globalement, à 6 mois, nos résultats rejoignent ceux de la littérature. Cinquante (63%) malades étaient en réponse optimale. Ce taux était de 68,5% dans la série de Jiang et al. [125], 83% dans la série d'Alvarado et al. [124], 68% dans la série IRIS [90], et 50% dans la série JamalEddine et al. [26]

7. Gestion des résistances thérapeutiques :

a. Mécanismes de résistance :

De nombreux mécanismes de résistance aux ITK existent. On distingue les phénomènes pharmacologiques, les résistances multidrogues (MDR) expulsant les ITK hors de la cellule, des voies d'échappement indépendantes de BCR-ABL et des modifications de BCR-ABL [126,127].

Selon la NCCN on distingue:

- **Résistance primaire (intrinsèque):** Elle est définie par :
 - Absence de rémission hématologique après 3 mois;
 - Absence de réponse cytogénétique après 6 mois d'Imatinib
 - Absence de réponse cytogénétique majeure à 12 mois ;

- Absence de réponse cytogénétique complète (RCC) au traitement à 18 mois.
- **Résistance secondaire (acquise):** elle correspond à la perte des réponses acquises par la thérapie. Il peut s'agir de :
 - la perte de la réponse hématologique associée à une progression de la LMC ;
 - la perte de la RCC et/ou d'une augmentation du nombre de mitoses médullaires Ph+
 - l'acquisition dans les clones cellulaires Ph+ d'anomalies additionnelles au caryotype
 - une augmentation du taux de transcrits BCR-ABL de plus de 0,5 log confirmée au cours de 2 examens successifs à moins d'un mois d'intervalle. [117,128].

a.1 Les résistances dépendantes de BCR-ABL :

Elles comprennent la duplication du chromosome Ph 1 et l'amplification du gène BCR-ABL, qui aboutissent à la surexpression de l'oncoprotéine, et les mutations ponctuelles du DTK de BCR-ABL [129]. Ces mutations altèrent la structure de BCR-ABL et ainsi l'ancrage des ITK, provoquant une réactivation de la TK [130]. Elles sont plus fréquemment observées dans les échecs secondaires que dans les échecs primaires, et plus dans les phases avancées que lors de la phase chronique [130]. Les mutations de BCR-ABL confèrent des degrés variables de résistance aux différents ITK. Celles induisant une résistance aux ITK compétitifs de l'ATP sont préférentiellement situées dans quatre régions fonctionnelles importantes de BCR- ABL : la boucle P (AA 248 à 255),

qui forme une niche dans laquelle vient se loger l'ATP, le site de liaison des ITK en position T315, le domaine catalytique (AA 351 à 359), et la boucle A (AA 379 à 396), qui commande la conformation active ou inactive de BCR-ABL (figure 26). La mutation T315I confère une résistance totale à tous les ITK compétitifs de l'ATP, à l'exception de l'ITK de troisième génération, le ponatinib. Dans les résistances à l'imatinib, plus de 100 mutations ponctuelles du DTK de BCR-ABL ont été décrites. Sept AA sont plus particulièrement concernés, situés en position G250, Y253, E255, T315, M351, F359 et H396 (Figure 27). Le spectre des mutants résistants aux ITK de deuxième génération (bosutinib, dasatinib et nilotinib) est plus restreint que celui observé avec l'imatinib (figure 26) [131,132]. Chez les patients, les principales mutations de résistance au dasatinib sont les formes T315I/A, F317LI/V/S et V299L (Figure 27) [133]. Les principales mutations émergentes sous nilotinib sont les formes T315I, Y253H, E255K/V et F359C/V (Figure 27) [134]. Les principales mutations de résistance au bosutinib sont les formes T315I, G250E, E225K et V299L [135]. Quant aux mutations de résistance au ponatinib, il s'agit essentiellement de mutations composites, c'est-à-dire survenant sur le même allèle de BCR-ABL, particulièrement celles impliquant le résidu T315 [136].

a.2 Résistances BCR-ABL indépendantes :

Elles sont induites le plus souvent par une évolution clonale de la maladie qui met enjeu d'autres oncogènes que BCR-ABL responsables de la progression de la maladie, l'activation d'autres voies kinasiques (SRC, Ras).

Tous ces mécanismes peuvent être intriqués entre eux et mis en jeu à des niveaux divers dans les différents compartiments cellulaires hématopoïétiques [138].

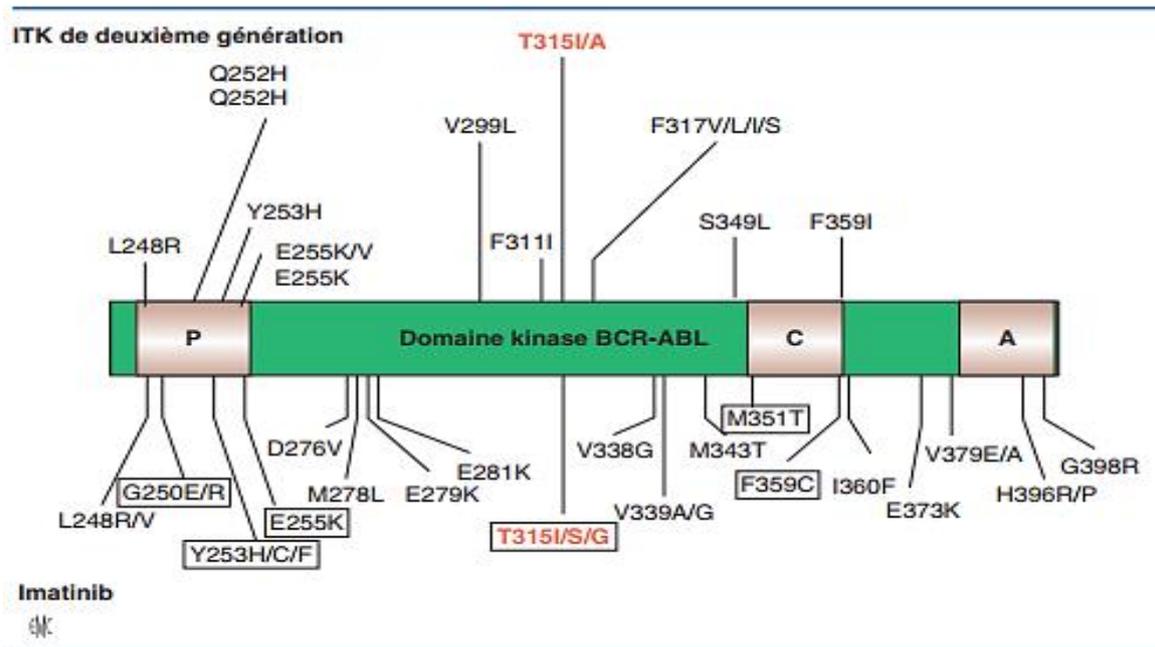


Figure 26: Représentation schématique des mutations ponctuelles du domaine kinase de BCR-ABL. La partie basse du schéma montre un panel de mutations ponctuelles de BCR-ABL résistant à l'imatinib. Les mutations encadrées sont celles les plus fréquemment mises en évidence. La partie haute du schéma illustre les mutations ponctuelles de BCR-ABL les plus fréquemment retrouvées sous inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération. La mutation T315I entraîne une résistance totale à l'imatinib, au dasatinib, au nilotinib et au bosutinib. P : boucle P ; C : domaine catalytique ; A : domaine d'activation. [11]

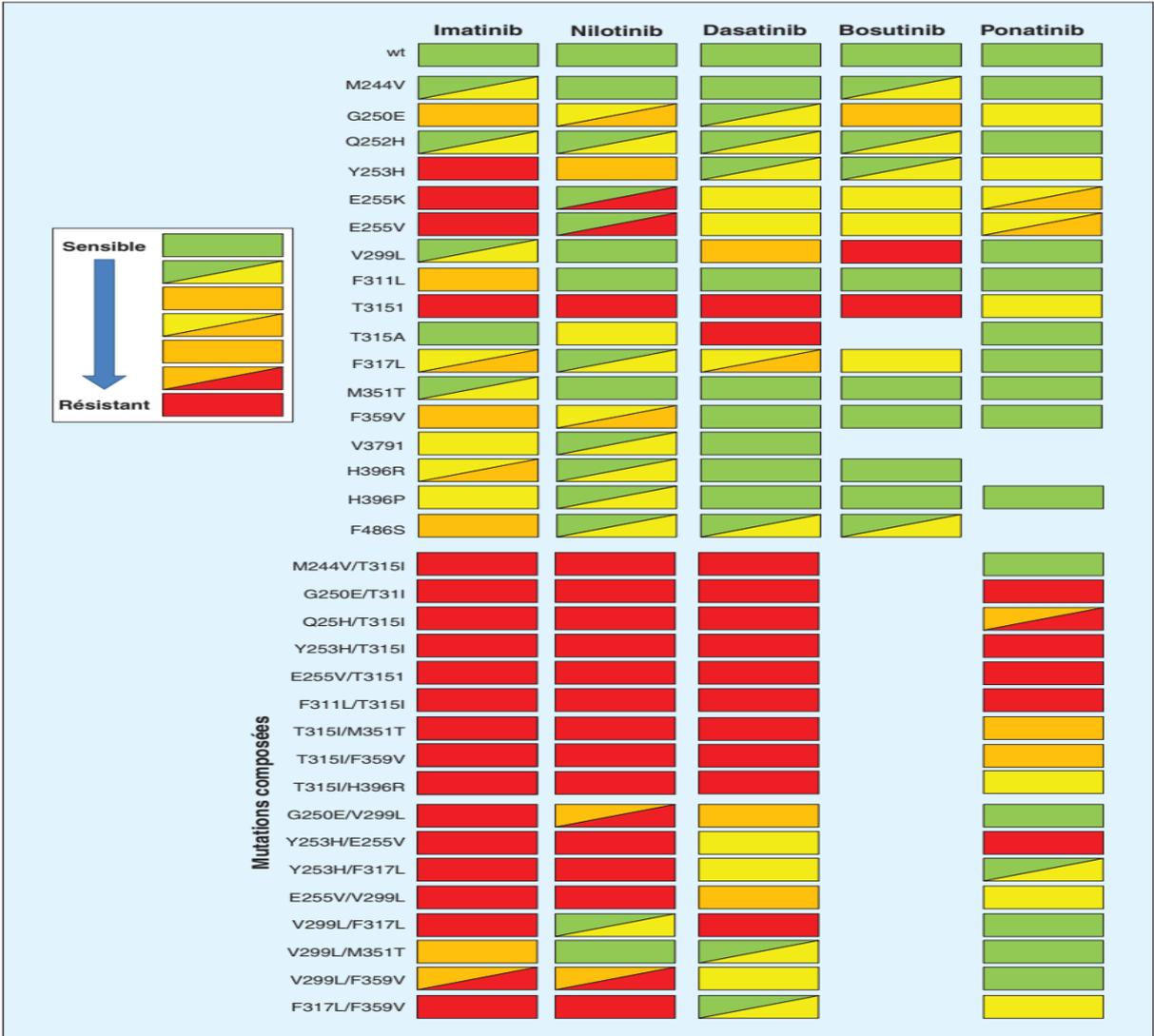


Figure 27: Activité des inhibiteurs de tyrosine kinase sur les mutants BCR-ABL les plus fréquemment détectés dans le cadre de résistance. [137]

b. Gestion des résistances :

La découverte des mécanismes de résistance à l'imatinib a permis de développer de nouvelles thérapies afin de surmonter cette résistance et éradiquer la maladie résiduelle. Les mutations de BCRABL représentent le mécanisme le plus important pour la résistance acquise.

Dans la lutte contre la résistance, d'autres inhibiteurs de l'activité TK de c-ABL ont été identifiés. Parmi eux, le dasatinib et le nilotinib qui sont actifs in vitro sur la plupart des mutations, à l'exception de la mutation 315 [98].

En cas de résistance à un traitement de première ligne, le changement d'ITK est impératif car le risque de progression est inévitable. Les ITK disposant d'une AMM dans la LMC-PC résistant à au moins un autre ITK compétitif de l'ATP sont le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et le ponatinib. Ce dernier est un inhibiteur de BCR-ABL conçu pour s'ancrer sur la kinase en présence de la mutation de BCR-ABL T315I. Il bloque l'autophosphorylation de BCR-ABL native ou mutée par inhibition compétitive de la fixation de l'ATP sur la protéine en conformation inactive [139]. Il bloque également l'activité d'autres kinases telles les SRC, FLT3, VEGF-R, FGF-R, c-KIT et PDGF-R.

Le choix de l'ITK en deuxième ligne se fonde en premier lieu sur le résultat de l'analyse mutationnelle de BCR-ABL. En présence d'une mutation de BCR-ABL, le degré de sensibilité aux ITK des différents mutants in vitro représente un guide utile, quoique imparfait (Figure 27). En cas de résistance à un ITK de deuxième génération en deuxième ligne, les données d'efficacité disponibles, certes indirectes, sont en faveur du ponatinib en troisième ligne plutôt qu'un autre ITK de deuxième génération [140]. L'allogreffe de CSH doit être envisagée chez les patients multirésistants et ceux ayant évolué vers la phase accélérée ou blastique.

Dans notre série, la recherche du statut mutationnel a été réalisée chez une patiente présentant un échec de 1ere ligne à l'imatinib et de 2eme ligne au nilotinib. Une mutation F359 a été mise en évidence.

○ **Traitement de 2eme ligne :**

Plusieurs raisons pourraient pousser le clinicien au changement thérapeutique d'un ITK de première ligne.

En cas d'échec ou de résistance au traitement, un médullogramme doit être réalisé pour permettre une détermination correcte de la phase de la maladie et une documentation de toute évolution clonale. Tous les patients devraient avoir une recherche des mutations du domaine kinase BCR-ABL1, car cela aidera à guider le choix de l'ITK de 2eme ligne [108].

En cas d'intolérance ou de complications liées au traitement, la décision du changement thérapeutique reste en partie subjective, en fonction du patient, du médecin, du système de santé, ainsi que du niveau de la réponse.

En cas d'alerte, le changement thérapeutique est facultatif, il dépend de la volonté d'un arrêt thérapeutique ultérieur, ainsi que de facteurs comme l'âge, le mode de vie, les comorbidités et la tolérance.

Le but du traitement par ITK et spécialement par l'Imatinib devrait être d'atteindre une RCyC ou RM2 (PCR <1% IS) dans les 12 mois avec un maintien de cette rémission. Pour les ITK de 2eme génération, la RCyC devrait être obtenue plus tôt (dans les 6 mois) pour un résultat optimal [141]. Par ailleurs un changement de traitement devrait être envisagé pour les patients qui ne sont pas en rémission hématologique à 3 mois.

La question du changement de traitement à 3 mois, tenant compte du taux de BCR-ABL1 reste débattue. Certaines équipes proposent d'effectuer une surveillance moléculaire sériée entre 3 et 6 mois pour déterminer précisément la réponse des patients sous traitement par imatinib ayant un taux de transcrit BCR-ABL1 à 3 mois supérieur à 10 %. Si les patients continuent avoir plus de 10 % de transcrits BCR-ABL1 à 6 mois, les chances d'obtenir une RCyC sont faibles et un changement de traitement peut être indiqué [44].

Par ailleurs, en l'absence de mutations BCR-ABL1 DTK, les recommandations par rapport aux choix de l'ITK de 2eme génération de seconde ligne ne sont pas claires: tous les ITK de deuxième intention sont efficaces, mais il n'y a pas d'études ayant comparé ces ITK entre eux. Dans ce contexte, les critères du choix de l'ITK sont presque entièrement liés au profil du patient : ils dépendent de l'âge, des comorbidités, de l'éventuelle toxicité du premier ITK, etc. le traitement par ITK doit être poursuivi quotidiennement durant toutes les phases de la maladie. Même chez les patients en PC chez qui une RcyC n'est pas obtenue. En effet les ITK semblent toujours augmenter la survie dans cette situation bien qu'il n'y ait pas d'études systématiques expliquant ce constat.

Tous les ITK de première intention sont approuvés en deuxième intention aux doses rapportées précédemment.

Actuellement il est admis que la définition de la réponse à la deuxième ligne doit être la même que le traitement de première intention (Tableau 16, 1ère section, ELN 2020) [108].

Le tableau 17 résume les recommandations thérapeutiques de 2eme ligne chez les patients en phase chronique[119].

Tableau 16: Recommandations thérapeutiques de 2eme ligne en phase chronique [119]

Deuxième ligne, intolérance à l'ITK de 1^{re} ligne	Un des autres ITK recommandés en première ligne (imatinib, nilotinib, dasatinib)
Deuxième ligne, échec de l'imatinib en première ligne	Dasatinib ou nilotinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie
Deuxième ligne, échec du nilotinib en première ligne	Dasatinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe
Deuxième ligne, échec du dasatinib en première ligne	Nilotinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe
Troisième ligne, échec et/ou intolérance à 2 ITK	L'un des ITK restants ; allogreffe recommandée chez tous les patients éligibles
Toutes les lignes, mutations T315I	Ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe

Le Nilotinib était le seul traitement préconisé en 2eme ligne dans notre série. 8 Patients en ont bénéficié pour échec ou intolérance à l'Imatinib. 3 patients ont atteint une RMM ,2 patients ont présenté des effets indésirables grades 3 et 4. Deux patients étaient en échec de 2eme ligne, dont 1 présentait une mutation de résistance F359 traité par DASATINIB.

8. Arrêt du traitement :

L'arrêt de traitement s'intègre aujourd'hui parmi les objectifs principaux de prise en charge d'un patient atteint de LMC, et les choix thérapeutiques doivent intégrer cette donnée.

C'est une approche qui certainement améliorerait la qualité de vie et les aspects éthiques du traitement tout en réduisant son impact économique.

De nombreuses études montrent que les ITK n'éliminent pas les cellules souches leucémiques quiescentes. En effet, la majorité des patients répondeurs traités par ITK conservent des transcrits BCR-ABL détectables et les cellules CD34+ BCR-ABL+ résiduelles sont leucémogènes chez la souris [142]. In vitro, les cellules hématopoïétiques primitives CD34+CD38- sont insensibles à la mort cellulaire induite par les ITK en dépit de l'inhibition de l'activité kinase de BCR-ABL [142, 143]. Cette insensibilité semble mettre en jeu des voies de survie indépendantes de BCR-ABL. Des efforts de recherche sont déployés dans le but d'en comprendre les mécanismes et de développer des stratégies de ciblage thérapeutique [144].

Cela dit, le maintien d'un traitement à vie chez tous les patients n'est pas obligatoire. Mais de nombreuses questions sont encore ouvertes et débattues sur la profondeur de la rémission moléculaire, la durée du traitement, les facteurs prédictifs et la sécurité.

De nombreux essais cliniques nationaux ou internationaux, à promotion pharmaceutique ou académique, sont menées depuis plus de dix ans (tableau 18). Elles ont démontré qu'environ 50 % des patients en réponse moléculaire profonde et durable sous ITK pouvaient garder une réponse moléculaire au moins majeure sans traitement, cet état étant nommé « rémission sans traitement » (treatment-free remission ou TFR) [145].

Les rechutes moléculaires surviennent dans plus de 85 % des cas pendant la première année qui suit l'arrêt, ce qui nécessite une surveillance moléculaire initiale rapprochée. Ces rechutes sont sensibles à la reprise du traitement [11].

Des études sont en cours, à la recherche de biomarqueurs pouvant prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt de traitement [11].

Des facteurs pronostiques cliniques de la probabilité de TFR sont d'ores et déjà connus, comme un score de Sokal élevé ou un antécédent de résistance, qui sont des facteurs défavorables, et la longue durée de réponse moléculaire profonde, qui est un facteur favorable [11].

En pratique, il serait judicieux de tenir compte des recommandations émises par le NCCN américain (National Comprehensive Cancer Network) [148], l'ELN [108] ou le France Intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques (Fi-LMC) (Tableau 19) [146].

Dans notre série aucun arrêt thérapeutique n'a été entrepris chez nos malades. L'arrêt thérapeutique nécessite une surveillance adéquate, certifiée et rigoureuse, chose qui est difficilement réalisable dans notre contexte.

Études	Traitement avant arrêt	Réponse requise pour l'arrêt	Définition de rechute	TFR % (temps médian de suivi)
STIM1	IFN puis imatinib pendant ≥ 3 ans	RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans	Perte de RMM ou augmentation de ≥ 1 log dans BCR-ABL	39 % (55 mois)
STIM2	Imatinib pendant ≥ 3 ans	RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans	Perte de RMM ou augmentation de ≥ 1 log dans BCR-ABL	Résultats primaires :46 % (2 ans)
ALLG CML8 TWISTER Study	Imatinib pendant ≥ 3 ans	RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans	Perte de RMM ou perte confirmée de RM ^{4.5}	45 % (42 mois)
ISAV	Imatinib	Indétectable	Perte de RMM	51.9 % (36 mois)
EURO-SK	Imatinib nilotinib dasatinib	RM ⁴ pendant ≥ 1 an	Perte de RMM	Résultats primaires :61 % (6 mois) Essai en cours
STOP 2G-TKI pilot	Nilotinib or dasatinib	RMC pendant au moins 29 mois	Perte de RMM	Résultats primaires :61,1 % Essai en cours
DADI	Dasatinib	Réponse moléculaire profonde	Perte de la réponse moléculaire profonde	49 % (6mois)
ENEST Freedom	Nilotinib première ligne	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an	Perte de RMM	48,2% (5ans)
ENESTop	Nilotinib première ligne (≥ 3 ans total; ≥ 2 ans nilotinib)	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an	Perte confirmée de RM ⁴ ou de RMM	46% (196 semaines)
ENESTpath	Imatinib (≥ 2 ans) et nilotinib	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an vs RM ^{4.5} pendant ≥ 2 ans randomisée	Perte confirmée de RM ⁴ ou de RMM	En cours
DASFREE Dasatinib Functional Cure CA180-406 Study	>2ans dasatinib	RM ^{4.5} pendant ≥ 1 an	Perte de RMM	46% (24 mois)

Tableau 17: Études cliniques sur l'interruption des ITK chez les patients en phase chronique [147]

Paramètres	ELN	Intergroupe Fi-LMC	NCCN
Âge	----	≥ 18 ans au moment de l'arrêt de traitement	≥ 18 ans
Phase de la LMC	PC uniquement	PC uniquement	Phase chronique, pas d'antécédent d'accélération ou d'accutisation
Cytogénétique au diagnostic	Indifférent	Indifférent	Indifférent
Score pronostique au diagnostic	Indifférent	Indifférent	Indifférent
Type de transcrit BCR-ABL	b2a2 (e13a2), b3a2 (e14a2) typique	b2a2 (e13a2), b3a2 (e14a2) ou b2a2+b3a2	-----
Durée de traitement par ITK	≥ 5 ans	≥ 5 ans	≥ 3 ans
type de réponse moléculaire profonde	RM4 ou mieux	RM4.5 au moins	RM4 BCR-ABL ≤ 0,01% objectivée sur au moins 4 tests de 3 mois d'intervalle
Durée de réponse moléculaire profonde	>2 ans	≥ 2 ans	≥ 2 ans
Historique thérapeutique	Pas d'antécédent d'échec thérapeutique Traitement de première ligne ou de 2ème ligne si l'intolérance était le seul motif du changement d'ITK	Exclusion en cas d'antécédent de progression sous traitement, de réponse suboptimale ou de résistance Exclusion en cas d'allogreffe	ITK approuvés seulement
Autres	Critères obligatoires : -patient motivé, avec communication accessible -accès à une RQ-PCR de qualité avec communication rapide des résultats -accord du patient pour un monitoring plus fréquent après l'arrêt du traitement à savoir mensuellement les 6 premiers mois puis tous les 2 mois jusqu'à 12 mois puis tous les 3 mois		-Avoir accès à la réalisation d'une RQPCR ayant une sensibilité de détection d'une RM4,5, avec résultat fourni dans un délai de 2 semaines -monitoring moléculaire mensuel pour les 6 premiers mois suivant l'arrêt, bi-mensuel entre 7 et 12 mois, trimestriellement après pour les patients qui restent en RMM -Repris du traitement par ITK dans les 4 semaines suivant la perte de la RMM, avec monitoring moléculaire mensuel jusqu'à rétablissement de la RMM, puis tous les 3 mois. Faire la recherche des mutation BCRA BL DTK, le monitoring moléculaire mensuel doit être réalisé pour 6 mois additionnels.

Tableau 18: comparaison des critères d'éligibilité à un premier arrêt du traitement selon l'ELN, Le groupe Fi-LMC, et la NCCN

9. L'observance thérapeutique :

L'observance est un point fondamental de la prise en charge de la LMC. La plupart des études de mesures d'observance concernent les patients sous imatinib. L'observance des traitements par ITK est constamment faible et sous-évaluée par les patients et leurs médecins. En effet, les premières grandes séries rétrospectives évalués par MPR rapportent des chiffres de mal-observance de 30 % environ, et un maximum de 15 % des patients parfaitement observants [159]. Les études plus récentes basées sur les questionnaires MMAS 5 ou 8 items montrent des valeurs de 23 à 53 % de parfaite observance [149,150]. Les études prospectives retrouvent environ 30 % de mal-observance, comme l'étude indienne de Ganesan [151]. L'étude Kekale [149] trouve que la « sensation d'observance » est en revanche de plus de 90 %, chez les patients comme chez leur médecin. Par ailleurs peu de données sont encore disponibles concernant l'observance aux ITK de deuxième génération .

Il est clair selon les données actuelles que l'observance aux ITK influence la réponse thérapeutique [159]. L'étude indienne du Adyar Cancer Institute a montré un impact net de l'observance sur l'EFS : EFS à 5 ans 60 % vs 76 % [151]. L'observance y est le seul paramètre associé à l'EFS en analyse multivariée. Selon l'étude ADAGIO l'observance des patients RCyP est inférieure à celle des patients en RCyC (75 vs 90 %) [153]. Dans les publications du Hammersmith, une bonne observance est associée à l'obtention d'une RMM (28vs94 %) et d'une RMC (0vs43 %) après 6 ans de traitement. Il n'y a pas eu de RMC pour une observance inférieure à 90 %. Après deux ans, l'observance et l'obtention d'une RMM étaient les seuls facteurs prédictifs de la perte de la RCy. Aucune relation n'a à ce jour été établie entre la survenue de mutations et l'observance [159].

Autre fait indéniable : l'impact financier du degré d'observance. En effet la mal-observance augmenterait les coûts de prise en charge globale de santé et les coûts médicaux de prise en charge, y compris les hospitalisations, les visites médicales, les tests de laboratoires, et les traitements annexes, potentiellement liés à une inefficacité du traitement [154]. Par contre l'obtention d'une RMM liée à la qualité de l'observance, permettrait d'envisager un arrêt thérapeutique. Lequel aurait un impact financier considérablement positif [155].

Plusieurs études, avaient comme but d'évaluer les facteurs influençant l'observance [152, 153, 156,157]. Les plus pertinents sont :

- l'âge (extrêmes), le sexe (masculin), la durée de la maladie, les effets secondaires et la posologie de l'Imatinib le type d'ITK,
- l'absence de soutien social et la participation au paiement (influence négative), les co-médications (influence variable), la connaissance de la LMC et de son traitement, la durée de la consultation d'annonce,
- le nombre de patients suivis pour LMC par le médecin, le suivi en hôpital universitaire ou équivalent, un haut niveau d'étude (influence positive).

Parmi les facteurs intentionnels ou non de mal-observance sont notés par les patients eux-mêmes :

- l'oubli ou la double prise, l'absence d'ITK en pharmacie, les effets secondaires, l'incompatibilité avec une vie sociale ou un calendrier.

Les raisons invoquées d'une bonne observance sont :

- l'absence d'effets secondaires et la compréhension de la maladie et de ses traitements.

Dans notre série l'observance thérapeutique représentait un véritable obstacle dans la prise en charge de nos patients. Les interruptions thérapeutiques étaient fréquemment occasionnées par la non disponibilité du traitement, son coût, ses effets secondaires, les intervalles parfois longs de consultation et de suivi biologique, le niveau socio-éducatif. Tout cela a résulté à un taux d'observance optimal chez seulement 68% des patients. La non-observance chez le reste des patients était à l'origine de perte de réponses moléculaires voire de passage en accélération de la maladie [159].

Des stratégies d'amélioration sont à mettre en place pour pallier à la fréquence élevée de non-observance dans la prise en charge de la LMC.

La prise en charge médicale doit être spécialisée, personnalisée, régulière et adaptée en temps et en moyens. Elle nécessite une relation de confiance médecin/patient et une information permanente, une évaluation des risques de non-observance et un suivi de l'observance sans intrusion de jugements de la part du soignant [159].

Les effets secondaires des traitements doivent être discutés lors de chaque consultation, pris en compte, et toutes les aides thérapeutiques et sociales doivent pouvoir être proposées au patient [159].

L'implication active et volontaire du patient est un atout majeur, qui peut être encouragé par les associations de patients. De même une pluridisciplinarité structurée de prise en charge par le réseau de soignants (médecins traitants,

pharmaciens et paramédicaux de ville, équipe hospitalière) ou via des programmes d'éducation thérapeutique, doit permettre de répondre progressivement mais urgemment à la problématique de l'observance dans la LMC [159].

10. Particularités de la prise en charge de la femme enceinte :

La prise en charge de la LMC survenant au cours de la grossesse doit être individualisée. Le traitement par ITK doit être interrompu au premier trimestre, dès que la grossesse est confirmée. Une échographie fœtale doit être réalisée immédiatement. La poursuite ou non du traitement et le maintien ou non de la grossesse doivent être discutés de manière exhaustive.

L'exposition à l'imatinib et au dasatinib pendant la grossesse a été associée à un risque accru d'avortements spontanés et de malformations congénitales graves.

La tératogénicité des ITK est due à un effet off target, très probablement par inhibition du PDGFR, au cours de l'organogenèse. La survenue d'un état d'anasarque avec le dasatinib commencé au 2ème trimestre [160] suggère que tous les ITK sont contre-indiqués tout au long de la grossesse. Bien que l'imatinib ait été utilisé en toute sécurité aux 2ème et 3ème trimestres, les data sont insuffisants par rapport à son utilisation en routine [161, 162].

L'interruption de grossesse peut être considérée pour une maladie en stade avancé. Si le taux de globules blancs est bas, le traitement de la LMC peut ne pas être nécessaire avant l'accouchement. L'acide acétylsalicylique et/ou l'héparine de bas poids moléculaire sont indiqués pour la thrombocytose. La leucaphérèse et/ou l'INF α sont sans danger tout au long de la gestation [163]. Une Collaboration étroite avec les collègues obstétriciens est nécessaire et des examens échographiques fœtaux réguliers sont recommandés.

Par ailleurs la faible sécrétion d'ITK dans le lait maternel contre-indique leur utilisation pendant l'allaitement [164].

Les patientes éligibles pour un arrêt thérapeutique peuvent également interrompre leur ITK en toute sécurité afin de concevoir. La gestion dépendra ensuite du maintien ou non de la RMM.

Les patientes qui perdent leur RMM et qui sont enceintes sont susceptibles d'atteindre le terme sans nécessité clinique de reprise du traitement.

Les patientes qui perdent la RMM et qui n'ont pas encore conçu devraient reprendre le traitement, probablement avec un ITK de 2eme ligne, et pourraient essayer d'arrêter à nouveau lorsque la réponse moléculaire profonde a été rétablie et maintenue pendant la durée appropriée [108].

Le cas des patientes n'ayant pas atteint une RMM soutenue et désirant une grossesse souvent en raison d'un âge avancé ou de pressions sociétales, reste difficile. La substitution de l'ITK par l'INF α est une conduite envisageable [108].

Une patiente de notre série avait une grossesse évolutive au 3eme trimestre lors du diagnostic initial de sa maladie. Elle a reçu de l'INF α , ce qui a permis de mener à terme la grossesse avec une rémission hématologique. L'accouchement et le post partum s'étaient déroulés sans incidents. Un traitement par Imatinib a ensuite été entrepris.

Pour les hommes sous Imatinib, Bosutinib, Dasatinib ou Nilotinib, il n'y a pas de risque accru d'anomalies congénitales [165]. Les données sont rares voire absentes respectivement pour le ponatinib et l'asciminib. Des changements dans la qualité du sperme et la morphologie des spermatozoïdes peuvent être présents

au diagnostic et sont inchangés après le traitement par imatinib [166]. Par conséquent, les hommes ayant un désir de paternité n'ont pas besoin d'interrompre le traitement par l'imatinib ou l'ITK 2^e génération.

11. Evolution :

Sept patients (6,1%) de notre série sont décédés, il s'agissait pour tous ces cas d'accoutisation ou de complications hématologiques et septiques graves. Ce taux reste bas par rapport à d'autres séries (tableau 21). A noter que 26 (29%) patients sont perdus de vue ce qui laisse à présager que le taux de décès peut être plus élevé.

Séries	Nombre des patients au début de l'étude	Nombre de décès	Taux de décès (%)
Ongoren et al. (167)	21	4	19,04%
Quintas-Cardama et al. (168)	23	7	30%
Garg et al. (169)	34	4	8,33%
JamalEddine et al. (26)	10	0	0%
Notre série	114	6	5,25%

Tableau 19: Taux de décès dans les différentes séries comparées à notre série

12. Perspectives :

a. La renaissance de l'interféron α :

À l'ère pré-ITK, l'INF α était le traitement de choix. Avec l'avènement des formes pégyliées (PEG) qui ont réduit la fréquence d'administration et ont amélioré l'efficacité et tolérance, l'INF α peut réapparaître comme option thérapeutique dans la LMC en PC [170]

La résistance et l'intolérance à l'imatinib et aux autres ITK demeurent un problème et dans la plupart des cas ces traitements ne sont pas curatifs.

L'interféron possède une large gamme d'effets biologiques y compris l'induction de l'apoptose, l'activation des cellules immunitaires, l'inhibition de l'angiogenèse et l'arrêt du cycle cellulaire. Ces actions sont supposées compléter le mécanisme d'action des ITK, justifiant un traitement combiné dans la LMC. Les études cliniques publiées à ce jour soutiennent cette hypothèse.

La Combinaison du PEG-INF α aux ITK de 2eme génération suggèrent certains avantages dans de petites études à un seul bras [171, 172]

Le PEG-INF α en combinaison à l'imatinib a donné des réponses plus profondes et plus rapides dans deux essais randomisés, bien qu'aucun avantage de survie à long terme n'ait été démontré [173, 174]. Des essais randomisés du PEG-INF α en association avec le nilotinib sont en cours. L'espoir de ces études est que le PEG-INF α puisse augmenter la proportion de patients éligibles au TFR grâce à ses effets immunomodulateurs.

b. Le rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Le nombre de patients subissant une allogreffe de CSH pour la LMC en PC a considérablement baissé depuis l'avènement des ITK, mais il est prévu qu'il commence à augmenter de nouveau étant donné que la prévalence de la LMC augmente et qu'environ 2 % des patients deviennent résistants à de nombreux ITK chaque année et nécessitent une allogreffe de CSH. Celle-ci a un rôle plus important lorsque les patients évoluent en PA ou en PB [178,179].

L'allogreffe de CSH reste une option thérapeutique importante pour les patients atteints de LMC en PC après l'échec d'au moins deux ITK ou qui sont potentiellement porteurs de la mutation T315I (après un essai thérapeutique par le ponatinib)[178,179]. L'exposition antérieure aux ITK n'aurait pas d'impact négatif sur le résultat de la transplantation, les patients ayant une bonne réponse sont les meilleurs candidats de transplantation. [180]

c. Les nouvelles thérapies :

➤ **L'asciminib** : est un inhibiteur allostérique qui se lie à un site myristoylé de la Protéine BCR-ABL1, verrouillant BCR-ABL1 dans une conformation inactive par un mécanisme distinct de ceux de tous les autres inhibiteurs kinases ABL [175]. L'asciminib cible à la fois le BCR-ABL1 natif et muté, y compris la mutation T315I.

Dans une étude d'escalade de dose de phase 1, ont été inclus 141 patients atteints de LMC en PC et 9 patients atteints de LMC en PA en échec à au moins deux ITK. [175]

L'asciminib a été administré une fois ou deux fois par jour (à des doses variant de 10 à 200 mg). La durée médiane de suivi était de 14 mois. Parmi les patients atteints de LMC en PC, 34 (92 %) avec une rechute hématologique ont eu une RHC ; 31 (54 %) sans RCyC au départ avaient un RCyC. Une RMM a été atteinte ou maintenue à 12 mois dans 48 % des cas de patients évaluable, dont 8 sur 14 (57 %) considérés comme résistants ou ayant présenté des effets secondaires graves au Ponatinib. Une RMM a été atteinte ou maintenue pendant 12 mois chez cinq patients (28 %) avec une mutation T315I à l'inclusion. Les effets toxiques dose-limitants comprenaient des élévations asymptomatiques du taux de lipase et pancréatites. L'asciminib est en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase III chez des patients sans mutation T315I qui ont échoué à deux ITK et qui sont randomisés soit pour le bosutinib soit pour l'asciminib.

➤ **HQP1351** : est un nouvel ITK de troisième génération actif par voie orale avec une faible affinité contre d'autres kinases. Il a achevé un essai de phase I chez 101 patients (87 en PC, 14 en PA) qui ont échoué aux ITK antérieurs et/ou ont acquis une mutation T315I (63 %) [176]. Le médicament a

été administré tous les deux jours pendant des cycles de 28 jours avec cohortes d'expansion de dose à 30 mg, 40 mg et 50 mg . Après un suivi médian de 12 mois, les taux globaux de RHC, RCyM, RCyC et RMM pour les patients atteints de LMC en PC étaient de 95 %, 69 %, 61 % et 37 %, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient une thrombopénie de grade 3/4, une hyperpigmentation de la peau de grade 1 et une hypertriglycéridémie. Un essai multicentrique de confirmation de ces résultats est en cours.

- **K0706** : il s'agit d'un ITK de troisième génération avec une activité off target limitée.

Les résultats d'un essai de phase I en cours d'évaluation ont été récemment publiés [177].

La dose recommandée de phase II était de 174 mg par jour. Deux toxicités limitant la dose ont été rencontrées à 240 mg/jour, dont une dyspnée de grade 3 + une douleur thoracique non cardiaque de grade 2 et un essoufflement de grade 2 dû à la rétention hydrique. Le taux de RCyM à 6 mois était de 64 %.



Conclusion



La leucémie myéloïde chronique constitue un modèle en oncohématologie. Grâce à la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques et à l'élaboration de thérapies ciblées majeures, elle est passée d'une leucémie presque toujours fatale avant l'avènement des ITK, à une hémopathie maligne de longue durée et de pronostic favorable, sous réserve d'une réponse thérapeutique optimale et durable sous traitement ou après arrêt de traitement.

L'élargissement de la famille des ITK permet une prise en charge thérapeutique relativement personnalisée, le ponatinib reste une option thérapeutique salvatrice pour les patients porteurs de la redoutable mutation T315I.

Ces traitements ambulatoires ont permis de meilleures réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires, avec une meilleure qualité de vie des patients.

Cependant, l'éradication de la maladie encore impossible et l'apparition de mutants résistants ont poussé les chercheurs à élaborer de nouvelles pistes thérapeutiques, dépendants ou indépendantes du ciblage de l'oncogène BCR-ABL. Certains challenges et besoins non couverts persistent, tels de meilleurs systèmes pronostiques, une meilleure sécurité d'emploi des ITK, la phase blastique.

La désescalade voire l'arrêt thérapeutique sont les principaux objectifs thérapeutiques actuels. Plusieurs études dans ce sens sont en cours chez les répondeurs optimaux aux ITK dans le but d'améliorer la tolérance des traitements.

Notre étude s'inscrit dans le cadre de cette avancée majeure dans le traitement de la LMC, et du changement radical et positif opéré par l'imatinib dans la survie et la qualité de vie des patients.

Cependant elle présente quelques limites :

- Son caractère rétrospectif
- le nombre des patients perdus de vue
- La difficulté d'accès au traitement et aux examens biologiques, ce qui retentit sur la qualité de l'observance thérapeutique et sur la régularité du monitoring biologique et rends difficile un éventuel arrêt thérapeutique.



Résumés



RESUME

Intitulé : Leucémie myéloïde chronique : Expérience du service de médecine interne-Hématologie clinique à propos de 114 cas

Auteur : Sofia HABIB ALLAH

Mots clés : LMC, ITK, Chromosome Philadelphie, BCR-ABL

La leucémie myéloïde chronique est une néoplasie myéloproliférative caractérisée par une translocation t (9;22) qui entraîne la formation du chromosome Philadelphie et du gène de fusion BCR-ABL, avec production d'une protéine ayant une activité tyrosine kinase dérégulée. L'objectif de ce travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients pris en charge pour une LMC dans notre service.

Matériels et Méthodes : c'est une étude monocentrique, rétrospective, de type descriptif et analytique, portant sur des patients pris en charge pour une LMC dans le service de médecine interne et hématologie clinique du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une période de 12 ans, étalée depuis janvier 2007 à décembre 2019.

Résultats : Nous avons colligé 114 patients, le sexe ratio H/F était de 0,72. L'âge moyen des patients était de 46,52 ans. Cliniquement 78,9 % des patients avaient une splénomégalie. Une myélémie était retrouvée chez 89% des patients. Au diagnostic, 82,6 % des patients étaient en phase chronique. Le chromosome Philadelphie était mis en évidence dans 95% cas. La recherche du transcrit Bcr-Abl était réalisée chez 52 % des patients. Le score de SOKAL était élevé chez 32,5% des cas. Sur le plan thérapeutique, 70 % des patients étaient mis sous Imatinib. 52,6% des patients présentaient des effets secondaires aux ITK dont 80% étaient hématologiques. La réponse cytogénétique était obtenue chez 63% des patients. La réponse moléculaire était majeure chez 75,4% des patients. Huit patients ont été switchés vers un ITK 2e génération type Nilotinib. Six décès étaient notés. Le recul moyen était de 5,9 ans.

Conclusion : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont révolutionné la prise en charge de la LMC. La désescalade voire l'arrêt thérapeutique sont les principaux objectifs thérapeutiques actuels.

ABSTRACT

Title: Chronic myeloid leukemia: Experience of the internal medicine-clinical hematology department about 114 cases

Author: Sofia HABIB ALLAH

Keywords: CML, TKI, Philadelphia chromosome, BCR-ABL

Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative neoplasm characterized by a translocation t (9; 22) that results in the formation of the Philadelphia chromosome and the BCR-ABL fusion gene, with production of a protein with deregulated tyrosine kinase activity. The aim of this study is to establish the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary profile of patients treated for CML in our department.

Materials and Methods: this is a monocentric, retrospective, descriptive and analytical study, involving patients treated for CML in the internal medicine and clinical hematology department of the Ibn Sina University Hospital in Rabat, over a period of 12 years, spread from January 2007 to December 2019.

Results: We collected 114 patients, the sex ratio M / F was 0.72. The mean age of the patients was 46.52 years. Clinically 78.9% of patients had splenomegaly. Myelemia was found in 89% of patients. At diagnosis, 82.6% of patients were in the chronic phase. The Philadelphia chromosome was demonstrated in 95% of cases. The search for the Bcr-Abl transcript was performed in 52% of patients. The SOKAL score was high in 32.5% of cases. From a therapeutic standpoint, 70% of patients were put on Imatinib. 52.6% of patients presented side effects to TKIs of which 80% were haematological. The cytogenetic response was obtained in 63% of patients. The molecular response was major in 75.4% of patients. Eight patients were switched to a 2nd generation TKI type Nilotinib. Six deaths were noted. The mean follow-up was 5.9 years.

Conclusion: Tyrosine kinase inhibitors have revolutionized the management of CML. De-escalation or even cessation of therapy are the main current therapeutic aims.

ملخص

العنوان: ابيضاض الدم النخاعي المزمن: تجربة قسم الطب الباطني - أمراض الدم السريرية فيما يتعلق بـ 114 حالة

المؤلف: صوفيا حبيب الله

الكلمات المفتاحية: ابيضاض الدم النخاعي المزمن ، مثبطات التيروسين كيناز ، كروموسوم فيلادلفيا ، جين (BCR-ABL)

ابيضاض الدم النقوي المزمن هو ورم تكاثر نقوي يتميز بإزاحة ت (9 ؛ 22) التي تؤدي إلى تكوين كروموسوم فيلادلفيا وجين اندماج BCR-ABL ، مع إنتاج بروتين ذو نشاط التيروسين كيناز غير المنظم. الهدف من هذا العمل هو تقييم الملف الوبائي والسريري والبيولوجي والعلاجي والتطوري للمرضى الذين عولجوا من ابيضاض الدم النقوي المزمن في قسمنا.

المواد والطرق: هذه دراسة مركز واحد ، بأثر رجعي ، وصفية وتحليلية ، تشمل المرضى الذين عولجوا من ابيضاض الدم النقوي المزمن في قسم الطب الباطني وأمراض الدم السريرية في مستشفى ابن سينا الجامعي بالرباط ، على مدى 12 عامًا ، تمتد من يناير 2007 إلى ديسمبر 2019.

النتائج: جمعنا 114 مريضاً ، كانت نسبة الذكور و الإناث 0.72. كان متوسط عمر المرضى 46.52 سنة. سريريا كان 78.9 ٪ من المرضى يعانون من تضخم الطحال. تم العثور على نقاء الدم عند 89 ٪ من المرضى. عند التشخيص ، كان 82.6 ٪ من المرضى في المرحلة المزمنة. ظهر كروموسوم فيلادلفيا في 95 ٪ من الحالات. تم إجراء البحث عن نسخة جين BCR-ABL عند 52 ٪ من المرضى. كانت نتيجة صوكال عالية في 32.5 ٪ من الحالات. من الناحية العلاجية ، تم وضع 70 ٪ من المرضى على عقار إيماتينيب. أظهر 52.6 ٪ من المرضى آثارًا جانبية منها 80 ٪ متعلقة بأمراض الدم. تم الحصول على الاستجابة الوراثية الخلوية في 63 ٪ من الحالات. كانت الاستجابة الجزيئية كبيرة عند 75.4 ٪ من المرضى. تم تحويل ثمانية مرضى إلى الجيل الثاني من مثبطات التيروسين كيناز نيلوتينيب. وسجلت ستة وفيات. كان متوسط المتابعة 5.9 سنوات.

الخلاصة: لقد أحدثت مثبطات التيروسين كيناز ثورة في إدارة ابيضاض الدم النقوي المزمن. يعد خفض التصعيد أو حتى التوقف عن العلاج من الأهداف العلاجية الرئيسية الحالية.



Annexes



Complications : OUI/NON
Thrombose oui/non Siege thrombose : lithiase oui/non siège :.....
Accident hémorragique oui/non : type
Sepsis sévère oui/non

PHASES LMC Encadrer la phase correspondante

LMC CHRONIQUE

LMC ACCELEREE

LMC ACUTISEE

TRAITEMENT lors de la prise en charge initiale (entourer le traitement reçu)

imatinib DOSE

DASATINIB

INTERFERON

HYDREA

AUTRE :.....

Effets secondaires et préciser le grade 1 à 4

Rash cutané –

DRESS

nausées –

diarrhées-

douleurs osseuses

et articulaires-cytolyse

Anemie

Thrombopenie

neutropénie

Toxicité non hématologique

Crampes musculaires

Autres :

Evolution

Réponse cytogénétique : oui / non délai rémission : MOIS

Réponse moléculaire : majeure-optimale-mineure-absente, délai rémission

Durée de rémission moléculaire : an ou mois

ACUTISATION (LAM - LAL)- accélération

Grossesse : oui non. Traitement au cours de grossesse :

Evolution de la grossesse : à terme-mort foetale-malformation- décès mère

Survie – décès- Complications

Rechute oui non transformation en LA ou accélération

Traitement de la rechute :

Observance bonne ou mauvaise



Références



- [1] Rudolf Virchow (1821–1902). *CA Cancer J. Clin.* 1975, 25, 91–92.
- [2] Bennett J.H. Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver, which Death Took Place from Suppuration of the Blood. *Edinb. Med.Surg. J.* 1845, 413–423.
- [3] Neumann, E. Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarks Anhang: Salkowski: Chemische Untersuchungen des leukämischen Markes. *Archiv der Heilkunde* 1871, 1–15.
- [4] Peter C. Nowell. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960, 132, 1497–1499.
- [5] Rowley J.D. Letter : A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973, 243, 290–293.
- [6] Fialkow PJ et al. Chronic myelocytic leukemia: Clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte / macrophage. *Am J Med* 1977; 63 (1):125–30.
- [7] Groffen J et al. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome22. *Cell*1984;36:93–9
- [8] Gladys Telliam. Leucémie myéloïde chronique : modélisation de l'hématopoïèse leucémique par les cellules souches pluripotentes induites. *Cancer. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. ffNNT : 2016SACLS273ff. fftel-01968012ff*
- [9] Heisterkamp N et al. Localisation of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983;306:239–42.
- [10] Shtivelman E et al. Fused transcripts of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985;315:550–4.

- [11] D. Rea J-M. Cayuela. Leucémie myéloïde chronique. EMC. Volume 31 > n°3 > août 2020. 13-011-B-10
- [12] Deininger MW et al. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high dose ionizing radiation. *Cancer Res* 1998;58:421–5.
- [13] Deininger MW et al. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3343–56.
- [14] Faderl S et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164–72.
- [15] Perrotti D et al. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010;120:2254–64.
- [16] Branford S et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 2018;132:948–61.
- [17] Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 7–25. (1978).
- [18] Geay J-F et al. (2005). p210BCR-ABL inhibits SDF-1 chemotactic response via alteration of CXCR4 signaling and down-regulation of CXCR4 expression. *Cancer Res.* 65, 2676–2683.
- [19] Foudi A. Reduced retention of radioprotective hematopoietic cells within the bone marrow micro-environment in CXCR4^{-/-} chimeric mice. *Blood* 107, 2243–2251. (2006).
- [20] Elidrissi Errahhali M, Andaloussi KS et al. Epidemiological, Clinical, Biological and Therapeutic Characteristics of Myeloproliferative Neoplasms in Eastern Morocco. *Journal of Hematology & Transfusion.* 2016;4(2):1046.

- [21] Leguay T, Mahon F.X. Leucémie myéloïde chronique. EMC-Hématologie. 2005;2(3):187-205
- [22] Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine. LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE: Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie. 2010;3:6-10.
- [23] Jabbour E., Kantarjian H.M et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. Blood. 2009;113(10):2154-60.
- [24] Segbena A.Y, et al. Leucémie myéloïde chronique et imatinib, expérience du CHU Campus de Lomé au Togo.Médecine et Santé Tropicales. 2012;22(3):307-11
- [25] Corm S et al. Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(15_suppl):7088.
- [26] A. JAMAL EDDINE et al. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, un modèle réussi de thérapie ciblée. Thèse N° 107. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Université CADI AYAD
- [27] Lichtman MA. Is there an entity of chemically induced BCR-ABLpositive chronic myelogenous leukemia? Oncologist. 2008;13(6): 645–54
- [28] Segel GB, Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. Blood Cells Mol Dis. 2004;32:246–61
- [29] Hemminki K, Jiang Y. Familial myeloid leukemias from the Swedish Family-Cancer Database. Leuk Res. 2002;26:611–3

- [30] Kasim K et al. Lifestyle factors and the risk of adult leukemia in Canada. *Cancer Causes Control*. 2005;16(5):489–500.
- [31] Strom SS et al. Obesity, weight gain, and risk of chronic myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1501–6
- [32] Lamm SH et al. Chronic myelogenous leukemia and benzene exposure: a systematic review and meta-analysis of the case-control literature. *Chem Biol Interact*. 2009;182(2–3): 93–7.
- [33] Mehlman MA. Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industries. Part XXX: causal relationship between chronic myelogenous leukemia and benzene-containing solvents. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1076:110–9.
- [34] Björk J et al. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup Environ Med*. 2001;58(11): 722–7
- [35] Brandt L. Environmental factors and leukaemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1985;2(1):7-10.
- [36] Schnatter AR, Rosamilia K, et al. Review of the literature on benzene exposure and leukemia subtypes. *Chem Biol Interact*. 2005; 153–154:9–21.
- [37] Smith MT. The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the cause of leukemia. *Environ Health Perspect*. 2007;104 Suppl 6:1219–25.
- [38] Whysner J, Reddy MV, Ross PM et al. Genotoxicity of benzene and its metabolites. *Mutat Res*. 2004;566:99–130.

- [39] Escobar PA et al. Leukaemia specific chromosome damage detected by comet with fluorescence in situ hybridization (comet-FISH). *Mutagenesis*. 2007;22:321–7.
- [40] Preston DL et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res*. 1994;137 Suppl 2:S68–97.
- [41] Finch SC. Radiation-induced leukemia: lessons from history. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:109–18.
- [42] Ichimaru M et al. Atomic bomb and leukemia. *J Radiat Res (Tokyo)*. 1991;32 Suppl 2:14–9.
- [43] Gluzman D et al. Patterns of hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996–2005). *Exp Oncol*. 2006;28(1):60–3.
- [44] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95:691–709.
- [45] Mukiihi J.M et al. Chronic myeloid leukaemia in central Africans. *East African medical journal*. 2003;80(9):470-5
- [46] Kohobo C. Leucémie myéloïde chronique: expérience du service d'hématologie Clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Thèse de médecine N°346, Rabat 2016
- [47] El Mouhidi G. Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique, thèse de médecine N°186, FES 2015
- [48] Treuil Pascal. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. *Actualités Pharmaceutiques*. 2008;47(473):25-30.
- [49] Faculté de Médecine de Angers, France <http://hematocell.univangers.fr/>

- [50] Gérard Sébahoun. Hématologie Clinique et biologique 2ème Edition. Groupe Liaison 2005. ISBN : 2-7184-1053-1. P 219-220.
- [51] Guilhot F. Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr-abl. Hématologie 1995 ; 1 : 133-144
- [52] Smith A.G et al. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. *BMJ open*.2014;4(1):e004266.
- [53] Chemegni B.C et al. Survie des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Traitement par Imatinib à Yaounde. *HEALTH SCIENCES AND DISEASES*. 2016;17(3).
- [54] Mupepe M.D et al. Profil épidémioclinique, aspects thérapeutiques et évolutifs de la Leucémie Myéloïde chronique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. *Annales Africaines de Médecine*. 2013;6(3).
- [55] Tardieu S et al. Management of chronic myeloid leukemia in France: a multicentered cross-sectional study on 538 patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(8):545-53.
- [56] Skorski T. Genomic instability: The cause and effect of BCR/ABL tyrosine kinase. *Curr.Hematol. Malign. Rep*. 2007, 2, 69–74
- [57] O'Dwyer et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood* 2004, 103, 451–455.
- [58] Cortes J et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003, 101, 3794–3800.

- [59] Lahaye T et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center. *Cancer* 2005,103, 1659–1669.
- [60] Johansson B et al. Cytogenetic and Molecular Genetic Evolution of Chronic Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2002, 107, 76–94.
- [61] Verma, D, Kantarjian H. et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2010,116, 2673–2681
- [62] Ilaria R.L. Pathobiology of Lymphoid and Myeloid Blast Crisis and Management Issues. *Hematology* 2005, 2005, 188–194.
- [63] Honda H et al. Acquired loss of p53 induces blastic transformation in p210bcr/abl-expressing hematopoietic cells: A transgenic study for blast crisis of human CML. *Blood* 2000, 95, 1144–1150.
- [64] Huntly BJ, Bench A, Green AR. Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003; 102: 1160–8.
- [65] Cayuela JM, Chomel JC, et al. Recommandations du France Intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques (Fi-LMC) pour l'examen des mutations du domaine kinase de BCR-ABL1 dans la leucémie myéloïde chronique. *Bull Cancer* 2019
- [66] Dine G, Rehn Y, et al. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2013;28(4):201-6.
- [67] K.Serraj et al. Hypervitaminémie B12 : physiopathologie et intérêt en pratique clinique. *Presse Med.* 2011; 40: 1120–1127

- [68] Gimsing P. Cobalamin metabolism in chronic myelogenous leukemia. *Dan Med Bull* 1998;459–79.
- [69] Buss DH et al. The incidence of thrombotic and haemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *Am J Haematol.* 1985;20:365-72.
- [70] Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukaemia. *Surv Ophthalmol.* 1983;27:211-32.
- [71] Sokal J.E et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. *Blood.* 1985;66(6):1352-7.
- [72] Hasford J et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011;118(3):686-92.
- [73] Hasford J et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1998;90(11):850-9.
- [74] Pfirmann M et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:48–56.
- [75] Guilhot F et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 223-9
- [76] Mahon FX et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 214-20.

- [77] Goldman JM. Chronic myeloid leukemia : a historical perspective. *Semin Hematol* 2010 ; 47 : 302-11
- [78] Kantarjian H et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy : a single-institution historical experience. *Blood* 2012 ; 119 : 1981-7.
- [79] Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):6041-51.
- [80] Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest.* 2000;105(1):3-7
- [81] Weisberg E et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell.* 2005;7(2):129-141
- [82] Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-2259.
- [83] Hughes T, et al. Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: Enestnd 10-year analysis. *Blood.* 2019;134: 2924
- [84] Radich J, Larson R, Kantarjian H, et al. Gene expression signature predicts deep molecular response (DMR) in chronic myeloid leukemia (CML): an exploratory biomarker analysis from ENESTnd. *Blood.* 2019;134:665
- [85] Pavey T et al. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. 2012.

- [86] Lombardo LJ et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem.* 2004;47(27):6658-6661.
- [87] Bardina C et al. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2007;2007(395):31-5.
- [88] Lindauer M., Hochhaus A. Dasatinib Recent Results *Cancer Res.* 2010;184:83-102.
- [89] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2260-2270.
- [90] O'Brien SG et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004
- [91] Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer.* 2008;112(10):2112-2118.
- [92] Cortes JE, et al. Bosutinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):231-237.
- [93] Stansfield L, Hughes T. E, Walsh-Chocolaad T. L. Bosutinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *Ann Pharmacother.* 2013;47(12):1703-11.

- [94] Sacha T et al. A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: a report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry. *Am J Hematol.* 2017;92(7):E125-E128.
- [95] Madhav D. Generic imatinib in chronic myeloid leukemia: survival of the cheapest. *Blood.* 2016;128:630.
- [96] Cortes J et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2013;88(5):350-4.
- [97] Alvandi F et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Omacetaxine Mepesuccinate as Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *Oncologist.* 2014;19(1):94-9.
- [98] Khoury H et al. Omacetaxine mepesuccinate in patients with advanced chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(1):120-7.
- [99] Kurtin S. E, Matta L. Omacetaxine Mepesuccinate: A New Treatment Option for Patients With Chronic Myelogenous Leukemia. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4(4):257-62.
- [100] Gandhi V, Plunkett W, Cortes J. E. Omacetaxine: a protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1735-40
- [101] O'Hare T et al. AMN107: Tightening the grip of imatinib. *Cancer Cell.* 2005;7(2):117-9.
- [102] Chen Y, Li S. Omacetaxine mepesuccinate in the treatment of intractable chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther.* 2014;7:177-86.

- [103] Eskazan A.E, KeskinD. Radotinib and its clinical potential in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: an update. *Therapeutic advances in hematology*. 2017;8(9):237-43.
- [104] Kim S-H et al. Efficacy and safety of radotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2014;haematol. 2013.096776.
- [105] Zhou T et al. Structural mechanism of the pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem Biol Drug Des*.2011;77:1-11
- [106] Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*.2018;132(4):393-404.
- [107] Wylie AA et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543 (7647):733-737.
- [108] Hochhaus A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020, 34, 966–984.
- [109] Lemare F et al. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*: Elsevier Masson; 2016.
- [110] B.C. Medeiros et al. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Reviews* 32 (2018) 289–299
- [111] Tal E et al. Nilotinib-Associated Acute Pancreatitis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(1):e3-e.

- [112] Rosti G et al. Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(3):241-8
- [113] Cortes J.E et al. Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2017;17(2):78-82.
- [114] Testoni N, Marzocchi G, Luatti S, et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood.* 2009;114:4939-4943
- [115] Kantarjian H, Cortes J. Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2011;29: 1512-1516.
- [116] Hehlmann R et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29:1634-1642
- [117] Baccarani M et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809–20.
- [118] Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041–51.
- [119] Baccarani M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872–84.

- [120] Neelakantan P et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739-42.
- [121] Hughes T.P et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-65.
- [122] Cross NC et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015 ; 29 : 999-1003.
- [123] Hughes T, Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev* 2006 ; 20 : 29-41.
- [124] Alvarado Y et al. Significance of Suboptimal Response to Imatinib, as Defined by the European LeukemiaNet, in the Long-Term Outcome of Patients With Early Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Cancer*. 2009;115(16):3709-18
- [125] Jiang Q et al. A prospective, multi-centre clinical trial to evaluate the early clinical efficacy and safety of a generic imatinib in treating patients with chronic phase of chronic myelogenous leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015;36(8):651-5.
- [126] Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8:1018–29.
- [127] O’Hare T et al. Pushing the limits of targeted therapy in chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2012;12:513–26.

- [128] Hughes T et al., Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 108 (1), 28-37 (2006).
- [129] Gorre ME et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2000;293: 876–80.
- [130] Azam M, Latek RR, Daley GQ. Mechanisms of autoinhibition and STI-571/imatinib resistance revealed by mutagenesis of bcr-abl. *Cell* 2003;112:831–43.
- [131] Burgess MR et al. Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3395–400.
- [132] Bradeen HA et al. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. *Blood* 2006;108:2332–8.
- [133] Cortes J et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007;110:4005–11.
- [134] Hughes T et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204–10.
- [135] Gambacorti-Passerini C et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica* 2018;103:1298–307.

- [136] Zabriskie MS et al. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer Cell* 2014;26:428–42.
- [137] Sorel N et al. Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. *Ann Biol Clin* 2017 ; 75(2) : 129-45
- [138] Nicolini F-E et al. Résistances à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la leucémie myéloïde chronique. Quelle stratégie adopter? *Hématologie*. 2007;13(6):457-64.
- [139] O'Hare T et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009;16:401–12.
- [140] Lipton JH et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res* 2015;39:58–64.
- [141] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-2388
- [142] Hamilton A et al. Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl tyrosine kinase activity for their survival. *Blood* 2012;119:1501–10.
- [143] Corbin AS et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 2011;121:396–406.

- [144] Holyoake TL, Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood* 2017;129:1595–606.
- [145] Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2019;94:346–57.
- [146] Rea D et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer* 2018;124:2956–63.
- [147] Mahon F.X., Saúbele S. Discontinuation or Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response. *Chronic Myeloid Leukemia*: Springer; 2016. p. 197-206.
- [148] Deininger et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021 JNCCN.org. Volume 18 Issue 10. October 2020
- [149] Kekäle M et al. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Nov 24;8:1619-27
- [150] Efficace F et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient centered outcome study. *Br J Cancer*. 2012 Sep 4;107(6):904-9
- [151] Ganesan P et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*.2011 Jun;86(6):471-4.
- [152] Geynisman DM, Wickersham KE. Adherence to targeted oral anticancer medications. *Discov Med*. 2013 Apr;15(83):231-41

- [153] Noens L et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5401-11
- [154] Darkow T et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(6):481-96.
- [155] Mahon FX, Réa D, Guilhot J et al. Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1029-35
- [156] Jabbour EJ et al. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2012 Jul;87(7):687-91
- [157] Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2381-8.
- [158] Guérin A et al. A retrospective analysis of therapy adherence in imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib or dasatinib in a real-world setting. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jul;28(7):1155-62.
- [159] Aude Charbonnier. LMC et observance : un impératif d'amélioration. *Horizons Héματο*. Janvier / Février / Mars 2015. Volume 05. Numéro 01

- [160] Carlier P et al. Erratum to: pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by the French network pharmacovigilance centers. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:1059
- [161] Abruzzese E et al. GIMEMA registry of conception/pregnancy in adult patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML) treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *Blood.* 2014;124:1806. (abstract)
- [162] Lasica M et al. The effect of tyrosine kinase inhibitor interruption and interferon use on pregnancy outcomes and long-term disease control in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.*2019;60:1796–802.
- [163] Chelysheva E, Turkina A. Risks and challenges of CML management during pregnancy: Looking for a balanced decision. *Eur J Haematol.* 2019;102:378–9
- [164] Chelysheva E et al. Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukaemia: case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10:e2018027.
- [165] Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7:1050–8.
- [166] Nicolini FE et al. CML patients show sperm alterations at diagnosis that are not improved with imatinib treatment. *Leuk Res.* 2016;48:80–83
- [167] Ongoren S et al. Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. *Hematology.* 2017:1-9.
- [168] Quintas-Cardama A et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome–positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood.* 2007;109(2):497-9.

- [169] Garg R.J et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: longterm follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361-8.
- [170] Talpaz M et al. Re-emergence of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27:803–12
- [171] Hjorth-Hansen H et al. Safety and efficacy of the combination of pegylated interferon-alpha2b and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2016;30:1853–60.
- [172] Nicolini FE et al. Nilotinib and peginterferon alfa-2a for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia (NiloPeg): a multicentre, non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2015;2:e37–46
- [173] Preudhomme C et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363:2511–21
- [174] Simonsson B, et al. Combination of pegylated IFN-alpha2b with imatinib increases molecular response rates in patients with lower intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3228–35
- [175] Cortes J et al. Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. Oral presentation at: ASH Annual Meeting; Dec. 7, 2020
- [176] Jiang Q, Hunag X, Chen Z, et al. An updated safety and efficacy results of phase 1 study of HQP1351, a novel 3rd generation of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with TKI resistant chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2019;134:493.

- [177] Cortes J, Kim DW, Nicolini F, et al. Phase 1 trial of K0706, a novel oral BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor (TKI): in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) and Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) failing ≥ 3 prior TKI therapies: initial Safety and efficacy. *Blood*. 2019;134:4158.
- [178] Nicolini FE, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer*. 2017;123(15):2875-2880.
- [179] Lee SJ, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(8):3500-3507.
- [180] Jaime-Pérez JC, et al. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico. *Oncologist*. 2015;20(4):386-392
- [181] Rea D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S149-58
- [182] T. R. Merriman, N. Dalbeth. Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte. *Revue de rhumatisme monographies*. Elsevier Masson SAS, 2010, Vol. 77, 328–334.