

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 03

ACTUALITES THERAPEUTIQUES
DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Tahira EL ANSARI
Née le 27 Février 1992 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Leucémie myéloïde chronique – Chronosome philadelphie – Inhibiteurs
de tyrosine kinase – Résistance

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِنَّمَا يَخْشَى اللَّهَ مِنْ عِبَادِهِ
الْعُلَمَاءُ إِنَّ اللَّهَ عَزِيزٌ غَفُورٌ

سورة فاطر آية 28

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAUFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUCHEANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. ELFATEMÏ Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSÏ Basma
Pr. EL KHLOUFÏ Samir
Pr. EL KORACHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim
Pr. GHFÏR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



À ceux qui ont toujours cru en moi
À ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie cette thèse à





*À ALLAH Le tout
miséricordieux, Le tout
puissant*

*Qui m'a inspiré, Qui m'a guider sur
le droit chemin,*

*Je vous dois ce que je suis devenue,
Soumission, louanges et
remerciements, Pour votre clémence
et miséricorde.*



*À mes très chers parents,
BOUSSOUF NAJIA,
EL ANSARI MOHAMMED,*

*En hommage à tous les sacrifices que vous avez consenti
Pour moi durant mes longues années d'études.*

Je n'aurais jamais espéré avoir de meilleurs parents.

*Je vous remercie d'avoir fait de moi ce que je suis maintenant
Et de m'avoir appris à vivre dans l'honneur et dans la dignité.*

*Aucune dédicace, aucun mot, ne saurait exprimer réellement
Mon profond amour, mon respect et ma vive gratitude.*

*Veillez trouver dans ce travail le fruit de toutes
Vos peines et vos sacrifices*

Que Dieu vous garde et vous procure santé,

longue vie et

Bonheur éternel.





À Mes très chers sœurs :Merieme , Soumaya et Asmae

Vous êtes ma joie, ma force, mon énergie positive...

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez
à ma vie, pour votre soutien, votre compréhension
et vos encouragements.*

*Je souhaite que vous trouvez dans ce travail,
le témoignage de l'attachement, de l'amour et des sentiments
les plus sincères et les plus affectueux que je porte pour vous.*

Que dieu vous protège et vous réserve un bon avenir .





À mes très chers frères ABDELALI, IBRAHIM

*Aucun mot ne pourrait exprimer l'attachement, l'amour
et la tendresse que j'éprouve pour vous.*

*Je prie le bon Dieu de me donner la force et les moyens de
toujours prendre soin de vous. Surtout cher ABDELALI ;
vous êtes le plus précieux cadeau à notre famille
que Dieu vous guérisse.*

Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.





À mes nièces Fatima Zohra et Khadija

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande
affection et amour.*

Votre joie et votre gaieté me comble de bonheur.

Puisse dieu vous garder et vous protéger.





À toute ma famille

*Je vous dédie ce travail en témoignage
de mes sentiments les plus sincères.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé et vous prête une
longue vie pleine de bonheur, santé et de prospérité.*

Que dieu vous protège .





À la mémoire de mes grands-parents :

Ahmed el ansari ,Ahmed boussof

Que Dieu vous accorde sa miséricorde

À Mes chères amies : Shadia ,Nadia

Oumaima,Hafessa,Nawal,Touria

Je vous dédie ce travail en témoignage

de ma grande affection

et amour et pour tous les beaux moments qu'on a partagé.

Je vous souhaite une florissante santé, un prospère avenir

et une vie couronnée de succès





Remerciements



À Notre Maître et Président de thèse

À Mr AZLARAB MASRAR

*Professeur d'hématologie biologique à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Vous avez bien voulu nous faire honneur
en acceptant de présider les Jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont
pour nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance
et de notre profond respect.*





*À notre Maître et rapporteur de thèse,
Madame SOUAD BENKIRANE
Professeur d'hématologie biologique à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat.*

*Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger
ce travail et d'apporter votre contribution à ce jury.
Je tiens à vous remercier pour l'enseignement dispensé
au cours de ces années et pour vos conseils avisés.
Vous m'avez guidé en me conseillant et en consacrant
une partie de votre temps précieux, malgré les responsabilités
et les charges de vos fonctions.*





*À Notre Maître et Juge de thèse
À Madame Mouna NAZIH
Professeur d'Hématologie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous portons une grande considération tant pour
votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de notre
profond respect et de notre sincère reconnaissance.*





À notre Maître et Membre du Jury,

À Mr Abdellah DAMI

*Professeur de Biochimie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*C'est pour moi un immense plaisir et une grande
fierté de vous compter parmi les membres du jury.*

*Votre dynamisme et votre grande compétence
ont toujours forcé mon admiration.*

*Je vous remercie de la spontanéité et la gentillesse
avec lesquelles vous avez bien voulu accepter*

de juger ce travail. Je vous en serais toujours reconnaissante.

*Veuillez trouver ici, le témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon grand respect.*



LISTE DES ABREVIATIONS

AB :Actin binding

ABL : Abelson

ACC : Anomalies chromosomiques clonales

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGP: α 1-glycoprotéine acide

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARNm : Acide ribonucléique messager

ASC: Aire sous la courbe

ATP : Adénosine triphosphate

BAAS: Basel assessment of adherence scale with immunosuppressive medication

BCR: Breakpoint Cluster Region

BCRP: Breast cancer resistance protein

BHE: Barrière hémato-encéphalique

C max : Concentration plasmatique maximale

CCyR : Réponse cytogénétique complète

Cl creat : Clairance de créatinine

CYP : Cytochrome P450

DB : DNA Binding

EI : Effet indésirable

ELN :European LeukemiaNet

ESMO:Europe's leading medical oncology society

FISH : Hybridation in situ fluorescente

fl : Femtolitres

GAP : GTPase activating protein

GB : Globule blanc

GDP : Guanosine diphosphate
GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales
Grb2: Growth factor receptor-bound protein 2
HLA: Human leukocyte antigens mégacaryocytaire
HTA : Hypertension artérielle
IH : Insuffisance hépatique
INF: Interféron α
IR: Insuffisance rénale
IRIS: International Randomized Study of Interferon and STI571
ITK: Inhibiteur de tyrosine kinase
JAK: Janus kinases
Kb : Kilo base
KDa : kilo daltons
LAL: Leucémie aiguë lymphoblastique
LFS :Survie sans maladie
LMC : Leucémie myéloïde chronique
m- BCR: Minor-breakpoint cluster region
M-BCR: Major-breakpoint cluster region
MP: Myélofibrose primitive
NF- κ B: Nuclear factor-kappa B
NK:Natural killer
NLS: Nuclear localization signal
PA: Phase accéléré
PB: Phase blastique
PC: Phase chronique
PCR: polymerase chain reaction
PDGF: platelet-derived growth factor
Pg: picogramme
Ph : chromosome Philadelphie

pRb: protéine du rétinoblastome

PV : Polyglobulie de Vaquez

Raf : Rapidly accelerated fibrosarcoma

RCC: Réponse cytogénétique complète

RCH: Réponse hématologique complète

RCyC : Réponse cytogénétique complète

RCyP : Réponse cytogénétique partielle

RC : Réponse cytogénétique

RH: Réponse hématologique

RM : Réponse moléculaire

RMC : Réponse moléculaire complète.

RMM: Réponse moléculaire majeure;

ROS: Reactive oxygen species

RT-q-PCR: Quantitative Real Time- Polymerase Chain Reaction

SH : Src homology

SMD : Syndromes myélodysplasiques

SMP : Syndromes myéloprolifératifs

Sos : Son of sevenless

Src : Sarcoma kinase

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TE: Thrombocytémie essentielle

T max : Temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale

TRM: Mortalité due à la greffe

TRP53 : Transformation related protein 53

VGM: Volume globulaire moyen

VNTR : Nombre variable de répétitions de bases nucléiques en tandem

μ-BCR : Micro-BCR



Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Score de Gratwohl [62].

Tableau II : Résultats selon le score de Gratwohl [62].

Tableau III: Médicaments spécifiques de la LMC [155, 177].

Tableau IV: Interactions médicamenteuses des ITK utilisés dans la LMC [14].

Tableau V : Adaptations posologiques des ITK [14].

Tableau VI : principaux effets indésirables des ITK et les conduites à tenir [14, 101, 136, 143].

Tableau VII : Définitions des rémissions hématologiques, cytogénétiques et moléculaires [4].

Tableau VIII : Définition des critères de réponses aux ITK utilisés en première ligne de traitement. [14].

Tableau IX : Définition des critères de réponses aux ITK en deuxième ligne, après échec en première ligne[14].

Tableau X: Recommandations pour la stratégie thérapeutique en phase chronique [155].

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs [4]

Figure 2 : Formation du chromosome Philadelphie : La translocation t(9;22)(q34;q11) [4].

Figure 3 : Représentation schématique des translocations BCR-ABL [17].

Figure 4: Représentation schématique de la protéine ABL [21].

Figure 5 : Représentation schématique de la protéine BCR [21]

Figure 6 : Chromosomes 9 et 22, gènes BCR, ABL et BCR-ABL avec les différents sous-types d'acide ribonucléique [21]

Figure 7 : Variantes protéiques BCR-ABL en fonction des points de cassure [21]

Figure 8: Voies de signalisation cellulaire [21]

Figure 9: Schéma des principaux événements conduisant à l'acquisition de lésions génomiques [38]

Figure 10 : Aspect du frottis sanguin au diagnostic [15]

Figure 11 : Etalement médullaire richement cellulaire, avec nombreux mégacaryocytes (de taille normale ou réduite) [15]

Figure 12 : Biopsie ostéo-médullaire présentant une moelle normale et une moelle en phase chronique de la LMC [48]

Figure 13 : Représentation schématique du Chromosome Philadelphie en caryotypie conventionnelle [1]

Figure 14 : Analyse de la translocation BCR/ABL par technique FISH [51]

Figure 15 : Correspondance entre le ratio BCR-ABL/ABL, le nombre de cellules leucémiques et la réponse au traitement [4]

Figure 16 : Courbes de suivi BCR-ABL/ABL. Les pourcentages BCR-ABL/ABL sont représentés en coordonnées logarithmiques. Pour les trois exemples, la période de suivi est de 30 mois [4]

Figure 17 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) [65]

Figure 18: Phosphorylation des protéines par les kinases [78]

Figure 19 : Structure de l'imatinib [89]

Figure 20 : Mécanisme d'action de l'imatinib [91]

Figure 21: Distribution des mutations tout au long du domaine tyrosine kinase d'ABL [4].

Figure 22 : Structure de dasatinib [116]

Figure 23 : Structure de nilotinib [133]

Figure 24 : Représentation schématique des options thérapeutiques selon les caractéristiques de la LMC-PC au diagnostic et le groupe de risque cardiovasculaire [137]

Figure 25 : Structure de bosutinib [139]

Figure 26: Structure de ponatinib [145]

Figure 27 : Structure de Danusertib[188].

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	2
II. HISTORIQUE DE LA LMC :	4
III. GENERALITES SUR LA LMC	8
1. Epidémiologie :	8
2. Etiologies	8
3. Physiopathologie	8
3.1 Le chromosome Philadelphie:	9
3.2 Les gènes impliqués :	11
3.2.1 Gène ABL et sa protéine:	11
3.2.2. Gène BCR et sa protéine	12
3.2.3. Gène BCR-ABL et protéine de fusion	13
4. Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse:	16
4.1 Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine BCR-ABL dérégulée:	16
4.2 Activation de signaux mitotiques:	16
4.3 Inhibition de l'apoptose :	17
4.4 Dégradation de protéines par le protéasome:	18
5. Instabilité génomique ou génétique et son origine:	18
IV. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	21
1. Phase chronique (3 à 5 ans) :	21
2. Phase d'accélération (6 à 8 mois) :	22
3. Phase d'acutisation ou crise blastique(3 à 6 mois) :	22
V. DIAGNOSTIC DE LA LMC	23
1. diagnostic cytologique	23

1.1 Hémogramme	23
1.2 Le myélogramme	24
1.3 Biopsie ostéo-médullaire	24
2. Diagnostic cytogénétique.....	25
2.1 Cytogénétique conventionnelle (le caryotype) :	25
2.2 Cytogénétique moléculaire : (FISH)	26
3. Diagnostic moléculaire : biologie moléculaire (la RT-Q-PCR (Real-Time Quantitative PCR).	28
4. Autres examens biologiques :	30
5. Diagnostic différentiel	31
1. Lors de la phase chronique.....	31
1.1. Myélémies réactionnelles.....	31
1.2. Les autres syndromes myéloprolifératifs	31
2. Lors de la phase aiguë	32
VI. FACTEURS PRONOSTICS	34
1. Score de Sokal :	34
2. Score de Hasford :	35
3. Score de Gratwohl :	36
4. Score d'EUTOS :	37
VII. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE	39
1. Evolution du traitement de la LMC au fil du temps:.....	39
2. Traitements de la leucémie myéloïde Chronique sous l'ère des inhibiteurs de la tyrosine kinase :	42
2.1 Les protéines kinase :	42
2.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinases :	44
3. Médicaments de la leucémie myéloïde chronique :	45
3.1 Inhibiteur de tyrosine kinase de première génération : IMATINIB(Glivec®).....	45

3.1.1 Mécanisme d'action :	47
3.1.2 Pharmacocinétique :	48
3.1.3 Indications :	50
3.1.4 Contre-indications :	50
3.1.5 Effets indésirables :	50
3.1.6 Posologie et adaptation posologique :	51
3.1.7 Terrains particuliers :	53
3.1.8 Associations médicamenteuses à prendre en compte :	54
3.1.9 L'imatinib en pratique :	55
3.1.10 Les échecs de l'imatinib :	55
3.1.10.1 Résistance :	55
3.1.10.2 Intolérance à l'imatinib :	59
3.2 Inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération : Dasatinib ; Nilotinib et bosutinib :	59
3.2.1 Dasatinib : SPRYCEL® :	59
3.2.1.1 Mécanisme d'action :	61
3.2.1.2 Pharmacocinétique :	61
3.2.1.3 Indications thérapeutiques :	62
3.2.1.4 Contre-indications :	62
3.2.1.5 Posologie et adaptation posologique :	63
3.2.1.6 Terrains particuliers :	63
3.2.1.7 Effets indésirables :	64
3.2.1.8 Les Interactions médicamenteuses :	64
3.2.2 Nilotinib : TASIGNA® :	65
3.2.2.1 Mécanisme d'action :	65
3.2.2.2 Pharmacocinétique :	66
3.2.2.3 Indications thérapeutiques :	67

3.2.2.4 Contre-indications :	67
3.2.2.5 Posologie :	67
3.2.2.6 Terrains particuliers :	68
3.2.2.7 Effets indésirables :	69
3.2.2.8 Les Interactions médicamenteuses :	70
3.2.3 bosutinib (SKI-606): BOSULIF®	71
3.2.3.1 Mécanisme d'action :	72
3.2.3.2 Pharmacocinétique :	72
3.2.3.3 Indications :	73
3.2.3.4 Contre-indications :	73
3.2.3.5 Posologie.....	73
3.2.3.6 Terrains particuliers :	74
3.2.3.7 Effets indésirables :	74
3.2.3.8 Les Interactions médicamenteuses :	75
3.3. Inhibiteur de la tyrosine kinase de troisième génération :Ponatinib : ICLUSIG®	76
3.3.1 Mécanisme d'action :	76
3.3.2 Indications :	76
3.3.3 Contre-indications :	77
3.3.4 Pharmacocinétique :	77
3.3.5 Terrains particuliers :	79
3.3.6 Posologie et adaption posologique :	79
3.3.7 Effets indésirables :	80
3.3.8 Les Interactions médicamenteuses : voire (Tableau IV).....	80
3.4 Interactions médicamenteuses des ITK:	81
3.5 Optimisation thérapeutique des inhibiteurs de la tyrosine kinase :	84
3.5.1 Adaptation posologique : Voir (Tableau V).....	84

3.5.2 Médicaments de la leucémie myéloïde chronique et qualité de vie : ressenti des patients :	85
3.5.3 Observance des traitements dans la leucémie myéloïde chronique :	86
3.5.4 Suivi thérapeutique pharmacologique des ITK dans la leucémie myéloïde chronique	87
3.5.4.1 Variabilité pharmacocinétique	87
3.5.4.2 Relation concentration-effet	87
3.5.5 Gestion des effets indésirables des ITK : précautions et conduite à tenir	88

VIII. STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

1. Objectifs du traitement :	93
2. Réponses aux inhibiteurs de la tyrosine kinase :	93
3. Évaluations au cours du traitement :	96
4. Dasatinib et nilotinib en première ligne de traitement	97
5. Imatinib en première ligne de traitement :	98

IX RECOMMANDATIONS ACTUELLE D'ELN (EUROPEAN LEUKEMIANET) : VOIR (TABLEAU X)

1. Prise en charge thérapeutique en phase chronique	101
1.1 En première ligne	101
1.2 En deuxième ligne	103
1.3 Allogreffe de cellules souches périphériques	104
2. Prise en charge thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ou en phase blastique :	104
3. Envisager un arrêt de traitement par ITK	105

X FUTURES APPROCHES:

1. Autres Inhibiteurs de tyrosine kinase de troisième génération	106
1.1 bafetinib (NS-187, INNO-406)	106
1.2 XL228	106

2. Les inhibiteurs d'Aurora Kinase :	106
2.1 Danusertib (PHA-739358).....	107
2.2. AT9283	108
3. Les inhibiteurs Switch pocket : DCC-2036	108
4. modulateur de l'apoptose :Omacetaxine	109
5. Autres molécules à l'essai, actives sur les mutants résistants à l'imatinib, dont la mutation T315I :	110
5.1 ONO12380.....	110
5.2 SGX-393	
CONCLUSION	111
RESUMES	113
REFERENCES	117



I. INTRODUCTION :

La leucémie myéloïde chronique(LMC) est un syndrome myéloprolifératif chronique rare ; pourtant c'est l'une des hémopathies les plus étudiées et elle est considérée comme un modèle dans le développement des thérapies ciblées mises à disposition aujourd'hui.

La découverte du chromosome Philadelphie, véritable signature de la maladie, puis son origine liée à une translocation chromosomique t(9 ;22) ont été des étapes majeures dans la compréhension de la maladie. C'est également la première hémopathie où la connaissance du génotype et des aberrations chromosomiques associées ont permis d'aboutir au concept d'inhibiteur spécifique de tyrosine kinase ABL et la mise à disposition d'une des premières thérapies ciblées par voie orale, l'imatinib, à la fin des années 1990 .

La leucémie myéloïde chronique évolue en trois phases : une phase chronique, une phase accélérée et une phase de transformation en leucémie aiguë ou acutisation .

L'objectif de notre travail est la mise au point sur l'évolution des traitements de la leucémie myéloïde chronique ainsi que de rapporter les traitements actuels utilisés au cours de cette hémopathie maligne.



Historique

II. HISTORIQUE DE LA LMC :

Depuis la découverte de la leucémie myéloïde chronique ; aucune prédisposition génétique n'est identifiée et le système d'histocompatibilité HLA n'intervient pas. [1]

La plupart des affections malignes regroupées aujourd'hui au sein des syndromes myéloprolifératifs ont été décrites dans la deuxième partie du XIXème siècle; c'est le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC), de la myélofibrose primitive (MP) et de la polyglobulie de Vaquez (PV) [2] . Il a fallu attendre la première moitié du XXème siècle pour que la thrombocythémie essentielle (TE) soit décrite et pour que le concept de SMP soit développé par William Dameshek [3].

➤ Les années LMC :

La seconde moitié du XXème siècle a permis des avancées majeures dans la description du marqueur moléculaire de la maladie, la leucémogénèse BCR-ABL et la thérapie moléculaire ciblée de la LMC. [4].

➤ L'ère chromosomique :

En 1960, Peter Nowell et David Hungerford [5] identifièrent une anomalie chromosomique non constitutionnelle chez plusieurs patients atteints de LMC (le chromosome Philadelphie ou Ph). Cette anomalie a été caractérisée en 1973 par Janet Rowley [6]. Il s'agit d'un chromosome 22 raccourci qui est la conséquence de la translocation réciproque $t(9;22)(q34;q11)$. **Il est à souligner que le chromosome Philadelphie, retrouvé chez la plupart des patients atteints de LMC, a été la première anomalie chromosomique découverte dans les affections malignes.**

➤ L'ère moléculaire et cellulaire :

Le gène ABL, localisé sur le bras long du chromosome 9, a été impliqué dans la translocation $t(9;22)$ en 1982 [4]. La zone de cassure sur le chromosome 22 (partenaire du chromosome 9 dans la translocation) a ensuite été identifiée [7].

Un ARNm chimérique BCR-ABL a ensuite été mis en évidence chez les patients atteints de LMC . Il est traduit en une protéine de 210 kDa (la protéine p210^{BCR-ABL}). Dès 1984, sans qu'elle ait été complètement caractérisée, il avait été montré que l'anomalie moléculaire présente chez les patients atteints de LMC était à l'origine d'une activité tyrosine kinase dérégulée [8]. L'activité transformante de la protéine p210^{BCR-ABL} a ensuite été démontrée à la fois sur des cultures à long terme de cellules médullaires de souris et sur la lignée murine Ba/F3 [9,10].

À la fin des années 1990, plusieurs équipes montraient que l'oncoprotéine BCR-ABL était directement à l'origine de la maladie. Dès lors, de très nombreux travaux ont été initiés afin d'identifier les voies de signalisation cellulaires dérégulées par la protéine p210^{BCR-ABL} ainsi que les conséquences de cette dérégulation.

Sur le plan de la biologie clinique, un diagnostic moléculaire de la LMC a été possible dès le début des années 1990. Quelques années plus tard, un suivi de l'efficacité thérapeutique a pu être mis en place grâce à la quantification des ARNm BCR-ABL par RT-PCR en temps réel.

➤ **L'ère de la thérapie moléculaire ciblée :**

Avant les années 2000: en dehors de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (seul traitement réellement curatif), les médicaments utilisés dans la LMC étaient le busulfan, l'hydroxyurée et l'interféron-alpha. Les résultats étaient modestes même avec l'association interféron-alpha/cytarabine réputée la plus efficace.

En 1996: un inhibiteur de la croissance des cellules transformées par l'oncogène BCR-ABL, l'imatinib mésylate, a été décrit [11]. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase actif sur la protéine ABL, mais aussi sur les récepteurs alpha et bêta du PDGF (platelet-derived growth factor) et sur le récepteur c-Kit. **L'imatinib représente le premier traitement issu de la thérapie moléculaire ciblée utilisé avec succès dans une affection maligne.** De nombreux autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont depuis été développés ou sont en cours de développement. [4]

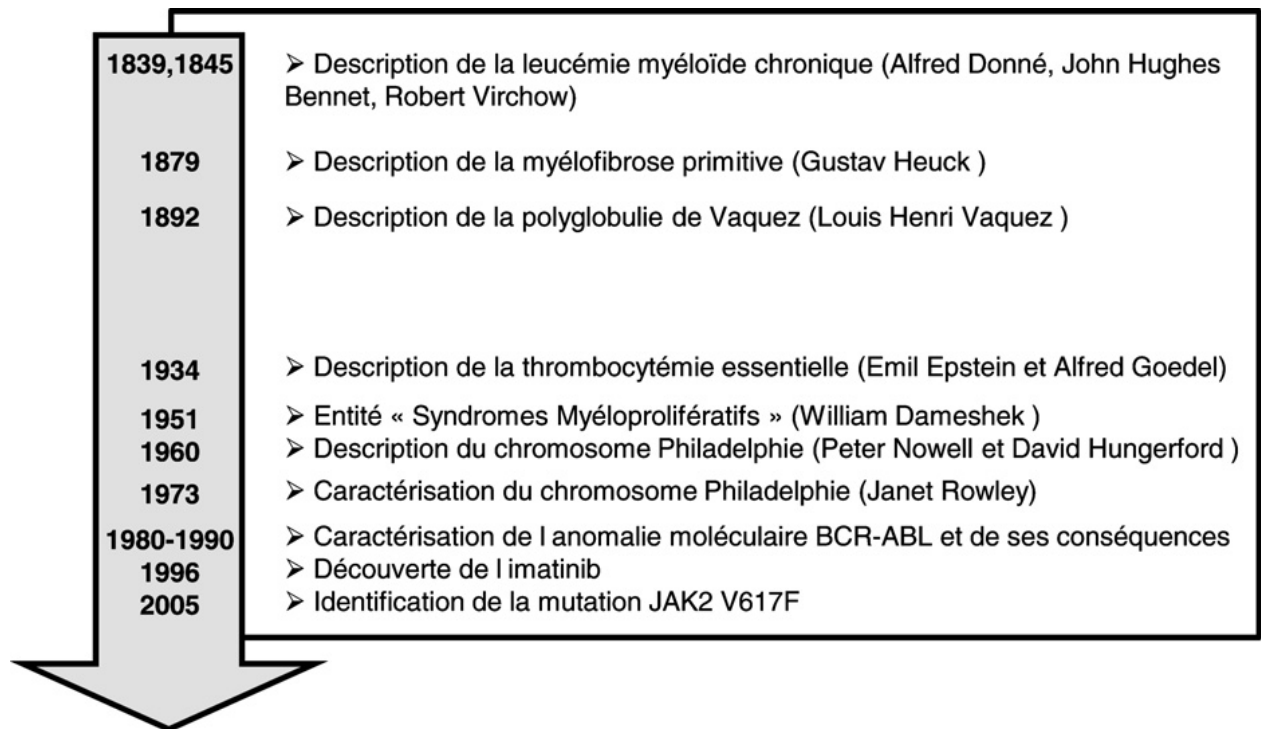


Figure 1: Découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs. [4]



Généralités

III. GENERALITES SUR LA LMC

1. Epidémiologie :

C'est une hémopathie rare avec une incidence d'un à deux cas pour 100 000 habitants par an, soit 600 nouveaux cas par an en France. La maladie peut survenir à tout âge mais elle est plus rare chez l'enfant. Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, le ratio hommes/femmes étant estimé entre 1,3 et 1,8 [12] L'incidence augmente avec l'âge avec une médiane de 65 ans au moment du diagnostic en augmentation du fait de l'efficacité des traitements et de l'augmentation de l'espérance de vie. La LMC compte pour 15 % des leucémies de l'adulte [13, 12]. La gravité de cette hémopathie est liée à son évolution inexorable vers la leucémie aiguë fatale, en l'absence de traitement adapté.

2. Etiologies

Dans la majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Mais, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives. [14]

3. Physiopathologie

La leucémie myéloïde chronique est une prolifération maligne et systématisée de la lignée granulocytaire sans hiatus de maturation, lié à un processus monoclonal affectant une cellule souche très primitive [15]. La leucémie myéloïde chronique résulte de la translocation t(9;22), qui implique le proto-oncogène ABL sur le chromosome 9 et le gène BCR sur le chromosome 22 [16] (figure :2).

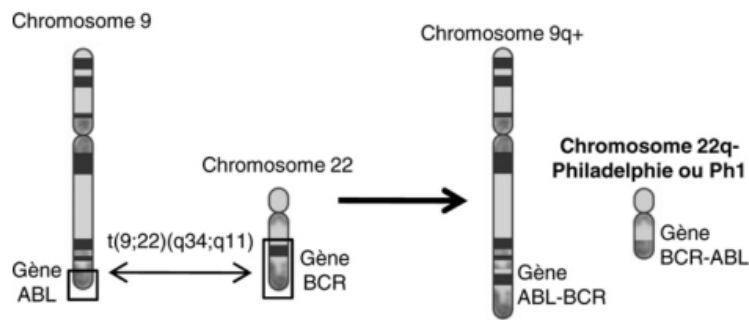


Figure 2 : Formation du chromosome Philadelphie :

La translocation $t(9;22)(q34;q11)$. [4].

Cette anomalie cytogénétique est présente dans toutes les cellules hématopoïétiques nucléées dérivées du clone malin y compris les lymphocytes. Elle va permettre de distinguer les populations de progéniteurs médullaires (cellules souches hématopoïétiques) pathologiques des populations normales.

3.1 Le chromosome Philadelphie:

Le chromosome Philadelphie est retrouvé dans les cellules leucémiques de plus de 98 % des patients atteints de LMC [14]. Ce chromosome résulte d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22: $t(9;22)(q34;q11)$. Cette translocation revient à juxtaposer le domaine tyrosine kinase du proto-oncogène ABL (provenant du chromosome 9) et le gène BCR (localisé sur le chromosome 22). Le gène de fusion BCR-ABL qui en résulte code pour une protéine BCR-ABL dont l'activité tyrosine kinase est supérieure à celle de la tyrosine kinase naturelle ABL.

Sur le chromosome 9, les points de cassure du gène ABL surviennent pratiquement toujours entre les exons 2 et 1a, tandis que les points de cassure sont moins stéréotypés sur le chromosome 22, survenant soit en M-BCR (pour Major Breakpoint Cluster) et codant alors pour une protéine de 210 kilo daltons (KDa), soit en m-BCR (pour minor Breakpoint Cluster) et codant pour une protéine de 190 Kda, soit en μ -BCR et codant pour une protéine de 230 KDa (figure 3) [17].

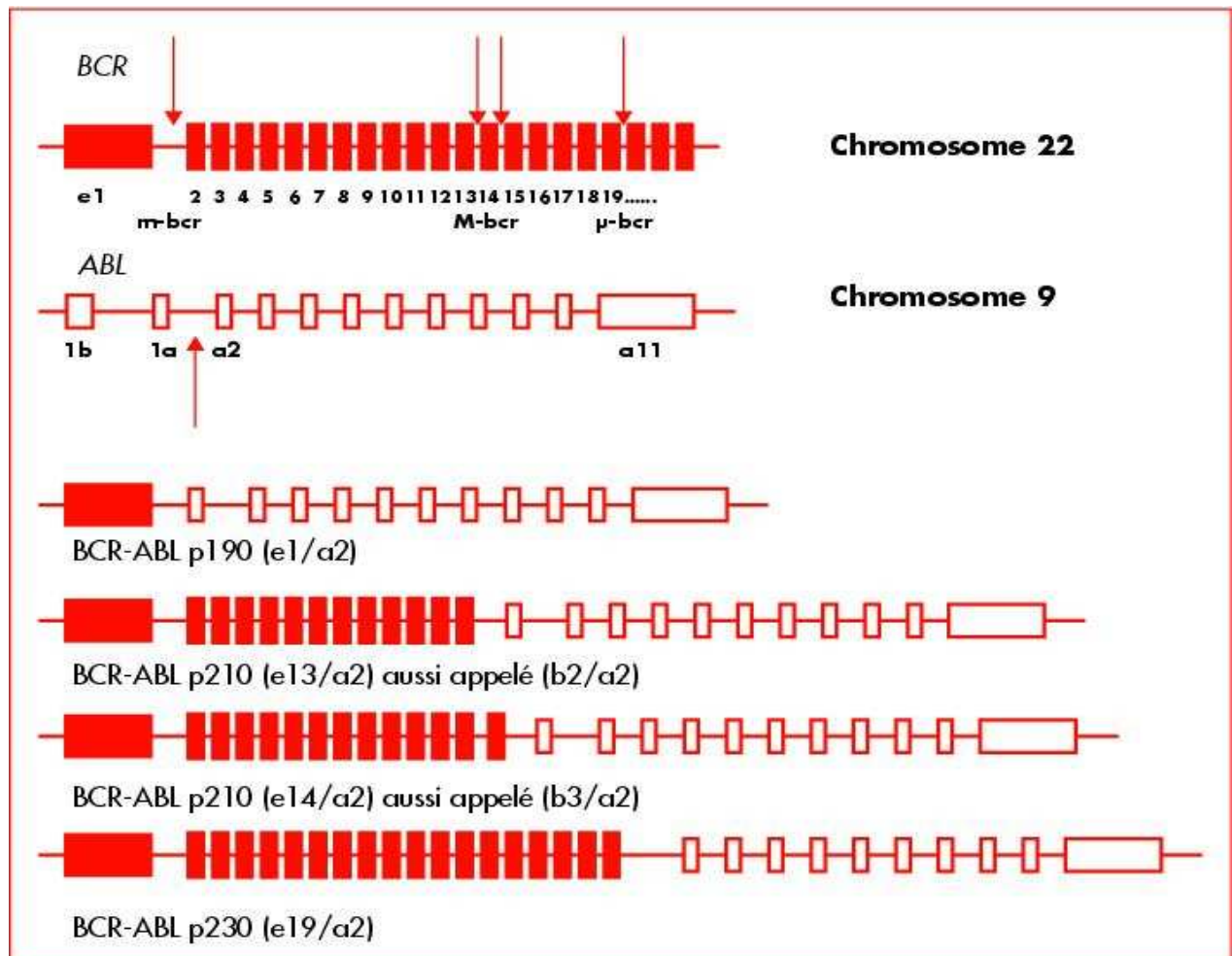


Figure 3 : Représentation schématique des translocations BCR-ABL [17].

La partie supérieure du graphique représente les gènes BCR sur le chromosome 22 et ABL sur le chromosome 9. Les rectangles symbolisent les exons. Le point de cassure sur le gène ABL (flèche) est pratiquement constant et conduit à exposer l'exon a2 au contact de BCR. Par contre, les points de cassure sur BCR sont divers : s'ils affectent la région m-BCR, le produit de la fusion BCR-ABL sera une protéine de 190 kilo daltons (kDa) présente dans la plupart des cas de leucémie lymphoblastique aiguë ; s'ils affectent la région M-BCR, deux produits de fusion pourront être générés selon que le point de cassure sur BCR est e13 ou e14, tous deux de 210 kDa et très constamment présents dans la leucémie myéloïde chronique, plus rarement dans la leucémie lymphoblastique aiguë ; si le point de cassure se situe en l-BCR, le produit de fusion sera une protéine de 230 kDa décrite dans quelques cas de leucémie myéloïde chronique dans sa variante à neutrophiles.

3.2 Les gènes impliqués :

3.2.1 Gène ABL et sa protéine:

L'oncogène ABL est l'homologue humain du gène v-ABL identifié chez le virus leucémogène d'Abelson.[18] Le gène ABL comporte 11 exons et comprend un site alternatif d'initiation de la transcription entre les exons 1a et 1b [19]. ABL peut ainsi être transcrit en deux types d'ARNm donnant naissance à deux isoformes protéiques, la forme 1b pouvant être myristoylée (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine) contrairement à la forme 1a [20].

Lors d'un réarrangement moléculaire, la cassure chromosomique a principalement lieu dans l'intron 1. [4]

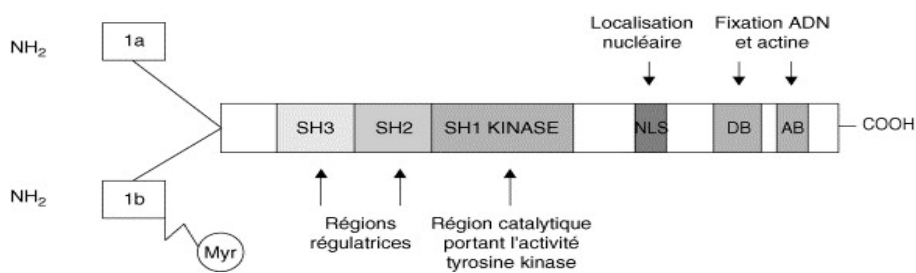


Figure 4: Représentation schématique de la protéine ABL. La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) de fixation de l'actine [21].

La structure de la protéine cellulaire ABL est hautement conservée. Comme la plupart des protéines induisant un signal intracellulaire, la protéine ABL possède des domaines d'homologie SH (Src homology) semblables à ceux de la protéine Src. Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1, support de l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL (Figure 4).

Dans la partie C-terminale de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire (NLS pour nuclear localization signal) ainsi que des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine et à l'acide désoxyribonuclé (ADN).

On peut remarquer que la protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments. Son action dépend de sa localisation nucléaire ou cytoplasmique [22].

Dans le compartiment nucléaire, ABL joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Lors de la phase G0, ABL se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telles que pRb(protéine du rétinoblastome). Lors de la transition G1/S, la protéine pRb est phosphorylée et se dissocie d'ABL, ce qui permet son activation. Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine ABL joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance [18].

La protéine ABL avec sa fonction tyrosine kinase est notamment impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose [14].

3.2.2. Gène BCR et sa protéine

Le gène BCR, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée major-breakpoint cluster region (M-BCR) où ont lieu la majorité des points de cassure dans la LMC. Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb et qui codent une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire. Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière péri-chromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire. [23]

La protéine BCR est constituée de plusieurs domaines (Figure 5). Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine BCR-ABL conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine ABL et la protéine Grb2. La région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbl (facteur d'échange guanosine triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]). La partie C-terminale de BCR, absente dans la protéine de fusion Bcr-Abl, a une fonction GAP pour les protéines G de type Rac. Cette deuxième partie, qui n'intéresse pas la protéine chimérique BCR-ABL, joue en réalité un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires [21].

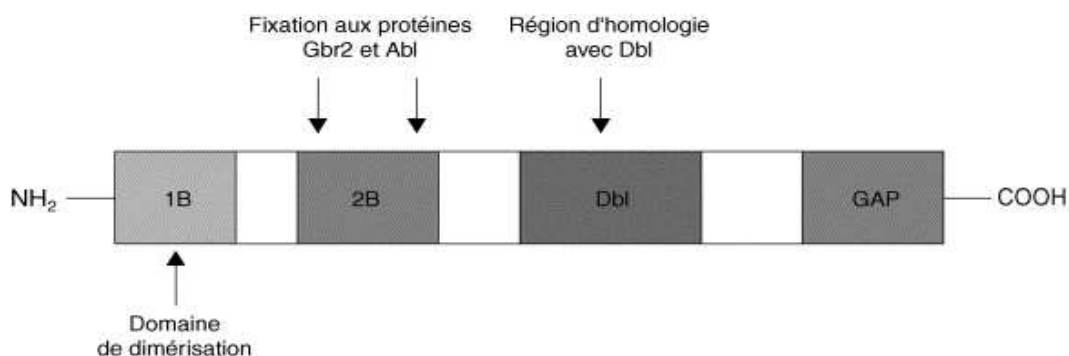


Figure 5 : Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de BCR et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine [21].

3.2.3. Gène BCR-ABL et protéine de fusion

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène ABL rompu entre les exons 1 et 2 et du gène BCR rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). Cette région, qui correspond aux exons 12 à 16 du gène BCR, est subdivisée en cinq bandes, de b1 à b5, qui correspondent aux cinq exons impliqués (exons 12 = b1, exon 13 = b2..., exon 16 = b5). La coupure au sein de cette région se produit préférentiellement [24] entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4 (Figure. 6). Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2. Les ARN messagers ainsi produits codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa. Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2.

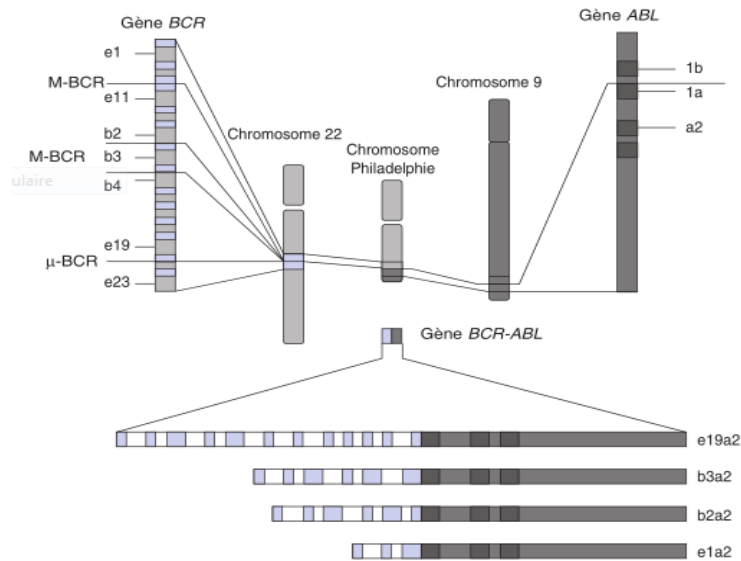


Figure 6 : Chromosomes 9 et 22, gènes BCR, ABL et BCR-ABL avec les différents sous-types d'acide ribonucléique (ARN) transcrits en fonction des points de cassure. Description schématique des différents points de cassure dans les exons des gènes BCR-ABL, expliquant les différents sous-types d'ARN messagers transcrits. [21]

Il existe d'autres variantes de la translocation t(9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (minor BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de BCR. Elle produit une protéine chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène BCR interrompu dans la μ -BCR (micro-BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose (Figure : 7) [25].

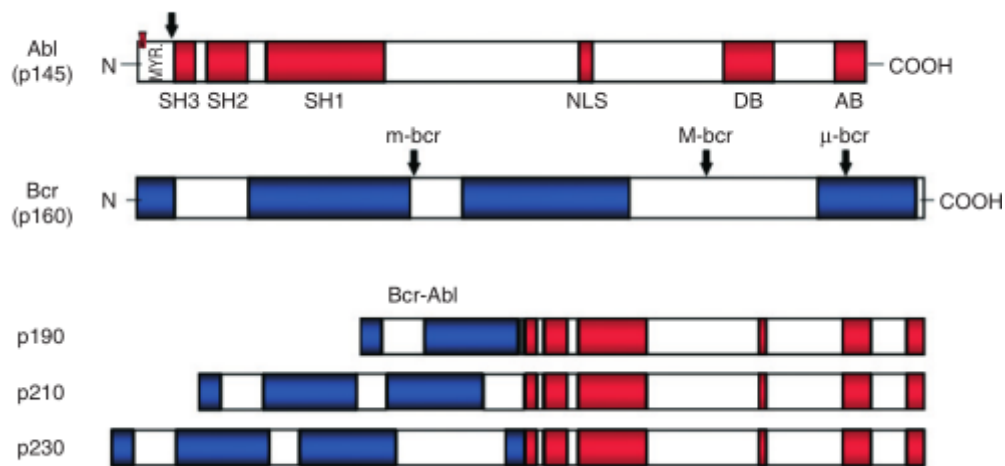


Figure 7 : Variantes protéiques BCR-ABL en fonction des points de cassure. [21]

La protéine BCR-ABL de 210 kDa comprend les trois domaines SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'ABL. Du côté BCR, le motif de dimérisation est la partie la plus importante. Cette partie de BCR conduit à la dimérisation de la protéine BCR-ABL et à son auto-activation par transphosphorylation. De plus, la perte de la partie N-terminale d'ABL supprime son auto-inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-ABL.

La protéine tyrosine kinase ABL physiologique est autorégulée de manière physique, c'est-à-dire par modification conformationnelle. Sa fusion à BCR modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase C.

Le produit du gène chimérique BCR-ABL, la protéine BCR-ABL, a une activité tyrosine kinase dérégulée et augmentée et est responsable de la transformation leucémique. La partie ABL est pratiquement toujours constante à la différence de la partie BCR, ce qui laisse penser que la partie ABL a une importance majeure dans la transformation leucémique, la partie BCR serait plutôt à l'origine des différents phénotypes de la maladie.

La présence de la protéine BCR-ABL dans les cellules leucémiques de pratiquement tous les patients atteints de LMC confirme son rôle dans la pathogenèse. La protéine BCR-ABL a une importance majeure dans la prise en charge thérapeutique puisqu'elle est la cible des traitements de la maladie dont la grande efficacité thérapeutique a profondément modifié la prise en charge et le pronostic de la LMC. [14]

4. Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogenèse:

La phosphorylation d'un nombre très important de substrats est responsable des propriétés de la cellule leucémique, ce qui la distingue d'une cellule normale. En effet, l'auto-activation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent l'activation, directe ou indirecte, et le recrutement de voies de signalisation impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire.[21]

4.1 Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine BCR-ABL dérégulée:

Les cellules tumorales immatures présentent une diminution de leur adhésion au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire [26]

L'adhésion cellulaire est médiée par différentes familles de molécules comme les intégrines. L'expression de ces molécules d'adhésion n'est pas modifiée mais leur fonction et le signal qu'elles induisent sont dérégulés. Ainsi, la phosphorylation par BCR-ABL de protéines comme Crkl, la paxilline ou la talline, jouerait un rôle important dans cette dérégulation (Figure 8). [16]

4.2 Activation de signaux mitotiques:

L'autophosphorylation du résidu tyrosine 177 de la protéine BCR-ABL permet la fixation de la protéine Grb-2 qui, liée à Sos, stabilise la forme activée de Ras. [27]Cependant, deux autres protéines, substrats de BCR-ABL, peuvent aussi activer Ras : Shc se liant à SH2 et Crkl se liant à SH3.[28, 29] Ras activée peut, via les protéines Raf, Mek et Erf, activer à son tour d'autres gènes induisant un signal prolifératif.

Une autre voie, celle de Jak Kinase, joue aussi un rôle important. En effet, BCR-ABL peut activer, via Grb-2, les protéines STAT sans passer par la phosphorylation des Jak kinases.[30] De même, la voie des PI3 kinases peut, aussi, être activée via Grb2, [31] induisant un signal prolifératif et anti-apoptotique via Akt [32](Figure : 8) .

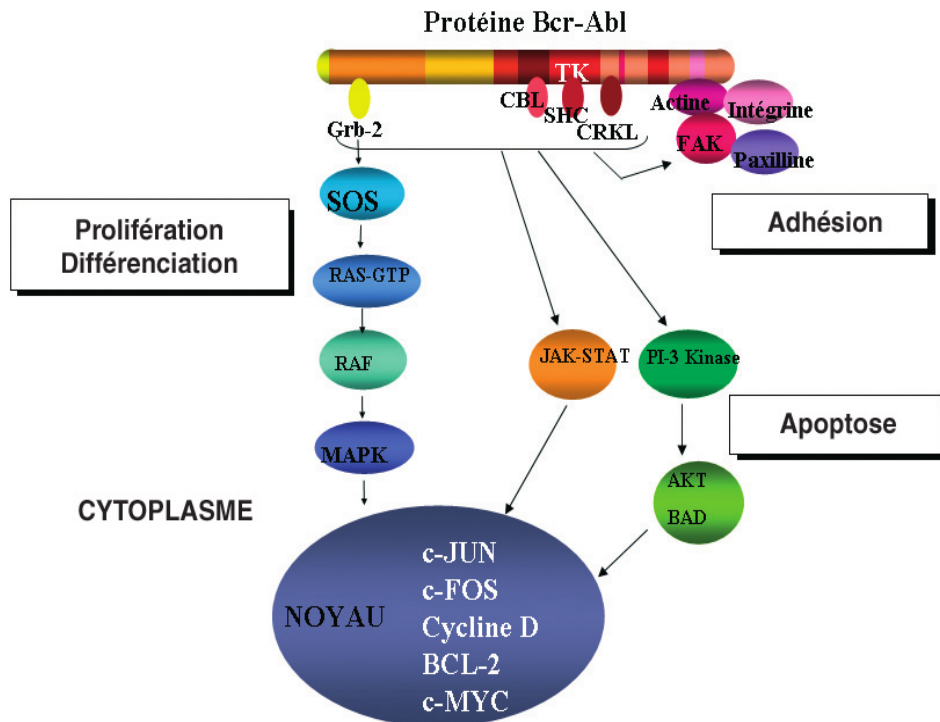


Figure 8: Voies de signalisation cellulaire. La protéine BCR-ABL active différentes voies de signalisation. Pour simplifier sont représentées ici les principales. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de BCR-ABL. [21]

4.3 Inhibition de l'apoptose :

BCR-ABL bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui induit l'inactivation de la voie des caspases [33,34] .Cet effet est dû en partie à la phosphorylation de la protéine pro-apoptotique Bad ou à l'hyperexpression de la protéine anti-apoptotique BCL-2 via des voies de signalisation Ras- ou PI3 kinase-dépendantes (Figure 8). D'autres partenaires moléculaires, telles les protéines STAT ou encore la voie NF- κ B, interviennent dans l'inhibition d'apoptose induite par BCR-ABL. [21]

4.4 Dégradation de protéines par le protéasome:

La protéine BCR-ABL, comme la protéine ABL, induit la dégradation via le protéasome des protéines Abi-1 et Abi-2, inhibiteurs physiologiques de l'activité kinase d'ABL. Elle induit aussi la dégradation de protéines participant à la réparation de l'ADN, ce qui pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques BCR-ABL positives.[21]

5. Instabilité génomique ou génétique et son origine:

Cette instabilité génétique est illustrée par la progression de la maladie vers les crises blastiques. Elle peut être mise en évidence par les expériences suivantes : la méthode des microsatellites et l'étude de la perte d'hétérozygotie. Les microsatellites sont des séquences d'ADN contenant un nombre variable de répétitions de bases nucléiques en tandem (VNTR) [21] . Ces séquences étant non codantes, elles subissent de manière définitive les mutations induites par une instabilité génétique ; elles en sont donc un miroir direct [35]. La perte d'hétérozygotie reflète tout autant cette instabilité. En effet, tout gène muté sur un seul de ses allèles peut être désactivé, afin qu'il ne soit plus transcrit. Dans ce cas, toute transcription et donc toute traduction protéique ne provient plus que d'un seul allèle, ce qui définit la perte d'hétérozygotie [36,37].

Dans le cas de la LMC, on détecte cette instabilité génétique qui se manifeste de manière accrue lors du passage de la phase chronique vers les phases avancées (accélérée et blastique) de la maladie. [38]

Bien que l'instabilité génétique de la cellule cancéreuse dans la LMC soit suspectée depuis quelques années, ce n'est que très récemment que son mécanisme a été compris, du moins en partie. [39]

Une des causes majeures des lésions génétiques est l'augmentation du stress oxydatif de la cellule cancéreuse, généré par la production d'espèces oxygénées activées [40]. En s'attaquant à la guanine, ces radicaux libres sont à l'origine de mutations ponctuelles, mais ils sont également à l'origine de cassures doubles brins de la chaîne d'ADN [41]. Or, différentes études ont montré que l'expression de BCR-ABL augmente la production intracellulaire de ROS [42, 43] et que cette augmentation par BCR-ABL est dépendante de l'activation par oligomérisation de STAT5 [44].

Par ailleurs, l'expression de BCR-ABL retarde la machinerie de réparation de ces lésions (notamment en impliquant la voie de réparation par jonction non homologue des extrémités), permettant leur persistance après plusieurs cycles de divisions cellulaires [45]. Ainsi, BCR-ABL favorise l'augmentation et la persistance de son propre taux de mutation par un mécanisme dépendant de STAT5, mécanisme s'apparentant à une boucle d'« auto-mutation ». Un autre mécanisme de persistance des lésions semble être l'inhibition par BCR-ABL de l'uracyl DNA glucosylase, intervenant dans la réparation des bases oxydées par excision [43].

D'autres études récentes ont également apporté la démonstration que l'instabilité génétique dans la LMC est présente dans les cellules souches et les progéniteurs [46]. En outre, la genèse uniquement dans le compartiment des cellules souches de ROS dans un modèle murin de LMC en phase chronique aboutit à l'émergence de mutations d'ABL et d'autres gènes, tels que Ikaros ou TRP53 (l'homologue murin de P53) [46]. Notons également que l'inhibition de BCR-ABL par ITK dans ce modèle n'est pas suffisante pour réguler le taux de production de ROS. Les conséquences de l'instabilité génétique sur la progression de la LMC sont illustrées par la figure : 9.

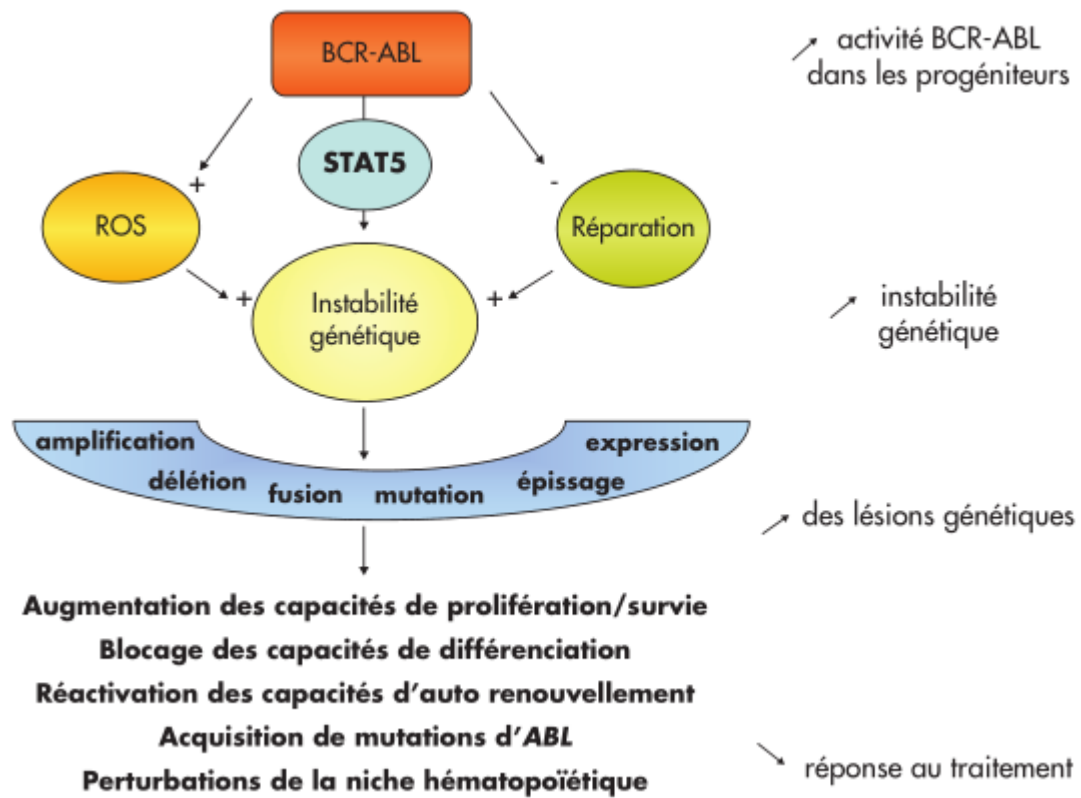


Figure 9 : schéma des principaux événements conduisant à l'acquisition de lésions génomiques additionnelles au cours de la transformation aigue, et de leurs principales conséquences. [38]

IV. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

les patients se plaignent surtout de signes généraux (fébricule, sueurs, amaigrissement, asthénie), de sensation de pesanteur de l'hypocondre gauche. En cas d'hyperleucocytose extrême, des manifestations en rapport avec l'hyperviscosité peuvent s'observer à types de troubles neurologiques ou sensoriels, priapisme). En fait, au moins 30 à 40 % des cas diagnostiqués actuellement sont cliniquement asymptomatiques et découverts à l'occasion d'un examen systématique. Une splénomégalie est présente dans environ 70 % des cas, accompagnée d'une hépatomégalie dans 20 à 30 % des cas.[47]

La LMC évolue en trois phases :

1. Phase chronique (3 à 5 ans) :

Cette première phase est d'installation progressive ; Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40 % des cas). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer:

- une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs.
- un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive.
- des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels.[21]

C'est une phase pendant laquelle le diagnostic est le plus souvent fait. Elle est favorable et la maladie se contrôle par la thérapeutique. L'hémogramme se normalise en 1 à 3 mois et la splénomégalie disparaît. Le chromosome Ph disparaît du sang mais subsiste dans la moelle. L'hyperplasie granuleuse disparaît du myélogramme. Cette rémission persiste 3 à 8 mois mais la rechute est constante.

2. Phase d'accélération (6 à 8 mois) :

Cette phase est inconstante : elle se caractérise par une résistance progressive au traitement et précède la survenue de la transformation aiguë.

Elle est évoquée devant l'apparition de signes généraux, une hyperleucocytose et une thrombocytose de plus en plus difficiles à contrôler ou, à l'inverse, une anémie et/ou une thrombopénie qui ne se corrigent pas malgré les réductions de doses du traitement, une augmentation de la basophilie et de la blastose sanguine, une blastose médullaire qui se majore mais qui reste inférieure à 30 %.

3. Phase d'acutisation ou crise blastique(3 à 6 mois) :

C'est le mode d'évolution terminal de la LMC après 3 ou 4 ans d'évolution. Mortelle en quelques mois, elle est ou non précédée d'une phase d'accélération. Elle se caractérise, à des degrés variables, par une altération de l'état général, des douleurs osseuses, une majoration de l'anémie et de la thrombopénie, une augmentation de la blastose sanguine et médullaire (> 30 %). Il peut s'agir d'une transformation myéloïde ou lymphoblastique. Le caryotype peut retrouver des anomalies cytogénétiques surajoutées. Sans traitement, la médiane de survie est de 36 à 40 mois, l'évolution vers la transformation aiguë étant inéluctable [1].

V. DIAGNOSTIC DE LA LMC

Le diagnostic de LMC est triple : cytologique, cytogénétique et moléculaire.

1. diagnostic cytologique

L'examen biologique essentiel est l'hémogramme.

1.1 Hémogramme

L'hémogramme est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic.

- L'hyperleucocytose est franche, supérieure à $20 \cdot 10^9 /l$, majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles, associée à une basophilie et à une éosinophilie. La myélémie est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation, et la blastose est faible lors de la phase chronique ($< 5\%$).
- L'anémie (normocytaire et normochrome avec un VGM : 82-98 fl et TCMH : 27-32 pg) est peu courante et modérée ; le taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl chez l'homme et inférieur 12g/dl chez la femme.
- La thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à $500\,000/mm^3$. Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée.[21]

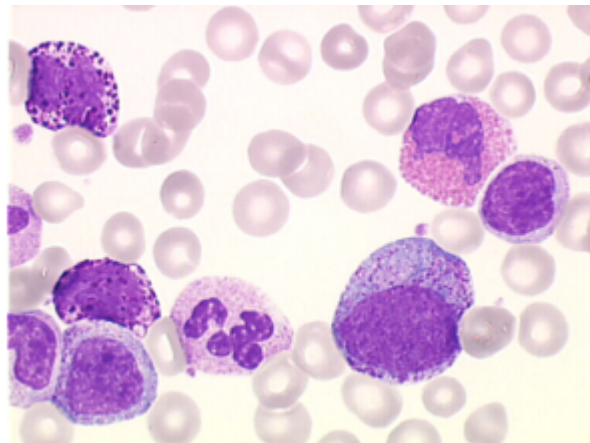


Figure 10 : Aspect du frottis sanguin au diagnostic. [15]

1.2 Le myélogramme

Un myélogramme est alors réalisé. Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic.

En effet, il ne fait que confirmer l'hyperplasie myéloïde. Il est en revanche indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes et préciser le stade de la maladie. Il permet également de réaliser le caryotype.[1]

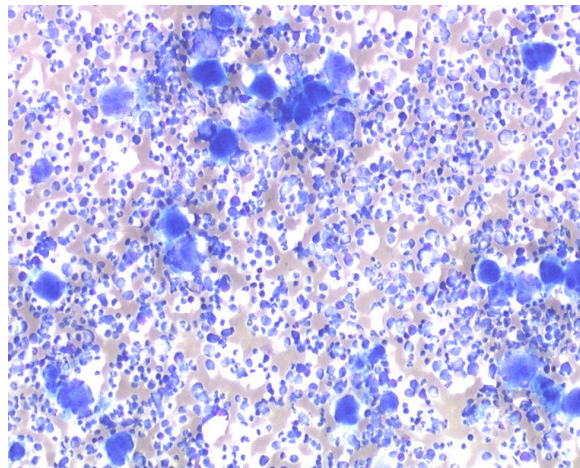
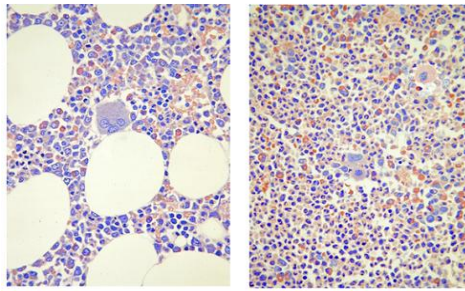


Figure 11 : Etalement médullaire richement cellulaire, avec nombreux mégacaryocytes (de taille normale ou réduite) [15]

1.3 Biopsie ostéo-médullaire

Inutile au diagnostic de LMC, elle affirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules adipeuses. Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie.[21]

Moelle Normale LMC Phase Chronique



Biopsie Ostéo médullaire

Figure 12 : biopsie ostéo-médullaire présentant une moelle normal et une moelle en phase chronique e la LMC [48].

2. Diagnostic cytogénétique

Le diagnostic cytogénétique se compose de deux éléments : La cytogénétique conventionnelle ou le caryotype et la cytogénétique moléculaire (FISH)

2.1 Cytogénétique conventionnelle (le caryotype) :

Le caryotype est l'examen de référence [1] ; consiste en l'établissement de la carte des chromosomes humains. Le but de Cette technique est de déterminer la réponse cytogénétique, c'est-à-dire le nombre de cellules positives pour le chromosome Ph. [14] (figure 13).

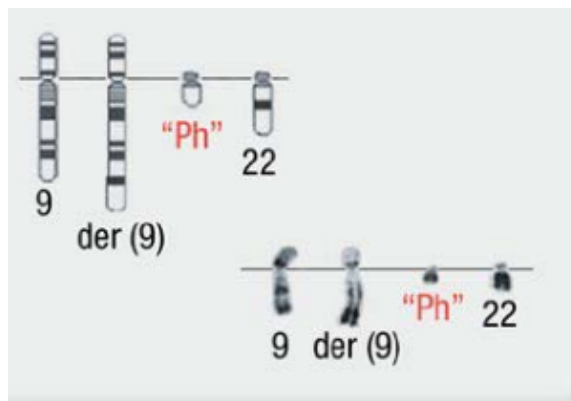


Figure 13 : représentation schématique du Chromosome Philadelphie en caryotypie conventionnelle [1].

Le caryotype est réalisé sur un prélèvement médullaire ou sur un prélèvement de sang si la myélémie est nette. [14] (et l'examen du frottis médullaire montre une moelle très riche, avec importante hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire).

L'étude cytogénétique, après culture à court terme, met en évidence dans 95 % des cas, une translocation t (9;22) : petit chromosome 22 (22q-) appelé chromosome Philadelphie (Ph) et chromosome 9 allongé (9q+).mais Un faible pourcentage des patients éprouvant les manifestations cliniques de la LMC ne possède pas de chromosome Ph détectable par analyse cytogénétique, mais présente un réarrangement du gène BCR sur le chromosome 22.

Cette technique, sans a priori, réalisée sur 20 à 30 mitoses, permet également de détecter, rarement au stade du diagnostic, plus souvent au cours de L'évolution,des anomalies additionnelles (trisomie 8, iso-chromosome 17, duplication du chromosome Ph) [49].

2.2 Cytogénétique moléculaire : (FISH)

La technique de FISH (hybridation in situ en fluorescence) permet l'identification de la translocation au moyen de sondes jouxtant les points de cassure (figure 14) [50].

L'analyse est possible sur métaphases et sur noyaux (Fish inter-phasique). L'utilisation simultanée de deux sondes marquées par deux fluorochromes différents améliore la spécificité. La méthode est quantitative, on analyse généralement plusieurs centaines de cellules. Il existe des sondes pouvant détecter les réarrangements m-BCR et M-BCR [51].

L'utilisation de sondes fluorescentes dites FISH permet de visualiser directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux des globules blancs, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas.

L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype [14].

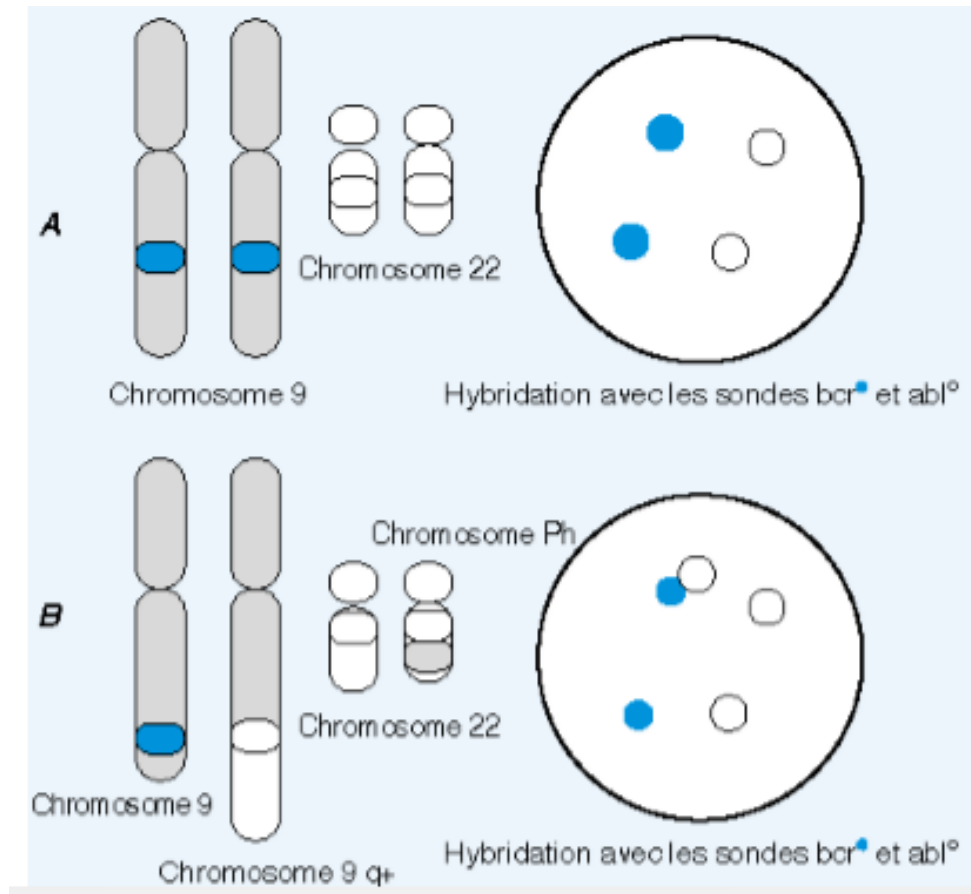


Figure 14 : Analyse de la translocation BCR/ABL par technique FISH (hybridation in situ en fluorescence). **A :** chromosomes normaux. **B :** LMC : on observe plusieurs signaux d'hybridation avec la sonde BCR * dont l'un est colocalisé avec un signal ABL ° [51].

3. Diagnostic moléculaire : biologie moléculaire (la RT-Q-PCR (Real-Time Quantitative PCR)).

Le critère fondamental du diagnostic est la présence du gène de fusion BCR-ABL détecté par biologie moléculaire ; La PCR met en évidence le transcrit du gène de fusion BCR-ABL dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir du sang. [21]

Le nombre élevé de stratégies de quantification proposées dans la littérature reflète bien la difficulté à obtenir des résultats fiables et reproductibles. L'introduction d'une molécule reportée fluorescente dans le milieu réactionnel de PCR et la détection des produits de PCR par une méthode fluorimétrique a conduit au développement des techniques de PCR quantitative en temps réel [52]. Ces dernières reposent, non plus sur une détection en point final des produits de PCR formés, mais sur une analyse de la cinétique de la réaction PCR au moyen d'un système capable de détecter « en tube fermé » les produits de PCR formés après chaque cycle d'amplification [53]. la PCR quantitative est utile au suivi de la maladie résiduelle et de l'efficacité thérapeutique (figure : 15) [4].

Le ratio initial de transcrit chimérique par rapport au gène ABL [BCR-ABL/ABL] reflète la masse leucémique totale et sera ainsi mesuré régulièrement [14]

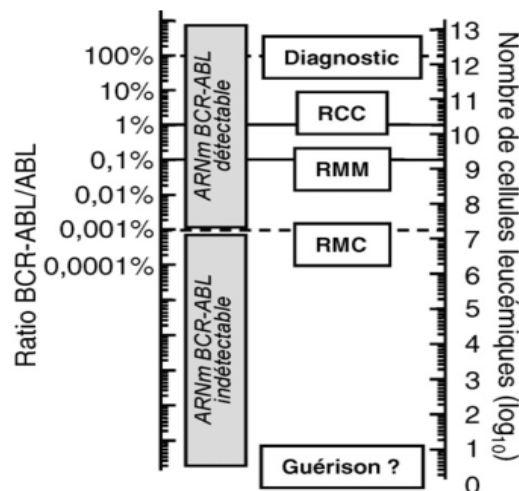


Figure 15 : Correspondance entre le ratio BCR-ABL/ABL, le nombre de cellules leucémiques et la réponse au traitement. RCC, réponse cytogénétique complète; RMM, réponse moléculaire majeure; RMC réponse moléculaire complète. [4].

La quantification est effectuée en présence d'une gamme de standards (plasmides BCR-ABL et ABL). Afin de standardiser les résultats, les conditions opératoires ont été fixées au niveau européen et des facteurs de conversion propres à chaque laboratoire ont été déterminés [54,55].

Le suivi BCR-ABL/ABL est présenté sous forme de courbes et permet de vérifier le type de réponse au traitement (figure 16). [4].

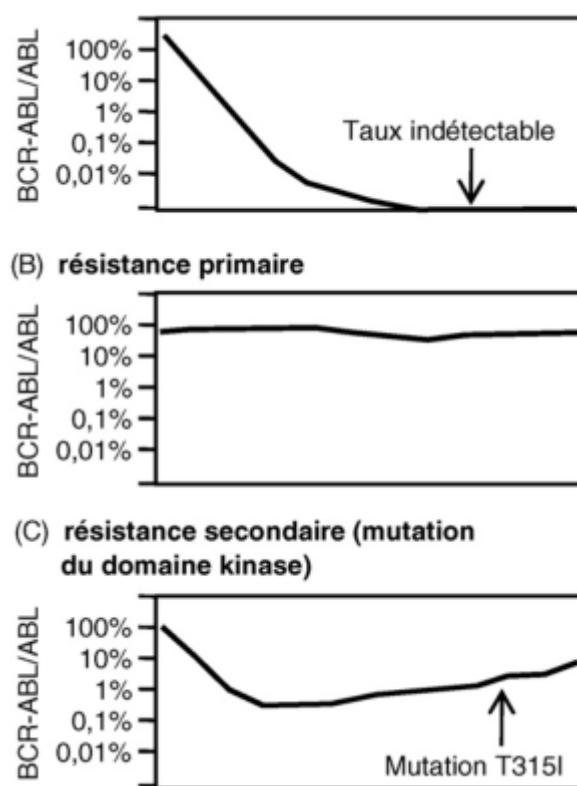


Figure 16 : Courbes de suivi BCR-ABL/ABL. Les pourcentages BCR-ABL/ABL sont représentés en coordonnées logarithmiques. Pour les trois exemples, la période de suivi est de 30 mois. [4].

L'intérêt du suivi moléculaire réalisé par RT-Q-PCR réside dans son importance dans l'évaluation de la réponse aux ITK [56].

4. Autres examens biologiques :

- Le taux des phosphatases alcalines leucocytaires :

Il est typiquement effondré dans la LMC en phase chronique mais cet abaissement n'est pas constant puisque le taux peut augmenter en cas de grossesse, d'infection ou de crise de goutte.

- Les anomalies de l'hémostase :

Une thrombopathie est fréquente expliquant les anomalies de l'adhésion et de l'agrégation et l'allongement du temps de saignement. D'autres troubles de la coagulation, tels que l'abaissement du facteur V ou du facteur VIII, ont été observés.

- Les anomalies biochimiques :

L'acide urique est augmenté dans le sang et dans les urines, source de complications possibles à prévenir par les mesures d'hydratation alcaline. Le taux de la lactico-déshydrogénase peut être élevé, de même que la vitamine B12, la transcobalamine I et le lysozyme. A signaler enfin, les fausses hypoglycémies et hyperkaliémies, artéfacts habituels liés à l'hyperleucocytose et à la thrombocytose.

- Les cultures de moelle :

Elles ne sont pas utiles en pratique courante. La culture des cellules médullaires en milieu semi-solide et en présence de facteur de croissance, permettent de mettre en évidence une très forte augmentation du nombre des progéniteurs (CFU-GM, CFU-E, BFU-E, CFU-GEMM), dans la moelle, comme dans le sang.

- Le fond d'œil :

Il révèle une petite rétinite leucémique asymptomatique.

- L'échographie abdominale :

Elle permet la mesure précise des volumes spléniques et hépatiques.

Au total, la LMC en phase chronique est le plus souvent de diagnostic facile quand l'hémogramme est typique et qu'il existe une splénomégalie. De plus en plus souvent cependant, le diagnostic est fait au cours de l'enquête étiologique d'une hyperleucocytose modérée isolée. [48]

5. Diagnostic différentiel

1. Lors de la phase chronique

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

1.1. Myélémies réactionnelles

Elles sont secondaires à une infection, souvent grave, une corticothérapie ou des métastases médullaires ; caractérisées par l'absence de blastes circulants et le faible nombre de promyélocytes. De plus, on n'observe jamais de chromosome Philadelphie.

1.2. Les autres syndromes myéloprolifératifs

❖ Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive

Elle se développe plus couramment chez des sujets âgés de plus de 60 ans. Elle se caractérise par une hyperleucocytose avec myélémie et surtout une érythroblastose sanguine aboutissant à l'érythromyélémie très caractéristique. La moelle est le siège d'une fibrose plus ou moins importante, rendant difficile la réalisation du myélogramme, et le chromosome Philadelphie n'est jamais retrouvé à l'analyse cytogénétique.

❖ Thrombocyémie essentielle

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

❖ Leucémie myélomonocytaire chronique

C'est probablement l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles : il s'agit d'une entité frontière entre le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique. Il existe une hyperleucocytose avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose (> 1

000/mm³). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrit de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire.

❖ **Maladie de Vaquez**

Les Signes fonctionnels sont sous la dépendance du *syndrome d'hyperviscosité*. Taux de plaquette ressemble fortement à celle de la LMC, toutefois sans blastose. Le score des phosphatases alcalines leucocytaires est augmenté. C'est seulement l'*absence de chromosome Phi* qui permet d'éliminer une forme polyglobulique de LMC.

2. Lors de la phase aiguë

Le problème diagnostique est celui des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à chromosome Philadelphie. La LAL à chromosome Ph constitue le diagnostic différentiel possible d'une LMC en phase de transformation aiguë de phénotype lymphoïde. Si la présence d'une splénomégalie et d'une myélémie associée à une basophilie oriente plutôt vers un diagnostic de LMC acutisée, seul le caryotype réalisé lors de la rémission après chimiothérapie d'induction permettra de trancher, en montrant dans le cas d'une LMC acutisée la persistance du chromosome Ph dans toutes les métaphases analysées [21,57].



Facteurs pronostics

VI. FACTEURS PRONOSTICS

1. Score de Sokal :

Sokal et al. Ont défini, en 1984, des critères biologiques et cliniques séparant les patients en groupes pronostiques différents. Un calcul logarithmique complexe à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre des plaquettes) permet pour chaque malade d'avoir une valeur appelée indice de Sokal .[58]Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente : un groupe à faible risque avec un indice inférieur à 0,8 et une survie médiane de 60 mois, un groupe à risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 et une survie médiane de 44 mois et enfin, un groupe à haut risque avec un indice supérieur à 1,2 et une médiane de survie de 32 mois.

Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans.[59]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.

❖ Critères pronostiques dits de Sokal :

Score de Sokal :

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

Âge : âge en années

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9 / l$

Blastes : pourcentage de blastes 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

Blastes : pourcentage de blastés circulants

Plaquettes : taux de plaquettes en $N 10^9/l$

Hématocrite : hématocrite en %

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin. [21]

2. Score de Hasford :

Hasford et al. Ont montré, en 1998, chez 1303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron (INF). Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale.[60] Cet indice est calculé à partir de l'âge, de la taille de la rate, du pourcentage de blastés circulants, de l'éosinophilie, de la basophilie et du taux de plaquettes. Trois groupes sont ainsi formés : dans le groupe à bas risque, avec un index inférieur ou égal à 780, la médiane de survie est de 98 mois ; dans le groupe à risque intermédiaire, d'index compris entre 780 et 1 480, elle est de 65 mois ; dans le groupe à haut risque, d'index strictement supérieur à 1 480, elle est de 42 mois. [21]

❖ **Critères pronostiques dits de Hasford ou Euroscore :**

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

Âge : âge en années.

Rate : taille en cm sous le rebord costal.

Blastés : pourcentage de blastés circulants.

Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants.

Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas.

Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < $1\,500 \times 10^9/l$ et 1 dans les autres cas. [21]

3. Score de Gratwohl :

Il s'agit du score de risque calculé en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques lorsqu'il existe un donneur identifié et une indication d'allogreffe conventionnelle. C'est le score de Gratwohl [61] qui sera utilisé. Il tient compte du donneur de cellules souches, du stade évolutif de la LMC, de l'âge du patient, du sexe du donneur et du receveur et de l'intervalle entre le diagnostic et la greffe. [1]

Tableau I : Score de Gratwohl (0 à 7) [62].

Score	0	1	2
Stade	Phase chronique	Phase accélérée	Transformation aiguë
Age	< 20	20 à 40	> 40
Sexe D/R	Autre	F/H	
Donneur	Géno-identique	Non apparenté	
Diagnostic-Greffe	< 1 an	> 1	

Ce score permet de prédire un taux de survie à long terme sans rechute variant de 25 % à 75 %, et donc de poser au mieux les indications d'une greffe d'emblée (*Tableau II*).

Tableau II : Résultats selon le score de Gratwohl [62]

Score	N	LFS	Survie	TRM	Rechute
0-1	634	60%	72%	20%	23%
2	881	47%	62%	31%	32%
3	867	37%	48%	46%	31%
4	845	35%	40%	51%	28%
5-7	275	18%	20%	72%	35%

N = nombre de patients

LFS = survie sans maladie

TRM = mortalité due à la greffe

4. Score d'EUTOS :

Dans un souci de simplification, le score EUTOS a été Publié en 2011[63]: il dépend uniquement de la basophilie sanguine et de la taille de la rate à l'examen clinique. La somme de ces deux paramètres affectés de coefficients définit la probabilité du patient de ne pas être en réponse cytogénétique complète à 18 mois de traitement. Le patient est donc considéré comme ayant un risque élevé si son score EUTOS est supérieur à 87.

Ces scores pronostiques ont donc été élaborés dans le contexte de traitements différents et leur significativité dépend du traitement institué. Cependant, le score de Sokal reste le plus utilisé en pratique, bien qu'il soit antérieur aux thérapeutiques actuelles. [64]

*Traitement de la leucémie
myéloïde chronique*

VII. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

1. Evolution du traitement de la LMC au fil du temps:

L'utilisation de l'arsenic était la seule thérapie bien documentée de la LMC dans le XIXème siècle. La solution de Fowler à base d'arsenic a sans aucun doute réduit le taux de leucocytes, mais n'a probablement eu que peu d'effet sur la survie des patients. Plusieurs préparations à base d'arsenic, en dépit de leur toxicité, ont continué à être utilisées pour le traitement de la LMC jusqu'à l'introduction de la radiothérapie au début de 1900, et même aussi bien plus tard quand en 1938 Forkner et al. ont recommandé leur utilisation dans certains cas de leucémies qui étaient devenus réfractaires à la radiothérapie [65] Dans la première moitié du XXème siècle, les patients ont été traités principalement par la radiothérapie, un traitement palliatif qui est resté le traitement standard de la LMC pour plus de 50 ans.

Ensuite, l'introduction du busulfan puis de l'hydroxyurée, avait largement remplacé la radiothérapie dans les années 1960 mais ces deux agents n'avaient pas la capacité ni de modifier la survie ni d'induire un certain degré de négativité du chromosome de Philadelphie (Figure 17) [66].

Le busulfan a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas [67], mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont pu être rapportées (1 à 2,5 %). Cette thérapeutique est connue pour ces propriétés myélosuppressives tardives. Ce médicament peut aussi provoquer des aplasies médullaires, des fibroses pulmonaires, un taux important de stérilité, une pigmentation cutanée et des cataractes.

Aussi, le busulfan fut-il rapidement abandonné lors de la découverte, dans les années 1970, de l'hydroxyurée. Prescrite à la posologie de 40 mg/kg/j, elle permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes dans 39 à 53% des cas. C'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, diminuant la synthèse d'ADN. Les effets indésirables sont moins sévères et se caractérisent par une macrocytose, une atrophie cutanée responsable d'ulcères, une aphtose et une photosensibilisation.

C'est seulement en 1993 qu'une étude randomisée allemande a permis de démontrer la supériorité de l'hydroxyurée sur le busulfan avec un allongement significatif de la médiane de survie[64].

L'hydroxyurée (Hydréa ®) garde sa place en cas d'hyperleucocytose symptomatique (50 mg/kg si GB > 50 g/l ; 20 mg/kg si GB entre 10 et 50 g/l) et/ou de thrombocytose supérieure à 1 000 g/l, pour avoir une chute plus rapide de la leucocytose avant de débiter un traitement spécifique. Des hypo-uricémiants sont alors systématiquement associés. [14].

Ensuite, à partir de 1980, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est devenue le traitement de choix pour les patients atteints de LMC. L'allogreffe est le seul traitement curatif capable d'obtenir l'éradication de la LMC. La survie à long terme était de l'ordre de 50 à 80 % dans la plupart des études [68,69]. A ce bénéfice s'oppose la mortalité liée à ce traitement. Un autre inconvénient de la greffe est qu'elle est restrictive aussi bien en ce qui concerne l'âge du patient que la disponibilité d'un donneur HLA identique. Ainsi, l'allogreffe de moelle osseuse était proposée seulement à un nombre limité de patients.

Les années 1980 ont vu émerger aussi de nouveaux traitements pour la LMC tels que l'interféron alpha (Figure 17). Contrairement aux traitements conventionnels, l'interféron alpha a produit des réponses cytogénétiques durables dans près d'un tiers des patients [70]. Par rapport à l'hydroxyurée et le busulfan, les essais cliniques randomisés ont démontré que l'interféron avait un avantage de survie en prolongeant la phase chronique, ce qui permet de retarder l'apparition de la crise blastique avec l'ensemble de ses complications [67].

Par la suite, une étude prospective randomisée a montré une survie améliorée chez les patients traités avec l'association de l'interféron alpha et de la cytarabine par rapport à ceux traités par l'interféron seul [71]. Les remissions cytogénétiques induites par l'interféron étaient durables même après l'arrêt du traitement [72]. Cela a été associé à une survie supérieure à dix ans. Ainsi, l'interféron alpha a progressivement remplacé à la fois le busulfan et l'hydroxyurée dans la gestion de la LMC en phase chronique surtout si les patients n'étaient pas candidats à une greffe de cellules souches allogéniques [73].

Le bouleversement de la prise en charge et du pronostic des patients atteints de LMC viendra donc en 1998 avec l'avènement en clinique du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), le mésylate d'imatinib, dont l'AMM date de 2001. [64] c'est **l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase** ; l'imatinib a remplacé l'interféron alpha et la greffe comme traitement de première intention pour les patients atteints de LMC en phase chronique. [65]

L'action spécifique, ciblée, de cet agent a nécessité une révision intégrale des principes de surveillance et de traitement de la maladie à toutes ses phases. L'amélioration des résultats en termes de réponse et en termes de survie sous imatinib a été spectaculaire, mais l'enthousiasme a été quelque peu tempéré par l'apparition de résistances primaires (phases avancées de la maladie essentiellement) ou plus souvent secondaires (phases chroniques plus volontiers) et d'intolérances vraies à l'imatinib [74] renvoyant les patients à l'utilisation des thérapeutiques antérieures d'efficacité moindre et de toxicités plus élevées (interféron alfa, allogreffe).

À partir de 2005, une nouvelle génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase (dits de deuxième génération, ITK 2) a représenté une nouvelle alternative thérapeutique pour des patients intolérants ou résistants à l'imatinib, au-delà de la première ligne et a nécessité une nouvelle révision des algorithmes thérapeutiques. Ces ITK 2 sont pour deux d'entre eux (dasatinib, nilotinib) commercialisés en première ligne de traitement des LMC en phase chronique depuis fin 2010 [75, 76] et les résultats observés à ce jour laissent espérer un allongement considérable de la survie des patients au prix des toxicités faibles. [77]

Les mutations atteignant le BCR-ABL sont derrière le développement de deux nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase l'un de deuxième de génération et l'autre de troisième génération: le bosutinib et le ponatinib qui ont obtenues l'AMM en très récemment en 2012.

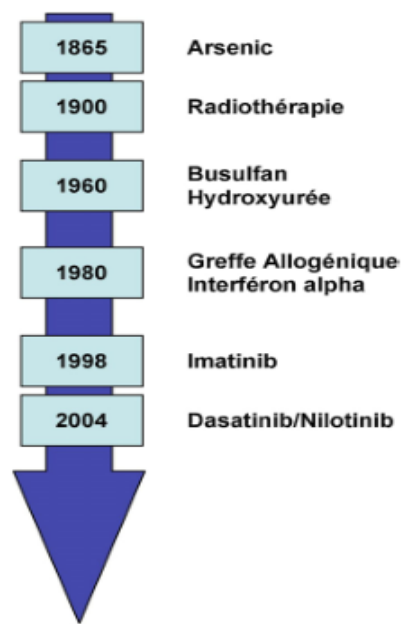


Figure 17 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) [65].

2. Traitements de la leucémie myéloïde Chronique sous l'ère des inhibiteurs de la tyrosine kinase :

2.1 Les protéines kinase :

Les échanges phosphocalciques jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement cellulaire. Au cœur de la régulation de ces fonctions, les kinases, en partenariat avec les phosphatases, assurent l'équilibre des phosphorylations et des déphosphorylations de protéines clés qui gouvernent les cascades enzymatiques initiant ou interrompant l'activation cellulaire.

Trois acides aminés la sérine, la thréonine et la tyrosine sont susceptibles, de par la présence d'un groupement hydroxyle libre dans leur structure, de recevoir des ions phosphate. Ceux-ci sont prélevés par les kinases sur de l'adénosine triphosphate (ATP), présent dans le cytosol, et sont transférés sur des protéines partenaires (figure 18). Les tyrosines kinases constituent ainsi l'une des grandes familles de régulateurs du métabolisme cellulaire, et on dénombre près de 200 gènes codant pour des protéines de ce type.

La première tyrosine kinase a été découverte dans des cellules de poulet infectées par le virus du sarcome de Rous : cette origine lui a donné le nom de v-Src pour Sarcoma kinase. Son équivalent c-Src a ensuite été mis en évidence dans les cellules eucaryotes. Plus tard, deux grands groupes de tyrosine kinases ont été décrits : **les récepteurs à tyrosine kinases et les tyrosines kinases non récepteurs**. Les premiers sont des protéines transmembranaires qui dépendent de signaux extérieurs à la cellule pour leur activation, cette dernière étant liée à l'activité enzymatique de la portion intra cytoplasmique de la molécule. Les secondes sont des molécules cytosoliques ou nucléaires qui relaient les signaux cellulaires.

Dans de nombreux cancers, les fonctions cellulaires de prolifération et d'activation s'emballent sous l'effet d'anomalies structurales ou fonctionnelles de ce système de régulation phosphocalcique, touchant notamment des tyrosine kinases. La découverte des kinases a valu à E.H. Fischer et E.G. Krebs le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1992. Leurs découvertes avaient déjà conduit à l'époque les laboratoires de recherche de l'industrie pharmaceutique à s'intéresser à des drogues capables d'interférer avec les dérégulations de ces éléments essentiels de la physiologie cellulaire et ainsi d'avoir une action anticancéreuse. [78].

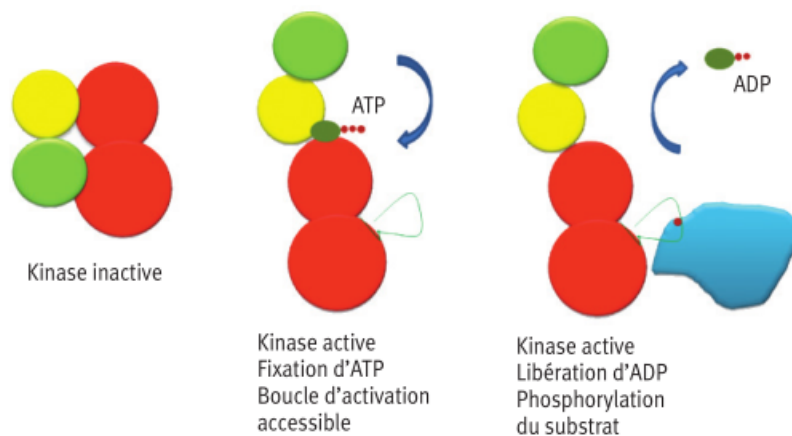


Figure 18 : Phosphorylation des protéines par les kinases. [78].

2.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinases :

Les premiers travaux visant à inhiber l'effet des tyrosines kinases remontent au début des années 1980. À cette époque, deux approches étaient développées pour inhiber de la façon la plus spécifique possible les tyrosines kinases : la synthèse d'inhibiteurs de leurs substrats ou celle de petites molécules interférant avec le site de fixation de l'ATP. La première hypothèse avait d'abord été retenue, car on supposait qu'il existait une grande similitude structurale entre les sites de fixation de l'ATP des différentes tyrosines kinases.

À la fin de l'année 1989, l'équipe de A. Levitzki proposait le nom de Tyrphostin (pour Tyrosine phosphorylation inhibitors), en rapportant ses travaux sur de petites molécules initialement identifiées comme étant capables d'inhiber les effets de la stimulation du récepteur de l'EGF-R par son ligand (79, 80).

Plusieurs familles moléculaires ont été identifiées comme capables de bloquer le site de fixation de l'ATP sur les tyrosines kinases (encadré) [81]. Elles ont été développées après que des études en cristallographie ont montré que cette région était potentiellement intéressante pour la synthèse d'inhibiteurs structuraux.

Encadré. Familles moléculaires des inhibiteurs de tyrosine kinases. [78].

Quinazolines
Pyrido[d]- et pyrimido[d]-pyrimidines
Pyrazolo[d]-pyrimidines
Pyrrolo[d]pyrimidines
Phénylamino-pyrimidines
Dérivés de l'acide 1-oxo-3-aryl-1H-indène-2-carboxylique
Indolin-2-ones substituées
Staurosporine

3. Médicaments de la leucémie myéloïde chronique :

3.1 Inhibiteur de tyrosine kinase de première génération :

IMATINIB(Glivec®)

Le développement et la mise à disposition de l'imatinib à la fin des années 1990 ont totalement révolutionné la prise en charge de la LMC. Au-delà de la LMC, cela marque l'avènement des thérapies ciblées orales pour un grand nombre de tumeurs solides.

Avec l'utilisation de l'imatinib (STI571), (figure : 19) la LMC est passée au statut de maladie chronique. L'évaluation de la qualité de vie a pris une importance croissante, la question de l'accompagnement des patients au long cours et de l'observance des traitements s'est également posée avec de nouvelles attentes dans le domaine de la pharmacie clinique et un rôle accru à mieux définir pour le pharmacien clinicien.

Le développement d'ITK de nouvelles générations comme le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et, plus récemment, le ponatinib ont ensuite enrichi l'arsenal thérapeutique de la LMC. Les médicaments utilisés sont indiqués dans le (Tableau III) [14].

Tableau III: Médicaments spécifiques de la LMC [155,177].

DCI	Nom commercial	Formes galéniques	Dosages
Imatinib	Glivec ®	Comprimé pelliculé	100/400 mg
Dasatinib	Sprycel ®	Comprimé pelliculé	20/50/70/100/140 mg
Nilotinib	Tasigna ®	Gélule	150/200 mg
Bosutinib	Bosulif ®	Comprimé pelliculé	100/500 mg
Ponatinib	Iclusig ®	Comprimé pelliculé	15/45 mg

L'imatinib est le plus étudié des ITK .c'est l'inhibiteur de tyrosine kinase de première génération ; L'étude pivot est l'étude IRIS avec 1 106 patients qui a comparé l'imatinib à la

dose de 400 mg/j à l'interféron- α / cytarabine [82]. C'est aussi l'étude pour laquelle on dispose du recul le plus important. Les résultats ont bouleversé la prise en charge de la LMC et on retiendra le caractère durable des réponses dans le temps. On note à 8 ans : une survie globale de 85 % et une survie de 93 % en considérant uniquement les décès liés à la maladie [83, 84]. Si l'on intègre les autres études réalisées avec l'imatinib en première ligne [85,86], on peut retenir :

- une proportion de patients atteignant une RCyC et une RMM à 1 an variant de 49 à 77 %, et de 18 à 58 % respectivement ;
- la plupart des patients restent en phase chronique contrôlée : 93 % d'entre eux sont toujours en phase chronique après 6 ans sous ITK [83] ;
- une proportion de patients recevant encore de l'imatinib comme traitement initial dans l'étude IRIS d'environ 50 % à 8 ans.

Malgré des pourcentages de réponses spectaculaires, le pourcentage de patients sous imatinib au long cours souligne la nécessité de disposer d'autres ITK pour les patients en échec ou intolérants à l'imatinib. L'augmentation de la dose à 600 mg/j ou 800 mg/j permet une augmentation des RCH et RCyC, avec une étude comparative qui a montré la supériorité du schéma à 800 mg/j [86].

L'imatinib induit également des réponses significatives mais transitoires dans les phases accélérées et blastiques de la LMC, avec des doses plus élevées de l'ordre de 600 à 800 mg/j [87,88].

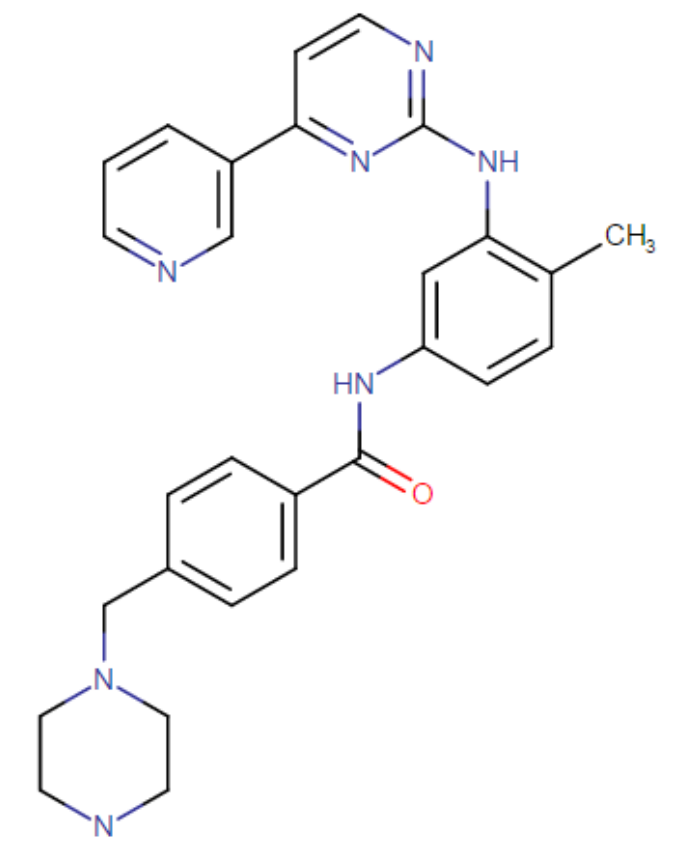


Figure 19 : structure de l'imatinib [89].

3.1.1 Mécanisme d'action :

La connaissance de la biologie moléculaire de la LMC et du rôle central de l'activité aberrante de la protéine BCR-ABL a conduit au développement des thérapies ciblant spécifiquement cette protéine.

L'imatinib est une petite molécule active par voie orale et qui inhibe spécifiquement l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL. Elle occupe la poche ATP de la protéine, bloque l'accès aux molécules d'ATP et inhibe ainsi la phosphorylation des protéines avec un résidu tyrosine impliquées dans la transduction de signaux cellulaires (Druker 1996, 2000) (Figure 20). L'imatinib possède également un anti-PDGFR et un anti- récepteur c-kit mais une activité quasi nulle sur les autres tyrosines kinases [90].

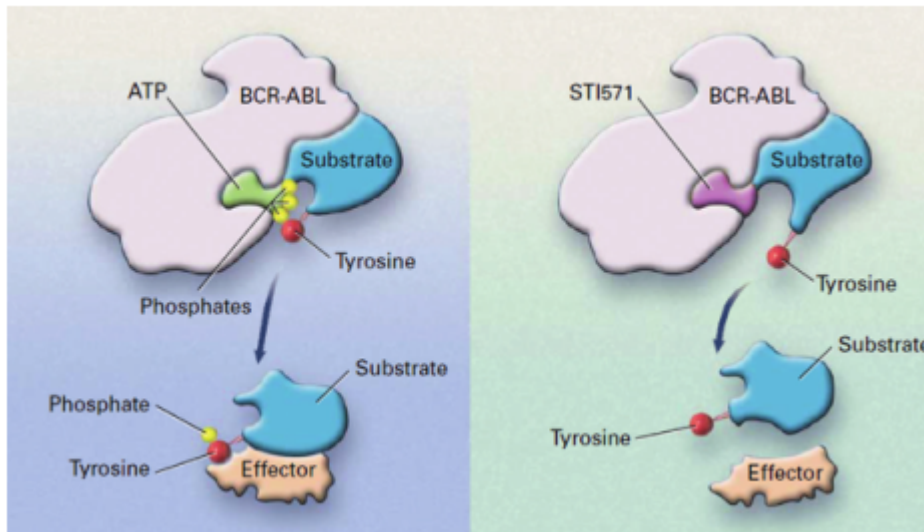


Figure 20 : Mécanisme d'action de l'imatinib [91].

À gauche : l'oncoprotéine BCR-ABL avec une molécule d'ATP dans la poche à kinase. Le substrat peut-être phosphorylé sur le résidu tyrosine, être ainsi activé et interagir avec d'autres effecteurs. À droite : le STI571 (imatinib) occupe la poche et empêche la fixation d'ATP et la phosphorylation du substrat.

3.1.2 Pharmacocinétique :

❖ Absorption :

L'imatinib est actif par voie orale et passe la muqueuse digestive avec une excellente biodisponibilité de l'ordre de 98% indiquant également une absence d'effet de premier passage hépatique. Les données les plus complètes de pharmacocinétique ont été obtenues au cours d'un essai de phase 1 ayant inclus 64 patients atteints de LMC ; après 24 heures et 7 jours d'administrations répétées d'imatinib[92]. La pharmacocinétique est linéaire de 25 mg à 1g et le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est compris entre 2 et 4 heures.

❖ Distribution et métabolisme :

L'imatinib montre une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 95 %, essentiellement l'albumine et de façon plus minoritaire l' α 1-glycoprotéine acide (AGP) [93]. La distribution tissulaire est élevée avec un volume de distribution de 400 à 500 L. L'imatinib montre un passage restreint de la barrière hémato-encéphalique (BHE) avec un rapport de concentration LCR/plasma inférieur à 5 %. L'imatinib est en effet substrat pour la Pgp et BCRP, deux transporteurs d'efflux exprimés par le gène de résistance MDR1 et limitant le passage des xénobiotiques au sein de la BHE [94, 95].

L'imatinib montre un métabolisme intense, essentiellement hépatique, avec formation d'un métabolite majoritaire, le N-déméthyl imatinib (CPG 74588). Le CPG 74588 possède également une activité inhibitrice sur BCR-ABL comparable à celle de l'imatinib. Le ratio de concentration plasmatique N-déméthyl imatinib/imatinib est de l'ordre de 15 à 20 % et la demi-vie d'élimination du CPG est de l'ordre de 70 heures, très supérieure à celle de l'imatinib. Le métabolisme s'effectue essentiellement par le cytochrome P450 (CYP) 3A4. D'autres isoformes comme le CYP 3A5 sont impliquées pour les autres métabolites.

❖ Elimination :

L'élimination de l'imatinib est essentiellement biliaire sous forme de N-déméthyl imatinib. Moins de 10 % de la dose d'imatinib ingérée sont retrouvés sous forme inchangée dans l'urine. La fonction rénale a donc très peu d'influence sur la pharmacocinétique de l'imatinib. Un dysfonctionnement hépatique peut conduire à une plus grande variabilité des concentrations plasmatiques d'imatinib et une augmentation modérée de l'aire sous courbe. L'âge, le sexe et poids ne modifient pas de manière significative la pharmacocinétique de l'imatinib [96].

La clairance totale et la demi-vie moyenne d'élimination varient de 180-240ml/min et 15 à 20 heures respectivement [97].

3.1.3 Indications :

- Traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) nouvellement diagnostiquée ou en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. [98].
- Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR.
- Syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alpha.
- L'imatinib est le seul ITK anti-BCR-ABL ayant également une indication dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes Kit (CD 117) positives. [14].

3.1.4 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [99].

3.1.5 Effets indésirables :

- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pouvant être imputables au mésylate d'imatinib ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, fatigue, myalgie, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels péri-orbitaux ou au niveau des membres inférieurs ont beaucoup été observés. Toutes ces manifestations ont pu être contrôlées par des traitements symptomatiques, ou en diminuant les doses de Glivec®.
- Les autres effets indésirables fréquents sont : neutropénie, thrombopénie, anémie, anorexie, vertiges, céphalées, insomnie, conjonctivite, épistaxis, dyspnée, mucite, reflux gastro-œsophagien, élévation des enzymes hépatiques, arthralgie, fièvre et faiblesse.

La rétention hydrique se manifeste par des épanchements pleuraux, une ascite, un œdème pulmonaire et une prise de poids rapide. Ces effets sont habituellement contrôlés par des traitements symptomatiques et cèdent à l'interruption du traitement, mais, potentiellement graves, ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital. [1].

Les cytopénies surviennent surtout pendant les premiers mois de traitement. Une cytolyse hépatique est possible et les hypophosphatémies sont fréquentes. La plupart des événements indésirables ont une intensité faible à modérée et s'atténuent en général au fil du temps. Le médicament ne semble pas comporter d'effets délétères à long terme [100,101].

Dans La LMC en phase avancée, les cytopénies sont plus fréquentes et plus profondes que lorsque l'imatinib est utilisé en phase chronique

3.1.6 Posologie et adaptation posologique

La posologie initiale est de 400 mg/jour dans la phase chronique des LMC. Après le petit-déjeuner ou le déjeuner, avec un verre d'eau sans agrume pour éviter toute acidité ou œsophagite. Le comprimé peut également être broyé et absorbé avec un verre d'eau minérale ou de jus de pomme (approximativement 50 mL pour 1 comprimé de 100 mg et 200 mL pour un comprimé de 400 mg).

Elle est de 600 et 800 mg/jour pour les phases accélérées ou les crises blastiques en administration biquotidienne.

Chez l'enfant, la posologie est de 260 mg/ m² dans la phase chronique, et jusqu'à 340 mg/m² pour la phase accélérée ou la crise blastique.

Cette posologie initiale peut être augmentée pour passer de 400 à 600 ou 800 mg en l'absence d'effets indésirables sévères, de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie dans les circonstances suivantes :

- évolution de la maladie (à tout moment) ;
- absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de trois mois de traitement ;
- absence de réponse cytogénétique après douze mois de traitement ;
- perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique.

Modalités d'augmentation de posologie

• En phase chronique :

Chez l'adulte, le traitement est initié à 400 mg/jour et peut être augmenté à 600, voire 800 mg/jour ; l'administration est alors biquotidienne. La posologie d'initiation chez l'enfant est de 260 mg/m². Elle peut être accrue sans toutefois dépasser la dose adulte, soit 400 mg/jour.

• En phase accélérée ou en crise blastique :

La dose quotidienne adulte recommandée de 600 mg peut être portée à 800 mg/jour, toujours en deux prises.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 340 mg/m². Comme pour la phase chronique, cette dose peut être augmentée jusqu'à atteindre la posologie adulte, soit 600 mg.

Étant donné la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses, les patients devront être surveillés étroitement après chaque augmentation.

En cas de neutropénie ou de thrombopénie sévères, la posologie devra être ajustée.

• Chez le patient en phase chronique :

Lorsqu'à la dose initiale de 400 mg/jour, ou 260 mg/m² chez l'enfant, on constate une numération des polynucléaires $< 1,0 \times 10^9 /L$ et/ou des plaquettes $< 50 \times 10^9 /L$, le mésylate d'imatinib doit être arrêté jusqu'à ce que les chiffres remontent respectivement aux valeurs de $1,5 \times 10^9 /L$ et $75 \times 10^9 /L$.

Au-delà, le traitement est repris à la dose antérieure, soit 400 mg/jour ou 260 mg/m² chez l'enfant.

En cas de récurrence, le même schéma est appliqué mais la reprise du traitement se fait à dose réduite, soit 300 mg/jour pour l'adulte et 200 mg/m² pour l'enfant.

- **Chez le patient en phase accélérée ou en crise blastique :**

La posologie est de 600 mg/jour pour l'adulte ou 340 mg/m² chez l'enfant. S'il survient une neutropénie < 0,5 x 10⁹ /L et/ou une thrombopénie < 10 x 10⁹ /L, la dose de Glivec ® est diminuée à 400 (260 mg/m²) si la cytopénie n'est pas imputée à la leucémie, puis à 300 mg/jour (200 mg/m²) si cette cytopénie persiste deux semaines.

Lorsque la cytopénie perdure au-delà de quatre semaines, le traitement est totalement interrompu jusqu'à ce que les chiffres des polynucléaires et des plaquettes remontent au-dessus de 1 x 10⁹ /L et 20 x 10⁹ /L respectivement. Le traitement est alors repris à dose faible, soit 300 mg/jour chez l'adulte ou 200 mg/m² chez l'enfant. [1].

3.1.7 Terrains particuliers

- **Grossesse** : il n'existe pas de données spécifiques sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Glivec ® ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue d'un risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement.

- **Allaitement** : chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par Glivec ® ne devraient pas allaiter.

- **Patients âgés** : dans les études cliniques, plus de 20 % des patients traités par Glivec ® avaient 65 ans et plus. Par conséquent, bien que la pharmacocinétique de l'imatinib n'ait pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise pour ces patients.

- **Insuffisants rénaux** : l'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par le rein et la clairance rénale de l'imatinib est négligeable. Une diminution de la clairance totale n'est donc pas attendue chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, la prudence est recommandée.

• **Insuffisants hépatiques** : bien que le métabolisme de Glivec ® soit principalement hépatique, l'exposition moyenne à l'imatinib n'est pas augmentée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique. Chez ces patients :

- L'hémogramme et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées ;
- la dose recommandée est de 400 mg/jour. Elle peut être réduite si le patient développe une toxicité.

3.1.8 Associations médicamenteuses à prendre en compte

L'imatinib est métabolisé par le cytochrome CYP3A4. La prudence est requise lorsque l'imatinib est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques azolés, macrolides) alors que son utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 sera évitée : dexaméthasone , phénytoïne , carbamazépine , rifampicine, phénobarbital et millepertuis. [1].

L'imatinib doit être associé avec prudence aux substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit : ciclosporine, pimozide ...

Il peut augmenter potentiellement l'exposition systémique aux substrats du CYP2D6 comme les antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques, les antiarythmiques et le dextrométorphane. La prudence est donc recommandée.

La warfarine (Coumadine ®) étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante de l'imatinib et de paracétamol, lorsque l'antalgique est prescrit à fortes doses car in vitro, l'imatinib inhibe la glyconjugaison du paracétamol.

3.1.9 L'imatinib en pratique :

Les patients ont tendance à arrêter le traitement lorsque la maladie ne se manifeste plus. Cependant, jusqu'à présent, les arrêts intempestifs se sont tous soldés par des rechutes.

Un résultat optimal peut être obtenu par des mesures relativement simples :

- conforter le patient dans l'indication de Glivec ® prescrit par le spécialiste après contrôle de Ph+ car l'amélioration pronostique est indiscutable.
- traiter symptomatiquement les effets indésirables mineurs pour améliorer la tolérance.
- prévenir le spécialiste de l'apparition d'effets indésirables graves.
- ne pas diminuer les posologies en dehors des recommandations du spécialiste.
- encourager fortement le patient à participer aux essais thérapeutiques proposés par les centres investigateurs.
- alerter les patients sur les dangers de l'automédication (paracétamol, millepertuis). La question de l'interruption du traitement en cas de maladie résiduelle indétectable depuis au moins deux ans (résultat contrôlé par deux laboratoires différents) est posée.
- -Le mésylate d'imatinib doit être conservé à l'abri de l'humidité dans le conditionnement d'origine, à une température ambiante inférieure à 30 °C. [1].

3.1.10 Les échecs de l'imatinib

Les échecs de l'imatinib peuvent être liés soit à une résistance au traitement, soit à une intolérance.

3.1.10.1 Résistance

. La résistance à l'imatinib peut être primaire ou secondaire

La résistance primaire est définie par l'absence de réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, de réponse cytogénétique partielle (RCyP) à 6 mois, de réponse cytogénétique complète (RCyC) à 1 an, et de réponse moléculaire majeure (RMM) à 18 mois.

La résistance secondaire correspond à la perte d'une réponse hématologique ou cytogénétique, ou la réascension du taux de BCR-ABL.

.Les causes de ces résistances peuvent être multiples :

❖ Résistances non liées à la cellule

- Le défaut d'observance, longtemps sous-estimé, a récemment été identifié comme un des facteurs principaux de résistance [102].
- La molécule OCT1 joue un rôle essentiel pour permettre l'entrée de l'imatinib dans la cellule. De nombreuses publications récentes ont montré une corrélation entre la qualité de la réponse à l'imatinib, et l'expression de la molécule OCT1. L'évaluation de l'expression de la molécule OCT1 semble avoir une grande valeur pronostique, mais elle n'est pas disponible actuellement en routine [103].
- Le taux sérique résiduel de l'imatinib est influencé par la posologie, mais aussi l'observance du traitement, les capacités d'absorption intestinale, et certaines interactions médicamenteuses. Plusieurs publications ont montré la corrélation entre le taux résiduel de l'imatinib et la qualité de la réponse cytogénétique et moléculaire. La détermination du taux résiduel de l'imatinib est maintenant disponible dans la plupart des centres d'hématologie prenant en charge les LMC [104].
- modifications biologiques : hétérogénéité des cellules LMC, cellules souches quiescentes, évolution clonale, surexpression des SRC [105, 106].

❖ Résistances liées à la cellule

- L'amplification du gène BCR-ABL in vitro a permis d'obtenir des clones cellulaires résistant à l'imatinib [107]. Ce mode de résistance apparaît cependant exceptionnel chez les patients.
- Les mutations dans le domaine tyrosine kinase de BCR-ABL sont responsables de la majorité des résistances à l'imatinib (figure 21). Plus de 100 mutations ont maintenant été décrites, la plupart localisées dans quatre domaines principaux [108] :
 - la boucle P ou zone de liaison avec le phosphate de l'ATP ; les mutations localisées dans cette zone ont pour effet la diminution de l'affinité du médicament pour la protéine;
 - la région charnière. La thréonine en position 315 forme un pont hydrogène avec l'imatinib. En présence de la mutation T315I, on observe une résistance totale envers tous les inhibiteurs de tyrosine kinase fonctionnant comme inhibiteur compétitif de l'ATP;
 - le site enzymatique et le site d'interaction SH2. La méthionine 351 stabilise la protéine dans sa conformation inactive. S'il y a mutation de cet acide aminé (mutation M351T par exemple), la protéine ne sera plus autoinhibée.
 - la mutation sur la boucle d'activation (par exemple H396P). Les mutations présentes dans cette zone peuvent stabiliser la protéine sous sa forme active.

La résistance due à la présence de mutations sur le domaine TK est ainsi la conséquence de deux mécanismes différents: une modification des acides aminés en contact direct avec l'imatinib ou bien une modification des acides aminés entraînant une déstabilisation de la forme inactive ou une stabilisation de la forme active de la protéine. Si dans certains cas, la résistance aux mutations peut être levée par une augmentation de la dose d'imatinib (600mg, voire 800mg par jour), dans d'autres cas la disponibilité des ITK de deuxième génération permet d'obtenir des réponses chez la plupart des patients ayant des mutations en dehors de la mutation «gatekeeper» T315I [4]

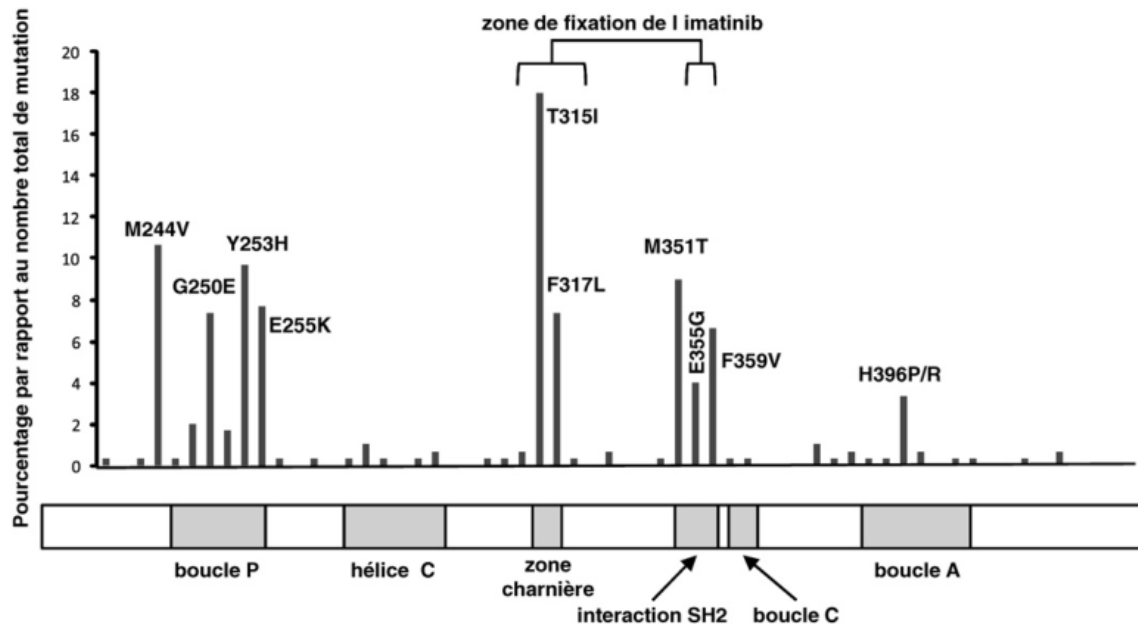


Figure 21: Distribution des mutations tout au long du domaine tyrosine kinase d'Abl. Boucle P, site de fixation du phosphate de l'ATP; boucle C, site catalytique; boucle A, boucle d'activation. Les mutations les plus fréquentes sont indiquées. [4]

La fréquence des mutations augmente avec le stade évolutif de la LMC atteignant 80 % pour les phases blastiques. Elles sont liées à une instabilité génétique et accompagnent ou précèdent la progression vers les phases avancées de la maladie [109]; Les mutations sont plus fréquentes dans les résistances secondaires que dans les résistances primaires. La mutation T315I pose un problème thérapeutique majeur ; elle entraîne, en effet, une résistance non seulement à l'imatinib, mais aussi aux ITK de deuxième génération comme le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib [110, 111] qui ont un spectre plus étroit de mutations mais aucun n'inhibe la mutation T315I. Le ponatinib est aujourd'hui le seul ITK disponible avec une activité inhibitrice in vitro et in vivo sur la mutation T315I [112, 113].

La recherche de ces mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL repose essentiellement sur le séquençage de la région comprenant les nucléotides codant pour les acides aminés 240 à 500. Les mutations du domaine kinase du gène BCR-ABL peuvent être détectées plusieurs mois avant une rechute. Elles représentent une limite majeure à la prise en charge thérapeutique [103, 114].

La résistance peut également être secondaire à l'altération d'autres voies de signalisation et/ou l'acquisition de nouvelles anomalies cytogénétiques.

3.1.10.2 Intolérance à l'imatinib

L'imatinib est très rarement responsable d'une toxicité sévère de grades 3 ou 4 justifiant l'arrêt du traitement et la prescription d'un ITK2. Les cytopénies sont transitoires, survenant au cours des premières semaines de traitement. La persistance d'une anémie peut nécessiter la prescription d'érythropoïétine. La chronicité de certains effets secondaires de grade 1 ou 2 (crampes musculaires, diarrhées, lésions cutanées, rétention hydrique) peut devenir invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement si les traitements symptomatiques sont inefficaces et son remplacement par un ITK2. Les toxicités croisées entre imatinib et ITK2 sont rares. [115]

3.2 Inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération : Dasatinib ; Nilotinib et bosutinib.

3.2.1 Dasatinib : SPRYCEL®

Les résultats des études réalisées au long cours avec l'imatinib soulignent la nécessité de disposer d'autres alternatives. Malgré des résultats très positifs, 20 % des patients n'obtiennent pas de RCyC et seulement 50 % des patients sont encore sous imatinib à 8 ans en raison de problèmes d'intolérance ou de résistance (étude IRIS) [116].

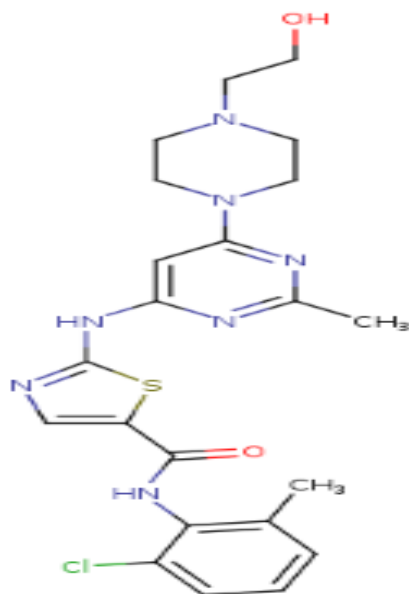


Figure 22 :structure de dasatinib[116].

Le dasatinib et le nilotinib ont été développés après l'imatinib et sont aujourd'hui disponibles dans la LMC avec une AMM en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib dans la phase chronique et la phase accélérée de la LMC, et en traitement de première ligne de la LMC.

En deuxième ligne de traitement après l'imatinib, les taux de RCyC du dasatinib et nilotinib varient entre 40 et 60 %. Dans les études, les pourcentages de patients encore sous traitement nilotinib et dasatinib à 4 et 5 ans étaient de 30 et 31 % respectivement. Les réponses importantes du dasatinib et nilotinib chez des patients ayant montré une résistance à l'imatinib sont liées à une activité inhibitrice supérieure à celle de l'imatinib particulièrement intéressante en cas d'amplification génique, et maintenue avec un grand nombre de mutations de BCR-ABL, à l'exception de la mutation T315I [117]. Ce potentiel a justifié des études en première ligne pour ces deux agents et l'obtention d'AMM dans cette situation.

3.2.1.1 Mécanisme d'action :

Dasatinib est un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL. Son activité intrinsèque est 325 fois plus puissante que l'imatinib, et il se fixe sur les conformations actives et inactives de BCR-ABL, contrairement à l'imatinib et au nilotinib. Il est aussi inhibiteur de PDGFR et c-kit et des Src kinases [118].

Les premiers essais cliniques ont été réalisés à la dose de 70 mg/12 heures compte tenu d'une demi-vie courte, en phase chronique et en phase accélérée [119, 120]. Plus récemment, une étude de dose a montré qu'une posologie de dasatinib de 100 mg une fois par jour avait une efficacité équivalente à 70 mg/12 heures tout en améliorant le profil de toxicité. [121].

3.2.1.2 Pharmacocinétique :

❖ Absorption :

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. Après administration orale, l'augmentation de l'exposition moyenne (ASC_T) est approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose pour des posologies allant de 25 mg à 120 mg deux fois par jour. La demi-vie moyenne globale du dasatinib est approximativement de 5 à 6 heures chez les patients.

Les données obtenues chez les sujets sains après une dose unique de 100 mg de dasatinib 30 minutes après un repas riche en graisses ont révélé une augmentation de 14 % de l'ASC moyenne du dasatinib. L'absorption d'un repas pauvre en graisses 30 minutes avant l'administration du dasatinib a entraîné une augmentation moyenne de 21 % de l'ASC de dasatinib. Les effets de la prise alimentaire sur l'exposition au dasatinib ne sont pas cliniquement significatifs.

❖ Distribution :

Chez les patients, le dasatinib a un volume de distribution apparent important (2,505 l), suggérant que le médicament est fortement distribué dans l'espace extravasculaire. A des concentrations de dasatinib cliniquement significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était de 96 % approximativement sur la base d'expériences in vitro.

❖ Biotransformation :

Le dasatinib est fortement métabolisé chez l'homme par de multiples enzymes impliquées dans la production de métabolites. Chez des sujets sains ayant reçu une dose de 100 mg de dasatinib marqué au ^{14}C , le dasatinib sous forme inchangée représentait 29 % de la radioactivité circulante dans le plasma. Les concentrations plasmatiques et l'activité mesurée indiquent que les métabolites du dasatinib ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la pharmacologie du produit. Le CYP3A4 est une enzyme majeure responsable du métabolisme du dasatinib.

❖ Élimination :

L'élimination s'effectue principalement dans les fèces, en grande partie sous forme de métabolites.

Après une dose orale unique de dasatinib marqué au ^{14}C , approximativement 89 % de la dose a été éliminée dans les 10 jours, 4 % et 85 % de la radioactivité étant retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. Le dasatinib sous forme inchangée représente respectivement 0,1 % et 19 % de la dose dans les urines et les fèces, le reste étant éliminé sous forme de métabolites [122].

3.2.1.3 Indications thérapeutiques :

- traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésylate.
- traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à Chromosome Philadelphie (Philadelphie positif) et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

3.2.1.4 Contre-indications :

Comme l'imatinib, Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.2.1.5 Posologie et adaptation posologique :

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des leucémies. La posologie recommandée de SPRYCEL est de 70 mg deux fois par jour, administrée par voie orale matin et soir, pendant ou en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni coupés, mais doivent être avalés tels quels. Pour atteindre la posologie recommandée, SPRYCEL est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg et 70 mg.

Pour l'adaptation posologique : Voir (Tableau V)

3.2.1.6 Terrains particuliers:

❖ Grossesse:

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de dasatinib chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. SPRYCEL ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les effets de dasatinib sur le sperme sont inconnus, par conséquent les hommes ou les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

❖ Allaitement:

Les données sur l'excrétion du dasatinib dans le lait maternel humain ou animal sont limitées/insuffisantes. Les données physico-chimiques et les données pharmacodynamiques /toxicologiques disponibles orientent vers une excrétion de dasatinib dans le lait maternel et le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par SPRYCEL.

❖ Sujets âgés:

Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge cliniquement significative n'a été observée chez ces patients. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez le sujet âgé.

❖ Insuffisance hépatique:

Dans la mesure où SPRYCEL est principalement métabolisé par le foie, l'exposition à SPRYCEL peut être augmentée en cas d'altération de la fonction hépatique. SPRYCEL doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

❖ Insuffisance rénale:

Dans la mesure où la clairance rénale de dasatinib et de ses métabolites est $< 4\%$, une diminution de la clairance totale chez les insuffisants rénaux n'est pas attendue. [123]

3.2.1.7 Effets indésirables:

Les événements indésirables le plus fréquemment associés au dasatinib sont les cytopénies parfois profondes en début de traitement, la diarrhée, les douleurs musculaires et osseuses, les éruptions cutanées, les céphalées, l'asthénie et les épanchements pleuraux [124]. Ces épanchements ont fait l'objet d'études dédiées, compte tenu des problèmes posés par leur prise en charge et de leur caractère souvent récidivant. Leur taux cumulé est de 14 % à deux ans à la dose de 100 mg/j en première ou seconde intention chez les patients en phase chronique inclus dans les essais d'enregistrement. Leur fréquence varie selon la phase de la LMC, le schéma d'administration du médicament, l'âge et la concentration plasmatique résiduelle du dasatinib [125]. La nature exsudative et lymphocytaire du liquide pleural suggère un mécanisme immunopathologique [126]. Des lymphocytoses sanguines et des expansions lymphocytaires T et NK monoclonales ou oligoclonales fréquentes ont été décrites [127], ainsi que de rares cas de maladies auto-immunes [128]. Ces phénomènes relèvent vraisemblablement, du ciblage des kinases SRC par le dasatinib.

Enfin, de rares cas d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire ont été rapportés [129]. Une étude menée par Ji Hyung Hong, MD et al ; a confirmé que le traitement à long terme avec dasatinib peut contribuer à l'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire, ce qui peut améliorer spontanément après l'arrêt. Évaluation cardio-pulmonaires routine avant et pendant le traitement par dasatinib sera nécessaire chez les patients présentant des manifestations cliniques. [130]

3.2.1.8 Les Interactions médicamenteuses : voir (Tableau IV)

3.2.2 Nilotinib : TASIGNA®

3.2.2.1 Mécanisme d'action :

Le nilotinib est un inhibiteur des TK BCR-ABL, PDGF-R et c-kit. Il est né d'une modification de la structure de l'imatinib visant à augmenter sa spécificité vis-à-vis de BCR-ABL. Comme l'imatinib, il bloque l'autophosphorylation BCR-ABL par inhibition compétitive de la fixation de l'ATP sur la protéine en conformation inactive [131]. Sa puissance inhibitrice vis-à-vis de BCR-ABL et son affinité pour BCR-ABL sont supérieures à celle de l'imatinib. De plus, il inhibe la plupart des mutants résistants à l'imatinib in vitro et chez la souris, à l'exception de la forme BCR-ABL T315I [132, 133].

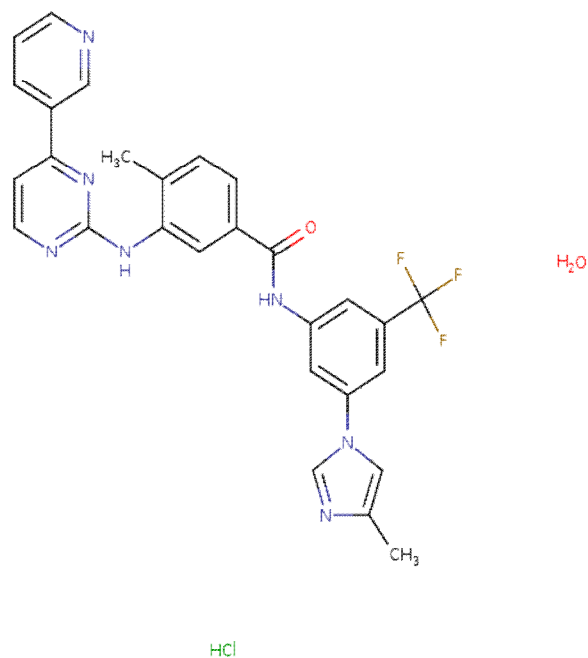


Figure 23 : structure de nilotinib[133]

3.2.2.2 Pharmacocinétique :

❖ Absorption :

Les concentrations maximales du nilotinib sont atteintes 3 heures après une administration orale.

Après administration orale, l'absorption du nilotinib est d'environ 30 %. La biodisponibilité relative du nilotinib en gélule est approximativement de 50 %, la C max et l'aire sous la courbe concentration sériques-temps (ASC) du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun. L'administration de Tasigna 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente la biodisponibilité du nilotinib de respectivement 29 % et 15 %. L'absorption du nilotinib (biodisponibilité relative) peut être réduite respectivement d'environ 48 % chez des patients ayant une gastrectomie totale et de 22 % chez des patients ayant une gastrectomie partielle.

❖ Distribution :

Le rapport des concentrations sang/plasma du nilotinib est de 0,71. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %.

❖ Biotransformation :

Les principales voies métaboliques identifiées chez les sujets sains sont l'oxydation et l'hydroxylation. Le nilotinib est le principal composant circulant dans le sérum. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib. Le nilotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.

❖ Élimination

Après l'administration d'une dose unique de nilotinib marqué de manière radioactive chez des sujets sains, plus de 90 % de la dose s'éliminaient dans les 7 jours, principalement dans les selles (94 % de la dose). Le nilotinib inchangé représentait 69 % de la dose. La demi-vie d'élimination apparente, estimée à partir de la pharmacocinétique à doses répétées avec une prise quotidienne, était d'environ 17 heures. La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du nilotinib était modérée à élevée. [134]

3.2.2.3 Indications thérapeutiques :

Nilotinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement :

- de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- de la LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

3.2.2.4 Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

3.2.2.5 Posologie :

La posologie recommandée de Tasigna est :

- chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée : 300 mg deux fois par jour
- chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée : 400 mg deux fois par jour
- Pour la dose de 300 mg deux fois par jour, des gélules de 150 mg sont disponibles.
- En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice [134].

3.2.2.6 Terrains particuliers :

❖ Personnes âgées :

Dans l'étude clinique, 12 % environ des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence notable n'a été observée en termes de sécurité et d'efficacité chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux adultes âgés de 18 à 65 ans.

❖ Insuffisance rénale :

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez les patients insuffisants rénaux. Comme le nilotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par voie rénale, une diminution de la clairance corporelle totale est peu probable chez les patients présentant une insuffisance rénale.

❖ Insuffisance hépatique :

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, la prudence est requise chez ces patients .

❖ Affections cardiaques :

Au cours des études cliniques, les patients présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (par ex. un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ont été exclus. La prudence est requise chez les patients présentant une affection cardiaque

❖ Femme en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par Tasigna et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement.

❖ Grossesse :

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du nilotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

Tasigna ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme justifie le traitement par le nilotinib. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

❖ **Allaitement :**

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du nilotinib dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de nilotinib dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Tasigna ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. [134]

3.2.2.7 Effets indésirables :

- Les événements indésirables cliniques le plus fréquemment rencontrés sous nilotinib sont les éruptions cutanées, le prurit, les nausées, les céphalées, les diarrhées et l'asthénie [135,75]. Ces Atteintes sont le plus souvent de faible grade. Au plan biologique, la cytolyse hépatique est fréquente, parfois de grade 3 ou 4.
- Une hyperbilirubinémie libre bénigne peut se rencontrer, en rapport avec un polymorphisme du gène UDP glucuronyl transférase.
- L'hyperlipasémie est fréquente ; cependant, elle est rarement associée à une pancréatite clinique.
- Enfin, des hyperglycémies et des hypercholestérolémies sont possibles. Récemment, des accidents occlusifs artériels ont été rapportés chez des patients traités par nilotinib [136]
- Evènements cardiovasculaires :

Des évènements cardiovasculaires ont été rapportés dans une étude randomisée de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et observés lors du suivi post-commercialisation. [134]. Les effets cardiovasculaires sont plus fréquents avec le nilotinib qu'avec l'imatinib (7,5 % versus 2,1 % pour les accidents cardiovasculaires à cinq ans). Une analyse rétrospective montre un taux de 6 % d'artériopathies périphériques graves. Les accidents s'accumulent avec le temps et semblent être dose-dépendants.

Enfin, le territoire touché varie selon les observations (prédominance d'artériopathies ou d'accidents cardiovasculaires). Le mécanisme d'action du nilotinib est probablement multifactoriel associant variations de la prolifération des cellules endothéliales, de l'adhésion cellulaire et de la sensibilité à l'insuline. Les facteurs favorisant pourraient être l'augmentation de la glycémie et du cholestérol observée chez un grand nombre de patients lors d'un traitement par nilotinib. [14] en cas de survenue des évènements cardiovasculaires ; des options thérapeutiques sont à envisager (figure 24) [137]

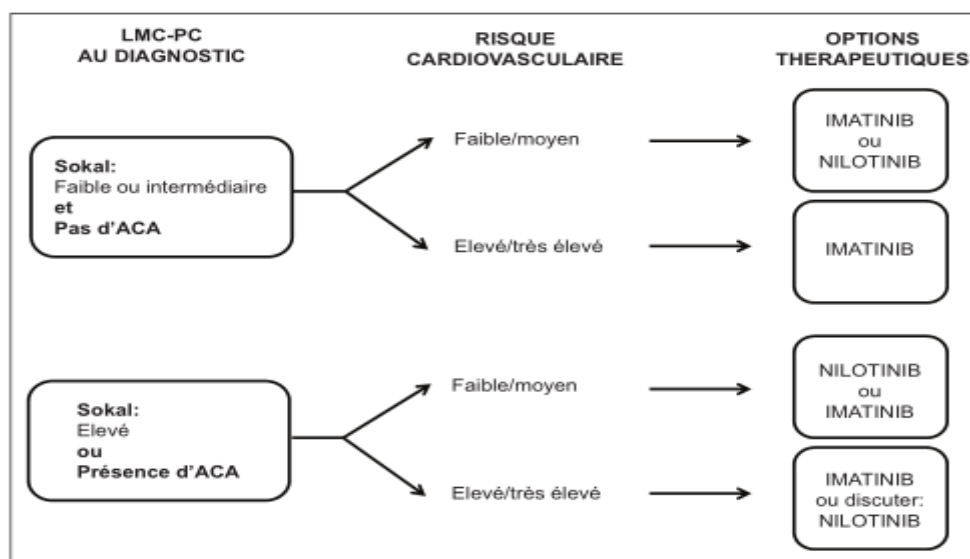


Figure 24 : Représentation schématique des options thérapeutiques selon les caractéristiques de la LMC-PC au diagnostic et le groupe de risque cardiovasculaire (ACA : anomalies cytogénétiques additionnelles) [137]

3.2.2.8 Les Interactions médicamenteuses : voir (Tableau IV)

3.2.3 bosutinib (SKI-606): BOSULIF®

Le bosutinib est le plus récent des ITK de deuxième génération. C'est un inhibiteur spécifique de BCR-ABL avec une activité intrinsèque 45-50 fois plus puissante que l'imatinib et les Src kinases. Les études en deuxième ligne de traitement chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib à la dose de 500 mg/j ont montré un taux de RCyC de 41 % à 2 ans avec une survie sans événements de 79 % [138]. Les résultats très récemment publiés d'une étude contrôlée versus imatinib en première ligne de traitement montrent un taux de RCyC comparable à 2 ans et une RMM supérieure dans le groupe bosutinib.

Son profil de toxicité assez distinct des autres ITK place le bosutinib comme une alternative intéressante en cas

d'échec avec l'imatinib et un contexte patient rendant difficile l'utilisation du dasatinib ou du nilotinib. [14]

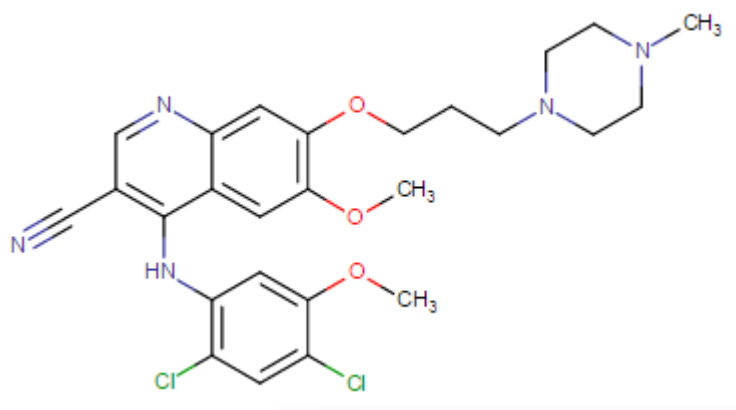


Figure 25 : structure de bosutinib[139]

3.2.3.1 Mécanisme d'action :

Cet ITK 2 est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase ABL mais inhibe également avec une sélectivité importante la principale SRC kinase hyperexprimée en cas de résistance à l'imatinib [77]. Il appartient à la classe des inhibiteurs des 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles. Il ne possède pas d'activité vis-à-vis du PDGF-R et de c-kit. Il bloque l'autophosphorylation BCR-ABL par inhibition compétitive de la fixation de l'ATP. Il inhibe la plupart des mutants résistants à l'imatinib in vitro et chez la souris, à l'exception de la forme BCR-ABL T315I [140].

3.2.3.2 Pharmacocinétique :

❖ Absorption

Après l'administration d'une dose unique de bosutinib (500 mg) au moment du repas à des sujets sains, la biodisponibilité absolue était de 34%. L'absorption était relativement lente, le temps médian nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) étant de plus de 6 heures.

❖ Distribution

Après une dose unique de 500 mg de bosutinib au moment des repas, bosutinib possédait un volume de distribution apparent moyen de $9\,560 \pm 3\,030$ l, ce qui suggère que bosutinib est largement distribué dans les tissus extravasculaires.

Bosutinib était fortement lié aux protéines plasmatiques humaines in vitro (94 %) et ex vivo chez des sujets sains (96 %), indépendamment de la concentration.

❖ Biotransformation

Des études in vitro et in vivo ont indiqué que bosutinib était principalement soumis au métabolisme hépatique chez l'homme.

Après l'administration d'une ou plusieurs doses de bosutinib (400 ou 500 mg) à des humains, les principaux métabolites en circulation semblaient être du bosutinib oxychloré et N-déméthylé, le N-oxyde de bosutinib étant un métabolite mineur en circulation.

❖ Elimination

Après l'administration d'une seule dose de 500 mg de bosutinib par voie orale au moment des repas, la demi-vie d'élimination moyenne était d'environ 34 heures et la clairance moyenne de 197 +57 litre/heure. [142]

3.2.3.3 Indications :

Le bosutinib est indiqué dans le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique qui ont présenté une résistance ou une intolérance à un traitement préalable par un inhibiteur de tyrosine kinase. Et pour qui un traitement subséquent par l'imatinib, le nilotinib ou le dasatinib n'est pas indiqué d'un point de vue clinique.

3.2.3.4 Contre-indications :

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

Ne pas utiliser BOSULIF en présence d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie non corrigées.

Ne pas utiliser BOSULIF chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique. Un risque plus élevé d'allongement de QT a été associé à une baisse de la fonction hépatique. [141]

3.2.3.5 Posologie

- La dose recommandée est de 500 mg de bosutinib une fois par jour. Dans les essais cliniques, le traitement par bosutinib a été poursuivi jusqu'à ce que la maladie évolue ou que le traitement ne soit plus toléré par le patient.
- Lors de l'essai clinique de phase 2 portant sur des patients adultes atteints de leucémie Ph+ précédemment traitée, une augmentation de la dose à 600 mg une fois par jour (au moment des repas) a été accordée chez les patients ne présentant pas d'effets indésirables sévères ou modérés persistants [142]. en ce qui concerne l'adaptation posologique : (voir Tableau V)

3.2.3.6 Terrains particuliers :

❖ Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune différence d'ordre pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée chez les personnes âgées.

❖ Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BOSULIF n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

❖ Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer (les femmes qui ont leurs règles, celles qui n'ont plus de règles depuis un traitement antérieur, ou encore celles qui sont en périménopause) doivent être informées d'utiliser un moyen de contraception très efficace pendant leur traitement par BOSULIF.

En cas de grossesse survenant au cours du traitement, la prise de BOSULIF doit être interrompue, et la patiente doit être adressée à un obstétricien/gynécologue expérimenté en matière de toxicité fœtale qui procédera à une évaluation plus approfondie et la conseillera. [141]

3.2.3.7 Effets indésirables :

❖ Infections et infestations :

Infection des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection virale des voies respiratoires) pneumonie (y compris bronchopneumonie, pneumonie primaire à micro-organismes atypiques), grippe, bronchite, rhinopharyngite

• Troubles sanguins et lymphatiques :

- Thrombopénie, anémie, neutropénie, leucopénie neutropénie fébrile.

• **Troubles du système immunitaire :**

- Hypersensibilité au médicament, choc anaphylactique.

• **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

- Diminution de l'appétit hyperkaliémie, hypophosphatémie, déshydratation.

• **Troubles du système nerveux :**

- Céphalées, étourdissements, dysgueusie.

• **Troubles de l'oreille et du labyrinthe :**

- Acouphènes.

• **Troubles cardiaques :**

- Épanchement péricardique, péricardite

• **Troubles vasculaires :**

- Hypertension (y compris hausse de la tension artérielle, hypertension essentielle et crise hypertensive)

• **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux.**

• **Troubles cutanés et sous-cutanés :**

Éruption cutanée (y compris éruption maculopapulaire, éruption pruritique, éruption généralisée, éruption papulaire) urticaire, prurit, acné, érythème polymorphe, éruption exfoliative. [142]

il est à mentionner que Le bosutinib montre un profil de tolérance satisfaisant et relativement distinct des autres ITK pour la toxicité non hématologique ; Son activité inhibitrice limitée sur PDGFR et c-kit par rapport aux autres ITK induit moins de rétention hydrique et de myélosuppression[143]

3.2.3.8 Les Interactions médicamenteuses : voire (Tableau IV)

3.3. Inhibiteur de la tyrosine kinase de troisième génération : Ponatinib : ICLUSIG®

Le ponatinib est considéré comme un ITK de troisième génération dans le sens où c'est la seule molécule disponible ayant montré une activité dans la LMC en présence d'une mutation T315I. C'est un pan-inhibiteur BCR-ABL avec une activité BCR-ABL 500 fois plus puissante que l'imatinib [144].

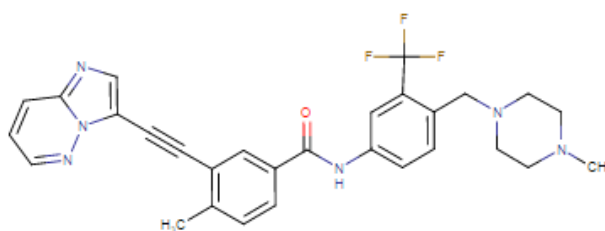


Figure 26: structure de ponatinib. [145]

3.3.1 Mécanisme d'action :

Le ponatinib est un paninhibiteur de BCR-ABL conçu pour se fixer sur la kinase en présence de la mutation 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 [144] . Il bloque aussi l'activité d'autres kinases telles les SRC, FLT3, VEGF-R, FGF-R, c-KIT et PDGF-R.[146]

3.3.2 Indications :

Iclusig est indiqué chez les patients adultes atteints de

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I

- La leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I.

3.3.3 Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients [147]

3.3.4 Pharmacocinétique :

❖ Absorption :

Les concentrations maximales de ponatinib sont obtenues approximativement 4 heures après son administration par voie orale. Entre les limites de doses pertinentes sur le plan clinique évaluées chez les patients (15 mg à 60 mg), le ponatinib a provoqué des augmentations proportionnelles à la dose administrée de la $C_{\max}$ et de l'ASC.

Les moyennes géométriques de la $C_{\max}$ et des expositions $ASC_{(0-\tau)}$ atteintes avec 45 mg de ponatinib par jour étaient à l'équilibre respectivement de 77 ng/ml (50 %) et de 1296 ng.h/ml (48 %).

Après un repas riche en matières grasses et un repas pauvre en matières grasses, les expositions au ponatinib plasmatique ($C_{\max}$ et ASC) n'étaient pas différentes de celles obtenues à jeun. Iclusig peut être administré au moment ou en dehors des repas. L'administration concomitante d'Iclusig avec un inhibiteur puissant de la sécrétion d'acide gastrique a entraîné une légère diminution de la $C_{\max}$ du ponatinib sans diminution de l'ASC.

❖ Distribution :

In vitro, la liaison du ponatinib aux protéines plasmatiques est très importante (> 99 %). Le rapport sang/plasma du ponatinib est de 0,96.

Le ponatinib n'est pas déplacé par l'administration concomitante d'ibuprofène, de nifédipine, de propranolol, d'acide salicylique ou de warfarine. A la dose quotidienne de 45 mg, la moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'équilibre est de 1101 l (94 %), ce qui suggère que le ponatinib est largement distribué dans l'espace extravasculaire.

❖ Biotransformation :

Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases en un acide carboxylique inactif, et par le CYP3A4 en un métabolite N-desméthyle qui est 4 fois moins actif que le ponatinib. L'acide carboxylique et le métabolite N-desméthyle représentent respectivement 58 % et 2 % des taux de ponatinib en circulation.

Aux concentrations sériques thérapeutiques, le ponatinib n'a pas inhibé OATP1B1 ou OATP1B3, OCT1 ou OCT2, les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3 ou la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) *in vitro*. De ce fait, des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition des substrats de ces transporteurs médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire.

Les études *in vitro* indiquent que des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition du métabolisme des substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6 médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire.

❖ Élimination :

Après des doses uniques ou répétées de 45 mg de ponatinib, la demi-vie d'élimination terminale est de 22 heures, et l'état d'équilibre est normalement atteint en 1 semaine après une administration continue. A la posologie d'un comprimé par jour, les expositions plasmatiques (ASC) du ponatinib sont environ 1,5 fois plus importantes entre la première dose et l'état d'équilibre.

Le ponatinib est principalement éliminé par voie fécale. Après une seule dose orale de ponatinib marqué au [¹⁴C], approximativement 87 % de la dose radioactive sont retrouvés dans les selles et environ 5 % dans les urines.

Le ponatinib sous forme inchangée représente respectivement 24 % et < 1 % de la dose administrée dans les selles et les urines, le reste de la dose étant composé des métabolites.

3.3.5 Terrains particuliers :

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes :

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par Iclusig de ne pas débuter une grossesse, et aux hommes traités par Iclusig de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement. On ne sait pas si le ponatinib modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.

❖ Grossesse :

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'Iclusig chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Iclusig ne doit être utilisé durant la grossesse uniquement lorsque cela est absolument nécessaire.

S'il est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque auquel le fœtus pourrait être exposé.

❖ Allaitement :

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles ne peuvent exclure l'excrétion potentielle du ponatinib dans le lait maternel.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Iclusig. [148]

3.3.6 Posologie et adaption posologique :

Avant l'initiation du traitement par ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical d'appoint des facteurs de risque cardiovasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib.

La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible.

Le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste chez le patient. La réponse des patients au traitement doit être surveillée conformément aux recommandations standards.

Envisager l'arrêt de ponatinib si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue à 3 mois de traitement (90 jours). [147], en ce qui concerne l'adaptation posologique : Voir (Tableau V)

3.3.7 Effets indésirables :

Les effets indésirables graves les plus fréquents > 1% :

- Pneumonie , pancréatite, pyrexie , douleurs abdominales , infarctus du myocarde , fibrillation auriculaire , anémie , diminution du nombre de plaquettes sanguines , neutropénie fébrile , insuffisance cardiaque , augmentation du taux de lipase , dyspnée , diarrhée , diminution du nombre de neutrophiles , pancytopenie et épanchement péricardique .

- Des effets indésirables occlusifs artériels cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves sont survenus chez des patients traités par Iclusig.
- Des effets indésirables occlusifs veineux graves se sont produits chez 4,5% des patients.
- Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) observés ont été : une diminution du nombre de plaquettes, une éruption cutanée transitoire, une sécheresse cutanée et des douleurs abdominales.
- Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC. [147]

3.3.8 Les Interactions médicamenteuses : voire (Tableau IV)

3.4 Interactions médicamenteuses des ITK:

Globalement, les interactions sont quasi identiques pour l'ensemble des ITK utilisés dans la LMC, avec quelques nuances dans l'intensité des effets selon les ITK, en raison notamment d'un métabolisme très proche.

Ce sont des substrats du CYP3A4 : on retrouve donc des interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4. L'imatinib est un substrat mais également un inhibiteur du CYP3A4 du CYP3A5 et, dans une moindre mesure, du CYP2C9 et CYP 2D6, d'où un potentiel d'interaction avec des substrats du CYP3A4 à faible marge thérapeutique : risque d'augmentation de l'exposition à ce dernier [149].

Les ITK sont également substrats et inhibiteurs des transporteurs d'efflux ABCB1 (PgP), ABCG2 (BCRP). L'inhibition est néanmoins dose-dépendante et s'exerce surtout à doses élevées [150, 151]. Des interactions sont donc potentiellement possibles avec les inducteurs et les inhibiteurs d'ABCB1. Les données cliniques sont beaucoup plus restreintes concernant ABCG2. Il s'agit le plus souvent des mêmes médicaments qui ont également une action inductrice ou inhibitrice du CYP3A4. L'activité inhibitrice des CYP3A4 et d'ABCB1 semble moindre avec le dasatinib. [14]. (Tableau IV).

Tableau IV: Interactions médicamenteuses des ITK utilisés dans la LMC [14].

Médicaments	Mécanisme et effet	Recommandation
Inhibiteurs du CYP3A4 Antifongiques azolés : (kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), Certains macrolides : (érythromycine, clarithromycine, télithromycine), moxifloxacin, antiprotéases (ritonavir/lopinavir, saquinavir, nelfinavir) Jus de pamplemousse Ciclosporine, amiodarone, diltiazem, vérapamil, atorvastatine et tamoxifène comme inhibiteurs de ABCB1.	Inhibition de l'activité CYP3A4 et ABCB1 : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ITK (et augmentation des concentrations intracellulaires de l'ITK par inhibition d'ABCB1)	Prudence avec imatinib et ponatinib (insuffisance de données) Déconseillée avec le dasatinib, nilotinib, bosutinib
Inducteurs du CYP3A4 Phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, dexaméthasone, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, bosentan, millepertuis + vinblastine et doxorubine (inducteurs d'ABCB1)	Induction activité CYP3A4 et ABCB1 : diminution des concentrations plasmatiques de l'ITK	Déconseillée pour tous les ITK, notamment avec les inducteurs puissants Le RCP indique une mention de prudence pour le ponatinib (insuffisance de données)
Médicaments substrats du CYP3A4 et du transporteur ABCB1 dont la concentration est susceptible d'être modifiée par l'ITK : simvastatine (augmentation des concentrations de simvastatine de 2 à 3 fois) Autres substrats du CYP3A4 ou ABCB1 : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, pimozide, triazolo-BZD, amiodarone, digoxine, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, fentanyl, alcaloïde ergot de seigle, bortezomib, docetaxel, étoposide, vinblastine et en général les substrats du CYP3A4 à marge étroite	Diminution des concentrations plasmatiques des médicaments substrats	Prudence avec tous les ITK La pertinence clinique de l'interaction varie selon le substrat. Elle est marquée avec l'imatinib et la simvastatine (plus faible avec le dasatinib). Elle est considérée comme cliniquement non significative pour la ciclosporine L'activité inhibitrice est également moins marquée avec le nilotinib
Substrats du CYP2D6 à marge étroite Métoprolol (Wang 2008)	Inhibition du CYP2D6 par l'imatinib : augmentation des concentrations de métoprolol .	Prudence avec l'imatinib
Substrats du CYP2C9 Warfarine	Inhibition du CYP2C9 par l'imatinib et le nilotinib	Contre-indication avec l'imatinib (substitution par de l'héparine) Prudence et surveillance accrue avec le nilotinib (inhibition moins marquée)

Suite du **Tableau IV**:

Paracétamol	Inhibition de l'ortho-glycuroconjugaison hépatique du paracétamol par l'imatinib (Kim 2011)	Prudence avec les doses élevées de paracétamol
Antihistaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons IPP	Diminution de l'absorption des ITK sauf pour l'imatinib : solubilité des ITK pH dépendante sauf imatinib	Déconseillée pour le dasatinib et bosutinib Interaction moins marquée pour le nilotinib (le nilotinib peut être pris à distance des IPP ou anti-H2) Prudence avec le ponatinib (absence de données)
Médicaments allongeant l'intervalle QT	Potentialisation de toxicité cardiaque (absence de données pour la ponatinib)	Prudence et surveillance cardiologique pour tous les ITK

3.5 Optimisation thérapeutique des inhibiteurs de la tyrosine kinase :

3.5.1 Adaptation posologique : Voir (Tableau V)

Tableau V : Adaptations posologiques des ITK. [14].

Médicament	Situation physiopathologique	Ajustement posologique
Imatinib	Myélosuppression EI extra-hématologique sévère Si élévation bilirubine > 3 N ou transaminases > 5 N IR et IH	Selon abaque RCP Interruption temporaire jusqu'à résolution puis reprise Interruption temporaire jusqu'à résolution puis reprise à dose réduite (ex : 300 mg/j si dose initiale 400 mg/j) Pas d'ajustement. Prudence et utilisation de la dose minimale recommandée (400 mg/j)
Dasatinib	Myélosuppression EI extra-hématologique grade 2 EI extra-hématologique grade 3 ou 4 IR et IH	Selon abaque RCP Interruption temporaire jusqu'à résolution puis reprise à dose initiale (ou dose réduite si effet récurrent) Interruption temporaire jusqu'à résolution puis reprise à dose réduite en fonction de la sévérité Dose identique – prudence
Nilotinib	Myélosuppression EI extra-hématologique modéré à sévère ↑ lipases grade 3 ou 4 ↑ bilirubine et transaminases grade 3 ou 4 IR et IH	Selon abaque RCP Interruption temporaire jusqu'à résolution puis reprise à 400 mg/j puis 300 ou 400 mg × 2/j selon clinique ↓ 400 mg/j ou interruption puis surveillance ↓ 400 mg/j ou interruption puis surveillance Dose identique – prudence
Bosutinib	Myélosuppression EI extra-hématologique modéré à sévère ↑ transaminases > 5 N Diarrhées grade 3 ou 4 IR Cl creat 30-50 ml/min IR Cl creat < 30 ml/min	Selon abaques RCP Interruption temporaire jusqu'à résolution puis 400 mg/j et 500 mg/j Interruption temporaire jusqu'à résolution puis 400 mg/j Interruption temporaire jusqu'à résolution puis 400 mg/j 400 mg/j 300 mg/j
Ponatinib	Myélosuppression EI extrahématologique Pancréatite grade 3 ou ↑ taux lipase grade 3 ou 4 Pancréatite grade 4 IR et IH	Selon abaques RCP Interruption temporaire jusqu'à résolution puis reprise même dose ou dose réduite en fonction de la sévérité initiale Interruption temporaire jusqu'à résolution puis reprise dose réduite (ex : 30 mg pour une dose initiale de 45 mg) Interruption définitive Dose identique – prudence

EI : effet indésirable ; IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique ; Cl creat : clairance de créatinine

3.5.2 Médicaments de la leucémie myéloïde chronique et qualité de vie : ressenti des patients :

Les ITK ont transformé la LMC en une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours. Ils sont relativement bien tolérés. Néanmoins, les effets indésirables modifient la perception de la maladie et affectent la qualité de vie [152]. Ils peuvent constituer une cause de diminution de l'observance du traitement.

Le ressenti des patients n'est pas superposable à la fréquence des effets notés dans les essais cliniques ou identifiés par les médecins. Cette différence d'appréciation est particulièrement nette pour trois symptômes comme la fatigue, les crampes musculaires, les douleurs musculosquelettiques dans le cas de l'imatinib [153]. C'est essentiellement les aspects physiques de la qualité de vie qui sont impactés : anxiété, fatigue et somnolence, syndrome dépressif, modifications de l'apparence physique en rapport avec des effets comme des démangeaisons, diarrhées, nausées, gonflements des bras et des jambes, crampes musculaires et douleurs musculosquelettiques, rashes cutanés. Ces effets peuvent différer selon l'ITK et s'intégrer comme un critère de choix [154].

Des effets indésirables de faible grade affectent la qualité de vie et l'observance, et peuvent justifier un changement de médicament même si une bonne thérapeutique a été obtenu. Les recommandations 2014 insistent désormais sur la prise en compte de la qualité de vie dans les choix thérapeutiques. L'exigence en termes de qualité de vie se traduit par la prise en compte de tous les effets indésirables, y compris ceux de faible grade, indépendamment de l'efficacité du traitement [155].

D'autres critères ont un impact potentiel sur la perception de la maladie et la qualité de vie, notamment les contraintes liées aux caractéristiques du traitement : ainsi le nilotinib avec deux administrations par jour et la nécessité de prise des comprimés en dehors des repas est considéré comme un traitement plus contraignant que l'imatinib et le dasatinib, avec des conséquences potentielles sur la qualité de vie [156].

3.5.3 Observance des traitements dans la leucémie myéloïde chronique :

C'est probablement avec la LMC et l'avènement de l'imatinib que la question de l'observance est devenue une question d'actualité en cancérologie.

La LMC est « devenue » une maladie chronique, et une mauvaise observance du traitement est considérée comme un facteur de risque de résistance au traitement. Les pourcentages de patients observants varient selon les échelles et les méthodes utilisées. L'étude ADAGIO est la première qui a évalué l'observance de l'imatinib dans la LMC avec un tiers des patients qui seraient considérés comme non observants au traitement, selon l'échelle BAAS [157].

L'oubli occasionnel d'une dose ou des décalages horaires sont les situations les plus fréquentes.

L'étude soulève également le lien entre la réponse au traitement et le niveau d'observance : le pourcentage de patients oubliant une dose d'imatinib est significativement plus élevé chez les patients en réponse suboptimale (23 %) que chez les patients avec une réponse optimale (7 %).

L'observance du traitement a clairement été identifiée comme un facteur prédictif de réponse optimale : probabilité d'obtention d'une RMM à 6 ans pour 94 % des patients observants versus 28 % avec une observance médiocre [158]. Une mauvaise observance (avec un taux inférieur à 85 %) est également considérée comme le facteur principal de perte de RcyC et d'échec de traitement [102]. La raison est liée à l'impact de l'observance sur la pharmacocinétique des ITK et notamment l'exposition plasmatique. Plusieurs études ont démontré qu'il était nécessaire d'atteindre un niveau minimal de concentration plasmatique pour l'obtention d'une réponse optimale, cytogénétique ou moléculaire [159, 104].

Les causes de non-observance sont multiples, des critères concernent le patient, d'autres le médecin. On peut citer : l'âge, le délai depuis le diagnostic, l'isolement (absence d'entourage familial), le sexe, la durée de traitement, la qualité de vie et l'impact des effets secondaires, l'importance des soins nécessaires, le faible nombre d'années de pratique du médecin, une durée courte de la première visite. Une prise en charge optimale des effets indésirables et la mise à disposition de méthodes permettant d'éviter l'oubli d'une prise du médicament sont des moyens d'améliorer l'observance [160].

La relation patient-médecin semble être au cœur de la question de l'observance. Le patient se sent observant parce qu'il « se sent bien pris en charge ».

Le pharmacien, et notamment le pharmacien d'officine lors de la dispensation des ITK, a un rôle majeur pour identifier une mauvaise observance. Les interventions peuvent être multiples, du simple conseil à l'éducation thérapeutique. La non-observance doit être examinée comme une cause possible de résistance au traitement et doit être recherchée avant de modifier la thérapeutique. Une observance d'au moins 90 % est un objectif essentiel pour une bonne prise en charge du patient [158].

3.5.4 Suivi thérapeutique pharmacologique des ITK dans la leucémie myéloïde chronique

Les ITK et notamment l'imatinib possèdent les critères du suivi thérapeutique pharmacologique : une variabilité pharmacocinétique interindividuelle élevée (associée à une variabilité intra-individuelle ne dépassant pas 30 %) et une relation concentration plasmatique-effet [161].

3.5.4.1 Variabilité pharmacocinétique

L'imatinib montre des concentrations plasmatiques extrêmement variables d'un patient à l'autre. Des variations entre 40 et 60 % sont couramment décrites pour l'exposition plasmatique de l'imatinib [162, 163]. La variabilité s'exerce essentiellement au niveau des étapes de métabolisme et de distribution et dans une moindre mesure d'absorption. Elle est multifactorielle : interactions médicamenteuses [149], polymorphisme génétique des transporteurs comme la PgP et hOCT1, variation des protéines de transport comme l'albumine et surtout l'alpha-1 glycoprotéine acide [164, 165] et des facteurs comme une mauvaise observance [166].

3.5.4.2 Relation concentration-effet

De nombreuses études ont montré une corrélation entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et la réponse cytogénétique ou la réponse moléculaire. L'obtention d'une concentration plasmatique résiduelle supérieure à 1 mg/l est recommandée [159, 104]. La

relation entre l'exposition et la survenue d'effets indésirables reste moins clairement établie. C'est avec l'imatinib que l'on retrouve le niveau de preuve le plus important en faveur du suivi thérapeutique [161] et les recommandations de l'ESMO vont dans ce sens [167]. Le suivi s'avère quoi qu'il en soit potentiellement recommandé pour tous les ITK. Les dosages ne sont pas encore recommandés chez tous les patients sous traitement mais doivent être effectués systématiquement dans certaines situations majeures :

- chez les patients non répondeurs ou « mauvais répondeurs ».
- chez les patients présentant des effets secondaires anormalement sévères.
- en cas de doute sur l'observance du traitement.
- en cas de suspicion d'interactions médicamenteuses.
- dans les populations à risque : patients âgés, populations pédiatriques, patients obèses, fonction rénale ou hépatique altérée, etc. [161]. Le suivi thérapeutique est également recommandé pour les autres ITK, même si le niveau de preuve reste moins établi [125, 168].

3.5.5 Gestion des effets indésirables des ITK : précautions et conduite à tenir

Le recul acquis avec l'utilisation des ITK, et notamment l'imatinib dans la LMC, permet aujourd'hui d'avoir une connaissance assez précise de la tolérance des ITK. Les ITK sont considérés comme des thérapies ciblées avec 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. La plupart des effets surviennent généralement dans les premiers mois de traitement, les toxicités tardives étant beaucoup plus rares [101].

Un grand nombre de ces effets sont des effets communs à l'ensemble des ITK ; (Tableau VI) D'autres, sont plus spécifiques de certains ITK [14].

Tableau VI : principaux effets indésirables des ITK
et les conduites à tenir [14, 101, 136, 143].

Effets indésirables	précautions et conduite à tenir
Toxicité hématologique :myélosuppression. Il s'agit essentiellement de neutropénies, puis de thrombopénies et plus rarement d'anémies.	✓ Une surveillance hématologique (Hémogramme) sera faite régulièrement. ✓ L'adaptation des doses sera adaptée au stade de la maladie. ✓ Des réductions de doses ou des interruptions temporaires de traitement, voire définitifs, sont recommandées pour les grades 3/4.
Toxicité cardiaque et cardiovasculaire : surtout avec imatinib et nilotinib	✓ Eviter les facteurs de risque : 'HTA, une hyperlipidémie, une hypercholestérolémie, du diabète ou une pathologie cardiaque sous-jacente ✓ il faut prévoir une interruption provisoire du traitement. Une reprise pourraêtre envisagée à dose réduite ou initiale selon lasévérité des effets ✓ l'introduction éventuelle de statines (de préférence statines non métabolisées pour éviter les interactions avec le nilotinib)
Hémorragies : L'imatinib et le nilotinib ne semblent pas augmenter le risque hémorragique, sauf en cas de thrombopénie associée. le risque est plus important avec le dasatinib lié à un effet antiplaquettaire. qui se traduit souvent par l'hémorragie digestive.	✓ Il convient d'éviter les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires ou les compléments alimentaires susceptibles d'inhiber la fonction plaquettaire.
Rétention hydrique – œdèmes : Les œdèmes sont des effets fréquents avec l'imatinib.mais très sévère avec la dasatinib donnant lieu aux épanchements péricardiques et pleuraux de grades 3/4, d'ascites ou d'œdèmes généralisés.	✓ surveillance régulière du poids. ✓ traitement symptomatique (régime pauvre en sel, l'utilisation de diurétiques pour les cas les plus sévères) ✓ le risque d'épanchement pleural justifie une imagerie pulmonaire.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous dasatinib	✓ recherche d'étiologies (épanchement pleural, ✓ œdème pulmonaire, anémie, infiltration pulmo- ✓ naire). Le dasatinib doit être interrompu, ou sa dose doit être réduite, ✓ Si l'HTAP est confirmée, le traitement par ✓ dasatinib doit être arrêté définitivement
Événements thrombotiques, artériels et veineux, associés au ponatinib	✓ Le ponatinib ne doit pas être prescrit chez les ✓ patients présentant des antécédents d'infarctus ✓ du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, à ✓ moins que le bénéfice attendu du traitement soit ✓ supérieur aux risques potentiels. ✓ L'état cardiovasculaire des patients doit être ✓ évalué, et les facteurs de risque cardiovasculaires ✓ doivent être pris en charge et contrôlés avant l'initiation du traitement. ✓ L'hypertension artérielle doit être contrôlée au cours du traitement. Ainsi que ✓ L'apparition de signes d'occlusion vasculaire ou de thromboembolie doit être surveillée.
Effets cutanés : La toxicité cutanée est relativement fréquente avec l'ensemble des ITK. Il s'agit d'effets dose-dépendants,	✓ Traitement symptomatique par des crèmes émollientes et apaisantes et les antihistaminiques ont un effet modeste ✓ En cas de réactions plus intenses, l'utilisation de dermocorticoïdes (Tridesonit®, Diprosone®) peut être nécessaire, voire une corticothérapie orale courte, avec arrêt temporaire du traitement.
Crampes musculaires et myalgies : Il s'agit d'effets fréquents, notamment avec l'imatinib	✓ S'hydrater fréquemment. Prévoir éventuellement une supplémentation orale en calcium, en magnésium. Les dérivés de la quinine peuvent être efficaces.
Arthralgies : elles sont communes à tous les ITK, plus fréquentes avec l'imatinib (10 à 20 %),	✓ Les douleurs osseuses peuvent nécessiter un traitement par AINS
Hépatotoxicité : Le bosutinib semble avoir une toxicité hépatique plus importante que les autres ITK ; Elle se manifeste essentiellement par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie.	✓ Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement, et mensuellement au cours des trois premiers mois de traitement puis régulièrement. ✓ En cas d'élévation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la normale, une interruption provisoire du traitement sera faite jusqu'à un retour à un taux inférieur à 2,5 fois la normale.
Effets digestifs : Les nausées, diarrhées et douleurs abdominales représentent les effets digestifs les plus fréquents. les diarrhées sont plus fréquentes avec le bosutinib	✓ Un traitement symptomatique : antiémétiques en évitant la dompéridone, régime alimentaire adapté ; le pamplemousse ou doit être évité ✓ traitement antidiarrhéique : le lopéramide en complément d'une réhydratation orale. ✓ Dans le cas du bosutinib, ces événements ✓ peuvent être pris en charge en interrompant ✓ temporairement, en réduisant la dose et/ou en ✓ arrêtant définitivement le traitement.

Suite du **Tableau VI**

Syndrome de lyse tumorale : Pour tous les ITK	✓ vérifier l'absence d'un taux d'acide urique élevé ou d'une déshydratation avant instauration du traitement.
Perturbations biologiques : • Les perturbations biologiques sont essentiellement observées avec le nilotinib. On note des hyperglycémies, hypophosphatémies, hypokaliémies et un risque de dyslipidémies (1 % d'hypercholestérolémies de grades 3/4). • Hypothyroïdisme plus particulièrement avec l'imatinib	✓ prévoir un bilan lipidique avant le traitement, à trois mois et six mois puis une fois par an. ✓ une surveillance régulière du niveau de la TSH est à prévoir chez les patients sous lévothyroxine et ayant eu une thyroïdectomie. ✓ La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement puis surveillée régulièrement, notamment chez les patients avec des facteurs de risque de néphrotoxicité (médicaments associés comme les diurétiques, AINS...).
Fatigue : C'est l'un des effets les plus fréquemment rencontrés.	✓ réaliser un bilan, et rechercher notamment une cause éventuelle (anémie, dépression ou infection). Le repos ne permet généralement pas de récupérer pleinement et la fatigue persiste. ✓ Il est conseillé de se ménager et de ne pas chercher à se dépasser. Un minimum d'activité physique est conseillé.
Toxicité pancréatique :	✓ Une surveillance régulière de la lipase pancréatique est recommandée pour le nilotinib comme pour le bosutinib. En cas d'élévations des lipases, le traitement sera interrompu pour ces deux ITK. Des cas de pancréatites ont également été notés avec le ponatinib.

*Stratégies thérapeutiques
dans la prise en charge
de la leucémie myéloïde chronique*

VIII. STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE .

1. Objectifs du traitement :

Les objectifs thérapeutiques généraux se définissent ainsi :

- assurer l'espérance de vie la plus longue ;
- assurer la meilleure qualité de vie
- éviter des complications inutiles
- éventuellement obtenir une guérison. La réponse constitue ainsi la base de la décision de poursuivre ou de changer de traitement.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique doit être basée sur les critères classiques comme la survie globale et la survie sans progression. Compte tenu des durées de survie aujourd'hui très prolongées, des marqueurs biologiques se substituent à ces critères : la réponse moléculaire et la réponse cytogénétique.

2. Réponses aux inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Le suivi de la réponse au traitement (aussi appelé étude de la maladie résiduelle) est réalisé par RT-PCR quantitative et complète les examens cytologiques et cytogénétiques. Ces différents paramètres permettent de définir des rémissions hématologiques, cytogénétiques et moléculaires (Tableau VII) [4].

Tableau VII : Définitions des rémissions hématologiques, cytogénétiques et moléculaires [4].

Réponse hématologique (RH)	RH complète	Pas de symptôme clinique Rate de taille normale Leucocytes < 10 G/L Pas de myélémie Plaquettes < 450 G/L
Réponse cytogénétique (RC)	Pas de RC RC minimale RC mineure RC majeure RC partielle RC complète	Ph $\geq$ 95% Ph [66—94%] Ph [35—65%] Ph [1—34%] Ph=0%
Réponse moléculaire (RM)	RM majeure RM complète	Ratio BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,1% ARNm BCR-ABL indétectable

On distingue la réponse optimale, les échecs thérapeutiques, et une situation intermédiaire : la « vigilance ». Ces trois situations correspondent à des combinaisons de critères ou réponses biologiques bien définies dans des délais précis : réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire

- Réponse optimale : elle est associée aux meilleurs résultats à long terme, c'est-à-dire une espérance de vie comparable à celle de la population générale, indiquant l'absence de nécessité de changer de traitement.
- Vigilance : réponse intermédiaire entre une réponse optimale et un échec (anciennement réponse « sub-optimale »). La vigilance signifie que les caractéristiques de la maladie et la réponse au traitement nécessitent une surveillance plus fréquente pour permettre d'apporter en temps opportun des changements en cas d'échec.
- Échec thérapeutique : il est associé à un risque de progression de la maladie ou de décès. Le patient doit recevoir un traitement différent pour limiter le risque de progression ou de décès. (Tableau VIII). [14].

Tableau VIII : Définition des critères de réponses aux ITK utilisés
en première ligne de traitement. [14].

Évaluation de la	réponse Optimale	Vigilance	Échec thérapeutique
Mise en route du traitement	NA	Score à haut risque ou Aberration chromosomique dans les cellules Ph +	NA
3 mois	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ et/ou Ph + $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ et/ou Ph + 36–95 %	Absence de RCH et/ou Ph + $> 95\%$
6 mois	BCR-ABL1 $\leq 1\%$ et/ou Ph + ≤ 0	BCR-ABL1 1–10 % et/ou Ph + 1–35 %	BCR-ABL1 $> 10\%$ et/ou Ph + $> 35\%$
12 mois	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	BCR-ABL1 0,1–1 %	BCR-ABL1 $> 1\%$ et/ou Ph + > 0
Au-delà de 12 mois et à tout moment	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph- (-7 ou 7q-)	Perte de RCH, perte de RCyC, perte confirmée de RMM découverte d'une mutation

RCH : réponse complète hématologique ;RCyC :réponse cytogénétique complète ;RMM :réponse moléculaire majeure)

Plusieurs études montrent l'intérêt d'une réponse moléculaire précoce, notamment à 3 mois [169,170]. L'étude de Marin et al. [171] (2012) montre que les taux de transcrits BCR-ABL1 à 3, 6 et 12 mois ont une valeur pronostique sur la survie globale et la RCyC à 8 ans. Dans cette étude, la réponse moléculaire à 3 mois avait la valeur prédictive la plus forte.

Des objectifs thérapeutiques bien définis doivent être atteints dans les mois qui suivent la mise en place du traitement.

D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées et discutées si ces objectifs ne sont pas atteints. Le patient rencontrera son hématologue tous les trois mois au cours de la première année, voire de la deuxième année, pour mesurer l'intensité de sa réponse au traitement. Les critères comme la réponse hématologique complète (RCH), la réponse cytogénétique complète (RCyC) ou la réponse moléculaire majeure restent couramment utilisés.

Les objectifs à atteindre sont les suivants :

- réponse hématologique complète (RHC) avant le troisième mois de traitement ;
- réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 premiers mois de traitement ;
- réponse moléculaire majeure (RMM) dans les 18 mois de traitement [14].

3. Évaluations au cours du traitement :

L'évaluation de la réponse après la mise en route d'un traitement doit être faite sur la moelle à 3 mois, 6 mois et 12 mois après le début du traitement. Les réponses ont des conséquences directes sur la stratégie thérapeutique.

Les évaluations sont faites à partir des RQ-PCR (analyse moléculaire quantitative) ou de l'analyse chromosomique, et si possible les deux tests. La technique RQ-PCR est faite régulièrement tous les 3 mois jusqu'à l'obtention d'une RMM, puis tous les 3 à 6 mois. Lorsqu'une RCyC a été atteinte, les analyses cytogénétiques peuvent être faites tous les 12 mois et substituées par une technique FISH sur les cellules sanguines. L'obtention d'une RCyC est considérée comme un critère fort et stable. Chez ces patients, l'intérêt de l'obtention et le maintien d'une RMM restent débattus et associés à un impact faible sur la survie [121, 172]. En pratique, une surveillance moléculaire régulière sera alors effectuée.

Par ailleurs, en cas d'augmentation importante du transcrit BCR-ABL1, le test devra être répété rapidement, et la question d'une bonne observance sera également évoquée avec le patient.

Dans la situation de vigilance, il est recommandé de répéter les tests à une fréquence plus importante, voire mensuellement. En cas d'échec ou de progression vers une phase accélérée ou blastique, une recherche de mutation sera effectuée.

La question centrale dans la stratégie d'utilisation est celle du choix des ITK devant être utilisés en première ligne, deuxième ligne voire troisième ligne.

4. Dasatinib et nilotinib en première ligne de traitement

Les études contrôlées en première ligne versus imatinib ont montré une supériorité initiale du dasatinib et du nilotinib en termes de réponse à 12 mois, particulièrement sur la rapidité et la profondeur de la réponse.

- Pour le dasatinib, l'étude DASISION (100 mg/j de dasatinib versus 400 mg d'imatinib) a montré un taux supérieur de RCyC à 1 an (83 % versus 72 %) et de RMM à 3 ans (68 % versus 55 %) [124, 172].
- Pour le nilotinib, l'étude ENEST (300 mg/12 heures de nilotinib versus 400 mg/12 heures de nilotinib versus 400 mg/j d'imatinib) a montré un taux supérieur de RCyC à 1 an (80 % versus 65 %) et de RMM à 3 ans, ceci sans différence entre les deux posologies de nilotinib (73 % versus 53 %) [76, 174].

Dans tous les cas, la survie globale était identique, et on note environ 70 % des patients encore sous traitement initial à 3 ans. Les taux de RCyC et RMM sont très similaires dans les groupes expérimentaux, ce qui suggère une efficacité équivalente du nilotinib et du dasatinib. D'un point de vue plus théorique, le nilotinib et le dasatinib ciblent tous les deux la poche ATP de la kinase BCR-ABL tout comme l'imatinib. Il ne s'agit donc pas là d'une modification radicale dans la façon de contrôler la maladie.

5. Imatinib en première ligne de traitement :

Les résultats des études pivots des deux ITK de deuxième génération en première ligne doivent être nuancés et ne suffisent pas à éliminer l'imatinib des recommandations pour un traitement de première ligne. Les populations des essais sont des populations sélectionnées notamment sur l'âge médian, 10 à 15 ans plus jeunes que l'âge médian dans la LMC.

En première ligne, le choix d'un ITK se fera essentiellement en fonction du profil de tolérance des ITK. Des considérations pratiques comme les modalités de prise et le risque d'une moindre observance pourront également être prises en compte.

Les patients âgés de plus de 65 ans, non éligibles dans ces essais du fait de comorbidités ou de traitements concomitants, restent de bons candidats à un traitement de première ligne par l'imatinib [175, 176]. Des résultats récents avec l'imatinib en première ligne chez les patients de plus de 65 ans montrent un profil de tolérance équivalent à celui des sujets plus jeunes et l'intérêt possible de doses plus élevées, de l'ordre de 800 mg/j pour obtenir des RMM satisfaisantes. La prise en charge des patients âgés voire très âgés est un enjeu important compte tenu d'un âge médian qui augmente régulièrement. L'âge n'est pas forcément un critère de choix majeur, il faut plutôt tenir compte des comorbidités.

Dans le futur, ces patients devraient être des candidats à un arrêt thérapeutique après l'obtention d'une RMM durable. Chez des patients âgés avec des comorbidités majeures, l'imatinib est la meilleure option. En l'absence de comorbidités ou si elles sont mineures, le choix d'un ITK de deuxième génération doit être envisagé [177].

Les études de cohorte montrent que l'imatinib conserve un profil efficacité/tolérance très satisfaisant avec un recul évolutif de plus de 10 ans. Des questions restent en effet posées à propos des effets indésirables spécifiques du nilotinib et du dasatinib, comme les épanchements pleuraux pour le dasatinib et les problèmes métaboliques et cardiovasculaires plus marqués pour le nilotinib. Il faut tenir compte des facteurs de risque spécifiques pour ces effets indésirables (HTA, risque hémorragique, hypercholestérolémie, pathologie respiratoire ou maladie auto-immune pour le dasatinib ; diabète, dyslipidémie, pathologie artérielle, maladie pancréatique pour le nilotinib). Les facteurs de risque de pathologie cardiaque sont une prudence pour les trois ITK [177, 178].

Pour le dasatinib et nilotinib, la tolérance des deux molécules est assez différente avec des effets indésirables et précautions d'emploi qui semblent se contrebalancer. Le nilotinib nécessite deux prises par jour et doit être pris à des moments stricts après les repas. L'observance devra être évaluée sur le long terme. Au contraire, le dasatinib est plutôt un « traitement facile à prendre » avec une seule prise par jour [4].



*Recommandations actuelle
d'ELN (european leukemianet):
voir (tableau x)*

IX RECOMMANDATIONS ACTUELLE D'ELN (EUROPEAN LEUKEMIANET): VOIR (TABLEAU X)

1. Prise en charge thérapeutique en phase chronique

1.1 En première ligne

Les ITK ayant l'indication en première ligne peuvent être utilisés aux doses de l'AMM : imatinib, dasatinib, nilotinib.

Comme précédemment indiqué, le choix se fait essentiellement en fonction du profil de tolérance et de sécurité. Il faut donc tenir compte de l'âge, des comorbidités et des caractéristiques des patients. Des considérations pratiques comme les modalités de prise et le risque d'une moindre observance pourront également être prises en compte.

Des situations d'échec peuvent avoir lieu dont on distingue les échecs primaires et les échecs secondaires. Dès 3 mois de traitement, il est possible d'identifier les situations d'échec thérapeutique en première ligne. Néanmoins, le consensus actuel indique que la seule valeur du transcrit BCR-ABL1 n'est pas suffisante pour définir un échec justifiant un changement de traitement. Deux tests successifs à 3 mois d'intervalle (par exemple à M3 et M6) et une analyse cytogénétique doivent guider la décision d'un changement de traitement.

Dans le cas d'un taux de transcrit BCR-ABL toujours supérieur à 10 %, un changement de traitement devra être envisagé [179, 155]. La stratégie globale sera identique dans le cas d'un traitement de première ligne avec un ITK de deuxième génération comme le nilotinib ou le dasatinib. Une substitution précoce n'a pas encore démontré un impact sur la survie [180].

En cas d'échec, le choix se fait en fonction de l'ITK utilisé en première ligne et du profil de tolérance. Une analyse mutationnelle doit être effectuée. Le choix doit également tenir compte de la mutation identifiée par les recommandations ELN 2013 (Tableau IX :)[155].

Tableau IX : Définition des critères de réponses aux ITK
en deuxième ligne, après échec en première ligne[14].

Évaluation de la réponse	Optimale	Vigilance	Échec thérapeutique
Mise en route du traitement	NA	Pas de RCH ou perte de RCH sous imatinib ou pas de RCy à un ITK en 1 ^{re} ligne ou risque élevé	NA
3 mois	BCR-ABL1 $\leq$ 10 % et/ou Ph+ < 65 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ 65–95 %	Absence de RCH et/ou Ph+ > 95 % ou nouvelles mutations
6 mois	BCR-ABL1 $\leq$ 10 % et/ou Ph+ < 35 %	Ph+ 35–65 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ > 65 % et/ou nouvelles mutations
12 mois	BCR-ABL1 < 1 % et/ou Ph+ 0	BCR-ABL1 1–10 % et/ou Ph+ 1–35 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ > 35 % et/ou nouvelles mutations
Au-delà de 12 mois et à tout moment	BCR-ABL1 $\leq$ 0,1 %	ACC dans les cellules Ph- (- ou 7q-) Ou BCR-ABL1 > 0,1 %	Perte de RCH, perte de RCyC ou RCyP, perte confirmée de RMM nouvelle mutation

1.2 En deuxième ligne

En cas d'intolérance, il est recommandé d'utiliser un autre ITK. Le choix se fera en fonction de la nature des effets secondaires et du profil du patient.

Tableau X: Recommandations pour la stratégie thérapeutique en phase chronique [151].

Ligne de traitement	Proposition thérapeutique
Première ligne	Imatinib, dasatinib ou Nilotinib
Deuxième ligne, si intolérance à l'ITK de première ligne	Un des 3 autres ITK ayant l'indication en Première ligne
Deuxième ligne, si échec à l'imatinib première ligne	Dasatinib, nilotinib ou Bosutinib
Deuxième ligne, si échec au nilotinib première ligne	bosutinib ou ponatinib considérer l'allogreffe
Deuxième ligne, si échec au dasatinib première ligne	bosutinib ou ponatinib considérer l'allogreffe
Troisième ligne, échec ou intolérance à 2 ITK successifs	Un des autres ITK non utilisé. Le ponatinib est une option importante. Allogreffe recommandée chez tous les patients éligibles
En cas de mutation T315I, à tout moment devra être considérée	Le ponatinib est le seul ITK recommandé. En cas d'échec, l'allogreffe

Par ailleurs une adaptation posologique est recommandée en cas d'échec après un traitement de première ligne les ITK sont utilisés à des doses plus élevées : nilotinib 400 mg $\times$ 2/j, dasatinib 70 mg $\times$ 2/j ou 140 mg $\times$ 1/j.

L'option imatinib haute dose (400 mg $\times$ 2/j) peut être une option intéressante chez certains patients plus particulièrement les patients en rechute cytogénétique (ayant eu une réponse cytogénétique au préalable) ou avec une réponse suboptimale lors d'un traitement de première ligne par imatinib à dose standard [180].

1.3 Allogreffe de cellules souches périphériques

L'allogreffe reste une option importante pour les patients en échec de traitement avec les ITK. C'est le seul traitement curatif. L'allogreffe est également le seul traitement curatif pour les phases accélérées et blastiques. Le taux de guérison varie de 15-40 % et 5–20 % respectivement pour ces deux situations. L'allogreffe n'est aujourd'hui envisagée que dans certains cas, essentiellement chez des personnes jeunes ayant dans leur fratrie un donneur du même groupe tissulaire appelé HLA.

L'allogreffe est recommandée :

- chez tous les patients en phase blastique au moment du diagnostic ou qui progressent en phase blastique après un traitement par ITK .
- pour tous les patients en phase accélérée au moment du diagnostic et qui progressent sous ITK .
- pour les patients en phase chronique en échec après deux lignes de traitements par ITK et qui progressent lors d'une troisième ligne par ITK.

2. Prise en charge thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ou en phase blastique :

Patient diagnostiqué en phase accélérée ou blastique, naïf de tout traitement

Les ITK de deuxième génération ou de troisième génération sont en général préférés à l'imatinib. Le nilotinib n'a pas d'indication en phase blastique.

Les posologies recommandées sont supérieures à celles recommandées en phase chronique :

- Imatinib : 400 mg $\times$ 2/j ;
- Dasatinib 70 mg $\times$ 2/j ou 140 mg $\times$ 1/j ;
- Bosutinib (500 mg $\times$ 1/j) ou ponatinib.

À ce stade, la recherche d'un donneur en vue d'une allogreffe doit être faite, et la greffe doit être envisagée :

- chez tous les patients en phase blastique ;
- chez tous les patients en phase accélérée en l'absence d'une réponse optimale.

Les patients sous ITK en première ligne de traitement avec un diagnostic de novo de phase accélérée ont un pronostic meilleur que ceux qui ont évolué d'une phase chronique à une phase accélérée sous traitement. Le taux de survie à 6-8 ans chez les patients avec un diagnostic de novo en phase accélérée est de 60 à 80 % [181]. Chez les patients en phase accélérée, le traitement par ITK peut être maintenu tant qu'est maintenue une RCyC. Au stade de la crise blastique, une chimiothérapie cytotoxique associée à un ITK peut être utilisée pour contrôler la maladie et préparer le patient à l'allogreffe.

3. Envisager un arrêt de traitement par ITK

Les recommandations vont aujourd'hui dans le sens d'un traitement de durée indéfinie tant qu'une réponse optimale est maintenue. Des études montrent cependant la possibilité d'un arrêt de traitement chez des patients avec une réponse moléculaire complète (RMC) et maintenue dans le temps (au moins supérieure à 2 ans).

Dans l'essai Stop Imatinib (STIM), les résultats avec un suivi médian de 4 ans montrent un taux de rechute moléculaire de 61 %, la majorité des rechutes survenant dans les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Presque tous les patients ont réobtenu une RMC après la reprise du traitement par imatinib.

Le choix d'un arrêt de traitement par ITK ne doit être envisagé que dans le cadre d'un essai clinique. Cette option peut être également discutée à titre individuel chez les patientes avec un désir de grossesse. La grossesse est une contre-indication à l'ensemble des ITK. [14].

X FUTURES APPROCHES:

A cause de mutations touchantes le gène BCR-ABL, de nouvelles thérapeutiques sont actuellement en cours de développement

1. Autres Inhibiteurs de tyrosine kinase de troisième génération

1.1 bafetinib (NS-187, INNO-406)

Il s'agit d'un traitement administré par voie orale, inhibe à la fois les kinases ABL et Lyn. Il est environ 25 à 55 fois plus actif que l'imatinib sur BCR-ABL. Des recherches in-vitro ont également suggéré une activité sur différentes mutations de BCR-ABL, notamment sur les mutations de la boucle P-loop et celles en F317. [182] ; cette molécule est développée sur la base de la structure chimique de l'imatinib. Les données d'une étude de phase I menée chez des patients atteints résistants à l'imatinib ou intolérant ont confirmé que bafetinib a une activité clinique dans ce cadre, ce qui induit une réponse cytogénétique majeure dans 19% de ces patients en phase chronique [183.]

1.2 XL228

Ce médicament par voie intraveineuse cible plusieurs kinases; in vitro il a démontré une activité à la fois sur les kinases ABL et SFK, sur le fibroblast growth factor et l'insulin-like growth factor receptor 1, ainsi que sur les Aurora kinases A et B. De plus, in vitro, il possède une activité sur la mutation T315I [184].

2. Les inhibiteurs d'Aurora Kinase :

Les protéines kinases Aurora A, B et C sont activées par phosphorylation. Elles sont exprimées uniquement dans les cellules qui se divisent. Il a été observé in vitro, comme in vivo, des surexpressions d'Aurora A et/ou B et une amplification du gène de l'Aurora A dans de nombreux cancers tels que le cancer du côlon, du sein, de la prostate, du pancréas, de la thyroïde, de la tête et du cou. Récemment, il a été montré que ces kinases s'exprimaient de manière aberrante dans les cancers hématologiques incluant les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës. [185,186].

Des inhibiteurs puissants et sélectifs des kinases Aurora ont été découverts ces dernières années. Ce sont des antagonistes compétitifs du site de liaison à l'adénosine triphosphate (ATP) [187]. Ils sont tous très spécifiques des kinases Aurora puisqu'ils n'interagissent que très peu avec d'autres kinases. Ils vont, par différents mécanismes, empêcher la phosphorylation de l'histone H3, créer un fuseau mitotique défectueux et induire une apoptose dose-dépendante. Le dosage de la phosphorylation de l'histone H3 pourrait être utilisé pour suivre l'efficacité du traitement par un inhibiteur de kinase Aurora B (car seule la kinase Aurora B phosphoryle l'histone H3). Parmi inhibiteurs d'Aurora Kinase qui ont une indication dans la leucémie myéloïde chronique on cite :

2.1 Danusertib (PHA-739358)

Le PHA 739358 est une petite molécule dérivée du 3-aminopyrrazole. Cet inhibiteur est plus sélectif de l'Aurora B que de l'Aurora A. Elle est active sur la mutation T315I BCR/ABL. Cette molécule est actuellement en essai clinique dans le cancer de la prostate réfractaire à l'hormonothérapie et dans les tumeurs hématologiques (incluant les LMC résistantes à l'imatinib)

Dans une première étude, le PHA 739358 a été utilisé en perfusion intraveineuse de six heures à j1, j8 et j15 sur un cycle de quatre semaines. La toxicité limitante rapportée est une neutropénie de grade 3 à 4. Huit patients sur 40 ont vu leur maladie se stabiliser pendant quatre mois.

Dans une deuxième étude, le PHA 739358 a été testé en perfusion de 24 heures pendant deux semaines. La toxicité limitante rapportée est une neutropénie de grade 3 à 4. Il a été également observé une fatigue, une fièvre et des diarrhées. Onze patients sur 40 ont vu leur maladie se stabiliser. La dose recommandée en phase II est de 500mg/m². [188]. Sur 23 patients en phase avancée de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib et/ou à un ITK2, 5 ont pu atteindre une réponse hématologique et 3 une réponse cytogénétique. [189]

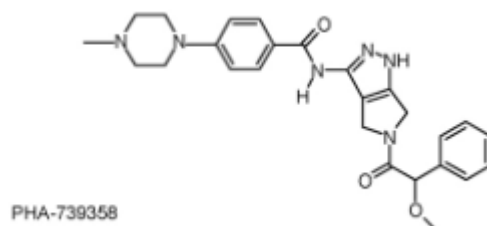


Figure 27 : structure de Danusertib[188].

2.2. AT9283

AT9283 est un médicament pris per os, il inhibe l'Aurora A et B mais également JAK 2 et 3 (impliqués dans la signalisation des cytokines) et le mutant ABL kinase (T315I ABL). [188]. Sur 29 patients résistants à l'imatinib et au dasatinib avec une LMC acutisée, deux ont montré une réponse hématologique et une réponse cytogénétique partielle. [195]

3. Les inhibiteurs Switch pocket : DCC-2036

Ce composé tient son originalité du fait qu'il soit un inhibiteur non ATP dépendant de plusieurs kinases. En effet, il se lie à différents résidus utilisés par la kinase ABL pour passer d'une conformation inactive à une conformation active; laissant ainsi la kinase dans une conformation inactive (fermée). Ceci permet également de contourner le problème de l'encombrement stérique engendré par la mutation T315I au niveau du site de liaison de l'ATP et empêchant la liaison des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Ainsi le composé DCC-2036 inhibe ABL (y compris la mutation T315I), LYN, HCK, FGR, TIE-2 et VEGFR-2. Une étude de phase I sur des patients résistants à l'imatinib est actuellement en cours sur trois sites différents aux Etats-Unis. [184]

4. modulateur de l'apoptose :Omacetaxine

Ce composé augmente la synthèse protéique en se liant au ribosome 80s et en interférant avec la chaîne d'élongation. Il engendre aussi des perturbations au sein de la membrane mitochondriale, provoquant ainsi une libération de cytochrome C et une activation du système des caspases. Cette molécule altère également la stabilité de la protéine anti-apoptotique MCL-1. Ceci fonctionne de manière indépendante de l'inhibition de l'activité de la kinase, ce qui peut être prometteur chez les patients résistants aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

Une étude de phase II/III a évalué l'Omacetaxine chez des patients résistants ou intolérants à au moins deux ITK. Des résultats exploitables sont disponibles chez 65 patients, (30 en phase chronique, 20 en phase accélérée, 15 en phase blastique; de plus 21 présentaient des mutations de BCR-ABL) pour un suivi médian de quatre mois.

Concernant les patients en phase chronique, 18 ont obtenu une réponse hématologique complète, 6 ont obtenu une réponse cytogénétique majeure et 3 ont obtenu une réponse moléculaire majeure. Concernant les patients en phase accélérée, 12 ont obtenu une réponse hématologique complète et un a obtenu une réponse cytogénétique complète.

Enfin concernant les patients en phase blastique, six ont pu obtenir une réponse hématologique complète. [184]

5. Autres molécules à l'essai, actives sur les mutants résistants à l'imatinib, dont la mutation T315I :

5.1 ONO12380

Inhibiteur de TK ATP non compétitif d'ABL Bloque un site essentiel à l'activité de BCR-ABL en dehors du site de liaison à l'ATP, peu touché par les mutations, cette molécule cible le BCR-ABL; PDGFR; Src-Kinases, elle Inhibe la prolifération et provoque l'apoptose de BCR-ABL par un mécanisme synergique avec imatinib (site de liaison différent) contre mutants résistants elle en Stade préclinique [190]

5.2 SGX-393

Inhibiteur de la BCR- ABL kinase Bloque la croissance des cellules tumorales, présente Peu de toxicité médullaire ; il est à combiner avec nilotinib ou dasatinib Son efficacité a été montrée in vivo chez les souris portantes le mutant T315I [191]



Conclusion

Depuis longtemps La leucémie myéloïde chronique constitue un modèle en oncohématologie car c'était la première anomalie chromosomique décrite dans une affection maligne, nombreuses études précisant les mécanismes de leucémogenèse, c'est également la première maladie où la thérapie moléculaire ciblée a été utilisée avec succès ;dont l'imatinib qui a bouleversé la prise en charge de la maladie ; et la LMC est passée au statut de maladie chronique ainsi que l'évaluation de la qualité de vie a pris une importance croissante, néanmoins la résistances à ce médicament a donné naissance au développements des ITK de deuxième génération : la dasatinib ; le nilotinib et le bosutinib .et la redoutable mutation en T315I du domaine kinase de la protéine BCR-ABL a conduit les scientifiques à développer un ITK de troisième génération ; c'est le Ponatinib. Cependant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique reste le seul traitement curatif à l'heure actuelle.



RÉSUMÉ

Titre :Actualités thérapeutiques de la leucémie myéloïde chronique.

Auteur : Tahira EL ANSARI.

Mots clés :leucémie myéloïde chronique ,Chromosome Philadelphie , Inhibiteurs de tyrosine kinase ,Résistance.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 15% des leucémies de l'adulte ; caractérisée par la présence d'une anomalie appelée chromosome Philadelphie ;résultant de la translocation réciproque t(9 ;22) (q34 ;q11) et son équivalent moléculaire, l'oncogène BCR-ABL.

L'évolution de la maladie se déroule généralement en trois phases : chronique, d'accélération et d'acutisation.Le diagnostic s'établit souvent d'une manière fortuite, dans la phase chronique où les signes cliniques sont encore insidieux, grâce à un Hémogramme de routine.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase contribuent à améliorer significativement la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique dont ces traitements ont révolutionné le pronostic.

L'objectif de notre travail est la mise au point sur l'évolution des traitements de la leucémie myéloïde chronique ainsi que de rapporter les traitements actuels utilisés au cours de cette hémopathie maligne.

La leucémie myéloïde chronique a été un modèle pour le développement des thérapies ciblées dont l'imatinib (ITK de première génération), qui agit sur le produit de l'oncogène BCR-ABL, a transformé l'histoire naturelle de la maladie durant la dernière décennie.

La mise en évidence de la résistance à l'imatinib liée au développement de mutations de BCR-ABL a favorisé le développement d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération : le nilotinib ;le dasatinib et le bosutinib ; ces trois molécules sont plus puissantes que l'imatinib et se sont révélées efficaces chez les patients en échec de l'imatinib.Certaines mutations ne sont sensibles qu'à l'une ou à l'autre de ces trois molécules et la mutation T315I est responsable d'une résistance aux trois inhibiteurs ;d'où le développement d'un inhibiteur de troisième génération ciblant cette redoutable mutation a été développée: le Ponatinib.

ABSTRACT

Title: news therapeutics in chronic myeloid leukemia

Author: Tahira EL ANSARI

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome, Tyrosine kinase inhibitors, Resistance.

Chronic myelogenous leukaemia(CML) is a rare myeloproliferative disorder(15 % of all cases of leukaemia);characterized by an acquired genetic abnormality: the Philadelphia chromosome resulting from the reciprocal translocation t (9;22) (q34; q11), and its molecular equivalent oncogene Bcr-Abl.

In general, the evolution of the disease occurs in three phases:chronic, accelerated and blastic phase. The diagnosis is established most often fortuitously in the chronic phase where clinical signs are insidious, through a routine hemogram

tyrosine-kinase inhibitors significantly help to improve the treatment of chronic myeloid leukaemia for which these treatments have revolutionised the prognosis.

The objective of our work is the development on the evolution of the treatment of chronic myeloid leukemia as well as to report the current treatments used during this malignant hemopathy.

Chronic myeloid leukaemia is a model of how the molecular understanding of a disease can transform the therapy and the monitoring. Imatinib (first generation tyrosine kinase inhibitors)which targets the oncogene product BCR ABL has transformed the natural history of this disease during the last decade.

The recognition that some patients develop mutations within BCR-ABL induced the development of the second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI), nilotinib and dasatinib. Both compounds are more potent than imatinib and have prooved effective in patients with CML in failure with imatinib. T315I mutation on BCR-ABL confers resistance to all three drugs. A third generation inhibitor targeting this highly resistant mutation has been developed: the Ponatinib.

الملخص

العنوان: المستجندات العلاجية لإبيضاض الدم النقوي المزمن .

الكاتبة: طهيرة الأنصاري .

الكلمات الأساسية: إبيضاض الدم النقوي المزمن, صبغي فيلاديلفيا ,كابتات التيروزين كيناز, مقاومة .

إبيضاض الدم النقوي المزمن هو تحول سرطاني للخلايا الجذعية ,يمثل 15% من مجموع سرطانات الدم عند البالغين يتميز هذا المرض بوجود صبغي فيلاديلفيا الناتج عن إزفاء متبادل للصبغيين 22 و9 وما يعادلها جزئيا: المورثة BCR-ABL.

يتطور هذا المرض عبر ثلاث مراحل : الطور المزمن الطور المتسارع الطو الأرومي، التشخيص يكون غالبا صدفة في مرحلة الطور المزمن حيث تكون الاعراض السريرية غير متكاملة خلال الفحص بالتعداد الكامل لعناصر الدم .

ساهمت كابتات التيروزين كيناز في تحسين كبير لعلاج هذا السرطان كما أنها احدثت ثورة في تشخيصه.

الهدف من عملنا هو التركيز على تطوير علاجات سرطان إبيضاض الدم النقوي المزمن ، وتقديم تقرير العلاجات الحالية المستخدمة في هذا الورم الدموي الخبيث.

يعتبر إبيضاض الدم النقوي المزمن نموذجا في تطور العلاجات الموضعية ويعد imatinib (كابح للتيروزين الكيناز من الجيل الاول) والذي يعمل على إنتاج الجين الورمي BCR-ABL، علاجا حول التاريخ الطبيعى للمرض على مدى العقد الماضى إلا أن ظهور مقاومة لهذا الدواء لدى بعض المرضى كان سببا في تطوير كابتات للتيروزين الكيناز من الجيل الثاني nilotinib ، dasatinib ، bosutinib ، هذه الادوية تعد علاجا اكثر فعالية من imatinib ولكن مع حدوث طفرة T315I أضحت هذه الادوية غير فعالة مما أدى الا تطوير كابح للتيروزين الكيناز من الجيل الثالث والذي يستهدف هذه الطفرة Ponatinib :

*Références
bibliographique*

- [1] Treuil P. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. Actualités pharmaceutiques. 2008 ; 473 (6):25-30.
- [2] Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia. 2008;22 (11): 3-13.
- [3] Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood.1951;6(4):372-375.
- [4] Chomel JC , Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan AG. Les syndromes myéloprolifératifs. Immuno-analyse et biologie spécialisée.2009;24(17):69-85.
- [5] Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J Natl Cancer Inst.1960;25:85-109.
- [6] Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature.1973;243(4):290-293.
- [7] Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22.Cell.1984;36(7) :93-99.
- [8] Konopka JB, Watanabe SM, Witte ON. An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. Cell.1984;37(8):1035-1042.
- [9] McLaughlin J, Chianese E, Witte ON. In vitro transformation of immature hematopoietic cells by the P210 BCR/ABL oncogene product of the Philadelphia chromosome. Proc Natl Acad Sci USA.1987;84(5):6558-6562.
- [10] Daley GQ, Baltimore D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myelogenous leukemia specific P210bcr/abl protein. Proc Natl Acad Sci USA, 1988 ;85(5) :9312-9316.

- [11] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* ,1996;2:561-6.
- [12] Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009 ; 22 : 295–302.
- [13] Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia : biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 207–19.
- [14] Bardin C. Leucémies chroniques: Traitement de la leucémie myéloïde chronique .In: Aulagner G, Cazin, François JL, Lemare F, Limat S. *Pharmacie Clinique Pratique En Oncologie*; 2016. P . 247-266.
- [15] Zandecki M. Leucémie myéloïde chronique, janvier 2007. Faculté de Médecine-CHU d'Angers.
- [16] Deininger M, Goldman JM, Junia V, et al. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000 ; 96(13) :3343-3356.
- [17] Delannoy A. Leucémie lymphoblastique aiguë Philadelphie-positive. *Hématologie*, 2006 ; 12 (5) : 26-31.
- [18] Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR. The human v-abl cellular homologue. *J Mol Appl Genet* 1983;2(11) :57-68.
- [19] Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Roe BA, Canaani E. Alternative splicing of RNAs transcribed from the human abl gene and from the bcr-abl fused gene. *Cell*, 1986;47(7) :277-284.
- [20] Ben-Neriah Y, Bernards A, Paskind M, Daley GQ, Baltimore D. Alternative 5' exons in c-abl mRNA. *Cell* , 1986;44(7):577-586.
- [21] T. Leguay, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*, *Hématologie* 2005 ; 13(18) :187-205.

- [22]** Hantschel O, Superti-Furga G. Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5(11):33-44.
- [23]** Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*, 2003;349(9):1451-1464.
- [24]** Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88(9):2375-2384.
- [25]** Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88(5):2410-2414.
- [26]** Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature*, 1987;328(4):342-344.
- [27]** Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON. BCR Sequence essential for transformation by the BCR-ABL oncogene binds to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine-dependent manner. *Cell* 1991;66(11):161-171.
- [28]** Oda T, Heaney C, Hagopian JR, Okuda K, Griffin JD, Druker BJ. Crkl is the major tyrosine-phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. *J Biol Chem* 1994;269: 22925-8.
- [29]** Pelicci G, Lanfrancone L, Salcini AE, Romano A, Mele S, Grazia Borrello M, et al. Constitutive phosphorylation of Shc proteins in human tumors. *Oncogene* 1995;11(8):899-907.
- [30]** de Groot RP, Raaijmakers JA, Lammers JW, Jove R, Koenderman L. STAT5 activation by BCR-Abl contributes to transformation of K562 leukemia cells. *Blood* 1999;94(5):1108-1112.

- [31]** Skorski T, Bellacosa A, Nieborowska-Skorska M, Majewski M, Martinez R, Choi JK, et al. Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI-3k/Akt-dependent pathway. *EMBO J* 1997;16(11):6151-6161.
- [32]** del Peso L, Gonzalez-Garcia M, Page C, Herrera R, Nunez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997;278(3):687-689.
- [33]** Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary E. BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase-3 activation. *Blood* 1998;91(8):2415-2422.
- [34]** Amarante-Mendes GP, Kim NC, Liu L, Huang Y, Perkins CL, Green DR, et al. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood* 1998;91(6):1700-1705
- [35]** Robledo M, Martinez B, Arranz E, Trujillo MJ, Gonzalez Ageitos A, Rivas C, et al. Genetic instability of microsatellites in hematological neoplasms. *Leukemia* 1995;9(5):960-964.
- [36]** Mori N, Morosetti R, Lee S, Spira S, Ben-Yehuda D, Schiller G, et al. Allelotype analysis in the evolution of chronic myelocytic leukemia. *Blood* 1997;90(5):2010-2014.
- [37]** Silly H, Chase A, Mills KI, Apfelbeck U, Sormann S, Goldman JM, et al. No evidence for microsatellite instability or consistent loss of heterozygosity at selected loci in chronic myeloid leukaemia blast crisis. *Leukemia* .1994;8(7):1923-1928.
- [38]** Wada C, Shionoya S, Fujino Y, Tokuhiro H, Akahoshi T, Uchida T, et al. Genomic instability of microsatellite repeats and its association with the evolution of chronic myelogenous leukemia. *Blood* .1994;83(7): 3449-3456.

- [39]** Roche-Lestienne C, Mahon FX. Progression de la leucémie myéloïde chronique : des mécanismes moléculaires multiples mais une origine probablement commune, l'instabilité génétique ?. *Hématologie*. 2014 ; 20(11) : 308-318.
- [40]** Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res* 2001 ; 477 (15): 7-21.
- [41]** Nowicki MO, Falinski R, Koptyra M, et al. BCR/ABL oncogenic kinase promotes unfaithful repair of the reactive oxygen species-dependent DNA double-strand breaks. *Blood* 2004 ; 104 (8): 3746-3753.
- [42]** Koptyra M, Cramer K, Slupianek A, et al. BCR/ABL promotes accumulation of chromosomal aberrations induced by oxidative and genotoxic stress. *Leukemia* 2008 ; (4): 1969-1972.
- [43]** [43] Slupianek A, Falinski R, Znojek P, et al. BCR-ABL1 kinase inhibits uracil DNA glycosylase UNG2 to enhance oxidative DNA damage and stimulate genomic instability. *Leukemia* 2013 ; 27 (6): 629-634
- [44]** Warsch W, Grundschober E, Berger A, et al. STAT5 triggers BCR-ABL1 mutation by mediating ROS production in chronic myeloid leukaemia. *Oncotarget* 2012 ; 3 (19): 1669-1687
- [45]** Chakraborty S, Stark JM, Sun CL, et al. Chronic myelogenous leukemia stem and progenitor cells demonstrate chromosomal instability related to repeated breakage-fusion-bridge cycles mediated by increased non homologous end joining. *Blood* 2012 ; 119 : 6187-6197.
- [46]** Bolton-Gillespie E, Schemionek M, Klein HU, et al. Genomic instability may originate from imatinib-refractory chronic myeloid leukemia stem cells. *Blood* 2013 ; 121 (11): 4175-4183.
- [47]** Pignon JM. Leucémie myéloïde chronique: données récentes. *Revue française des laboratoires*. 1997 ; 295(4):17-20

- [48]** France intergroupe de la leucémie myéloïde chronique. (Page consulté le 10/11/2016). Signe biologique et bilans, [en ligne]. <http://www.lmc-cml.org/fr/>
- [49]** Tulliez M. Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique :L'IMATINIB (GLIVEC ®) implication pour l'approche diagnostique et le suivi biologique de la maladie. *Revue Française des Laboratoires*, 2003; 358 (6):45-50.
- [50]** Bentz M, Cabot G, Moos M, et al. Detection of chimeric bcr-abl genes on bone marrow samples and blood smears in chronic myeloid and acute lymphoblastic leukemia by in situ hybridization. *Blood* , 1994 ; 83(6): 1922-1928.
- [51]** Pignon JM. Translocation bcr-abl : méthodes diagnostiques et intérêt clinique. *Annales de Biologie Clinique*. 1998 ; 56(6) : 57-63.
- [52]** Higuchi R, Fockler C, Dollinger G, Watson R. Kinetic PCR analysis: real time monitoring of DNA amplification reactions. *Biotechnology* 1993 ; 11 : 1026-30.
- [53]** Tse C, Capeau J .Quantification des acides nucléiques par PCR quantitative en temps réel. *Ann Biol Clin* 2003, 61(15) : 279-293.
- [54]** Gabert J, Beillard E, van der VHV, Bi W, Grimwade D, Pallisgaard N, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003;17:2318-57.
- [55]** Branford S, Fletcher L, Cross NC, Muller MC, Hochhaus A, Kim DW, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008;112:3330-8

- [56]** Hochhaus A, Lin F, Reiter A, et al. Quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia patients on interferon-alpha therapy by competitive polymerase chain reaction. *Blood* 1996 ; 87 (7): 1549-1555.
- [57]** Equipe Médicale Medinfos. (page consultée le 18-11-2016).Information Médicale. www.medinfos.com
- [58]** Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* .1984;63(11):789-799.
- [59]** Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rozman C, et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. *Blood* 1985;66(6): 1352-1357.
- [60]** Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(9):850-858
- [61]** Gratwohl A, Hermansz J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with CML before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet*.1998;352:1087-92.
- [62]** Bories D, Devergie A, Gardembas-Pain M, Kuentz M, Legros L, Mahon FX et al. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*. 2003; 9 (16):497-512.
- [63]** Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* .2011;118:686-92.
- [64]** Ledoux MP , Natarajan-Ame N. Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions.mt.2013 ;19(11) :128-138

- [65] Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique: « archétype » de l'impact des traitements ciblés. *Pathologie Biologie*, 2012 ;60(7): 239–245.
- [66] Galton DA. Myleran in chronic myeloid leukaemia; results of treatment. *Lancet* .1953;264:208–13
- [67] Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* .1994;84:4064-77
- [68] Savage DG, Goldman JM. Allografting for chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 1997;4:369–76.
- [69] Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, Chauncey TR, Clift RA, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:962–8.
- [70] Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R, Trujillo JM, Gutterman JU. Interferon- alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):532-8.
- [71] Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, Guilhot F, Guilhot J, Trabacchi E, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood*. 2001;98:3074–81.
- [72] Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel 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.
- [73] Talpaz M, McCredie K, Kantarjian H, Trujillo J, Keating M, Gutterman J. Chronic myelogenous leukaemia: haematological remissions with alpha interferon. *Br J Haematol* 1986;64(1):87–95.

- [74]** Labussière H, Hayette S, Tigaud I, Michallet M, Nicolini FE. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Bull Cancer*. 2007;94:863-9.
- [75]** Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* .2010;362:2251-9.
- [76]** Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* .2010;362:2260-70.
- [77]** Nicolini FE. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. *Bull Cancer*. 2011 ;98(8) :859-866
- [78]** Béné MC .Biologie des inhibiteurs de tyrosine kinases. *Onco-hématologie*. 2009 ;4(7) :20-26
- [79]** Lyall RM, Zilberstein A, Gazit A et al. Tyrphostins inhibit epidermal growth factor (EGF)-receptor tyrosine kinase activity in living cells and EGF-stimulated cell proliferation. *J Biol Chem*; 1989;264:14503-9.
- [80]** Gazit A, Yaish P, Gilon C et al. Tyrphostins I: synthesis and biological activity of protein tyrosine kinase inhibitors. *J Med Chem* .1989;32:2344-52.
- [81]** Traxler P, Bold G, Buchdunger E et al. Tyrosine kinase inhibitors: from rational design to clinical trials. *Med Res Rev*. 2001;21:499-512.
- [82]** O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* .2003 ; 348 : 994–1004.
- [83]** Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* .2009 ; 23(6) : 1054–61.

- [84]** Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up : sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009 ; 114. abstr 1126.
- [85]** Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, et al. Rationale and Insight for Gleevec High-Dose Therapy (RIGHT) Trial Study Group. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27(28) :4754–9.
- [86]** Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 ; 29(12) : 1634–42.
- [87]** Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia : Results of a phase 2 study. *Blood* 2002 ; 99 :1928–37.
- [88]** Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood* .2011 ; 117(11) :3032–40.
- [89]** <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00619> consulté le 20/11/ 2016
- [90]** Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest*. 2000 ; 105 : 3–7.
- [91]** Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001 ; 344(14) : 1084–6.
- [92]** Peng B, Hayes M, Resta D, Racine-Poon A, Druker BJ, Talpaz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukaemia patients, *J. Clin. Oncol*. 2004;22:935-942

- [93] Kretz O, Weiss HM, Schumacher MM, Gross G, In vitro blood distribution and plasma protein binding of the tyrosine kinase inhibitor imatinib and its active metabolite, CGP 74588, in rat, mouse, dog, monkey, healthy humans and patients with acute lymphatic leukemia, *Br J Clin Pharmacol*.2004;58:212-216
- [94] Hamada A, Miyano H, Watanabe H, Saito H, Interaction of imatinib mesylate with human P-glycoprotein. *J Pharmacol EXP Ther*.2003;307:824-828
- [95] Illmer T, Schaich M, Platzbecker U, Freiberg-Richter J, Oelschlägel U, von Bonon M, P-glycoprotein-mediated drug efflux is a resistance mechanism of chronic myelogenous leukemia cells to treatment with imatinib mesylate. *Leukemia*.2004;18:401-408
- [96] Peng B, Llyod P, Schran H, Clinical pharmacokinetics of imatinib; *Clin Pharmacokinet*.2005;44:879-894
- [97] Bardin C, Tafzi N, Delcèves X, Huel E, Chast F. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone de Laboratoire*.2007 ;395(5) :31-35
- [98] Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *La Lettre du Pharmacologue*.2008 ;22(12) : 51-62
- [99] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf consulté le 20.11.2016
- [100] Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon F-X, Guilhot F, Deininger M, Fava C, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in Chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:553–61.
- [101] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.

- [102]** Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011 ; 117(14) : 3733-6.
- [103]** Apperley JF. Part I : mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007 ; 8(11) : 1018–29
- [104]** Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008;111:4022-8.
- [105]** Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15(24) : 7519–27.
- [106]** Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. SPIRIT Investigators ; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC). Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 363(26) : 2511–21.
- [107]** Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, et al. Evidence that resistance to nilotinib maybe due to BCR-ABL, Pgp or Src kinase over expression. *Cancer Research* 2008;68:9809-16.
- [108]** Preudhomme C, Cayuela JM, Chomel JC, et al. Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie. *Hématologie* 2010 ;16(1) :65-79.
- [109]** Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, 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* 2006 ; 108(1) : 28-37.

- [110] Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(3) : 469–71.
- [111] Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30(28) : 3486–92.
- [112] O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, apan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and over-comes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009 ;16(5) : 401–12.
- [113] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012 ; 367(22) : 2075–88.
- [114] Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors : recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011 ; 118(5) : 1208–15.
- [115] Tulliez M. Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. *Revue Francophone des Laboratoires*.2011 ;433(8) :33-40
- [116] <https://www.drugbank.ca/structures/DB01254> consulté le 20/11/ 2016
- [117] O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 4500–5.
- [118] Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, et al. The structure of dasatinib (BMS- 354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 5790–7
- [119] Mauro MJ, Baccarani F, Cervantes JH, et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C).*J Clin Oncol* 2009 ; 26.

- [120] Apperley J, Cortes J, Kim D, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure : the START-A trial.J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3472–9.
- [121] Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase III study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib : 15-month median follow-up. Blood 2009 ; 113 : 6322-9.
- [122] <https://www.vidal.fr/Medicament/sprycel-91484-pharmacocinetique.htm> consulté le 22/11/2016
- [123] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf. consulté le 22/11/ 2016
- [124] Kantarjian HM, Shah NP, Hochhaus A, et al.Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010 ; 362(24) : 2260–70.
- [125] Wang X, Hochhaus A, Kantarjian HM, Agrawal S, Roy A, Pfister M, et al. Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response (E-R) : relationship to safety and efficacy in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML). J Clin Oncol 2008;26 [abstract 3590].
- [126] Bergeron A, Rea D, Levy V, Picard C, Meignin V, Tamburini J, et al. Lung Abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:814–8.
- [127] Kreutzman A, Juvonen V, Kairisto V, Eklom M, Stenke L, Seggewiss R, et al. Mono/oligoclonal T and NK cells are common in chronic myeloid leukemia patients at diagnosis and expand during dasatinib therapy.Blood 2010;116:772–82.
- [128] Rea D, Bergeron A, Fieschi C, Bengoufa D, Oksenhendler E, Dombret H.Dasatinib-induced lupus. Lancet 2008;372:713–4.

- [129] Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–37.
- [130] Hong JH, Lee SL, Choi SY, Kim SH, Jang JU, Bang HJ et al. Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Dasatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer Res Treat.* 2015;47(4):937-942
- [131] Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005;7:129–41.
- [132] O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65:4500–5.
- [133] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB04868> consulté. le 22/11/ 2016
- [134] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf .consulté le 22/11/ 2016
- [135] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhatta K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia-chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540–6.
- [136] Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska mm, Herndl-hofer S, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1347–8.
- [137] Rea D ,Ame S ,Charbonnier A, Coiteux V, Cony-Makhoul P ,Escoffre-Barbe M. Recommandations 2015 du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique. *Bull Cancer* .2016; 103(10): 180–189.

- [138] Cortes JE1, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011 ; 118(17) : 4567–76
- [139] <https://www.drugbank.ca/structures/DB06616> consulté le 23/11/ 2016
- [140] Boschelli F, Arndt K, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib: a review of preclinical studies in chronic myelogenous leukaemia. *Eur J Cancer* 2010;46:1781–9
- [141] http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201610/Bosulif_PM_195997_21Sept2016_FR.pdf. consulté le 23/11/ 2016
- [142] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf consulté le 23/11/ 2016
- [143] Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2014 ; 27(9) : 1309–18. 123
- [144] O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and over comes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009 ;16(5) : 401–12.
- [145] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08901> consulté le 23/11/ 2016
- [146] Rea D, Cayuela JM. Leucémie myéloïde chronique. *EMC - Hématologie* 2014;9(12):1-12 .
- [147] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf consulté le 23/11/ 2016
- [148] <https://www.vidal.fr/Medicament/iclusig-131894-pharmacocinetique.htm> .consulté le 23/11/ 2016

- [149]** Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014 ; 89 : 179–96.
- [150]** Eechoute K, Sparreboom A, Burger H, et al. Drug transporters and imatinib treatment : implications for clinical practice. *Clin Cancer Res* .2011 ; 17 : 406–15.
- [151]** Lagas JS, van Waterschoot RA, van Tilburg VA, et al. Brain accumulation of dasatinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by elacridar treatment. *Clin Cancer Res*. 2009 ; 15(7) : 2344–51.
- [152]** Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia : Definitions and clinical implications. *Cancer*. 2011 ; 117(4) : 688–97.
- [153]** Efficace F, Rosti G, Aaronson N, et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* .2014 ; 99(4) : 788–93.
- [154]** Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors : a controlled comparison. *Support Care Cancer* .2013 ; 21(4) : 1097–103.
- [155]** Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. *Blood*. 2013 ; 122(6) : 872-84
- [156]** Hirji I, Gupta S, Goren A, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) : association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 8 : 167.

- [157]** Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of non adherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia : the ADAGIO study. *Cancer* .2011 ; 117(4) : 688–97.
- [158]** 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) : 2381–8.
- [159]** Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007 ; 109 : 349-9.
- [160]** Eliasson L, Clifford S, Barber N, et al. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*.2011 ; 35(5) : 626–30.
- [161]** Widmer N, Bardin C, Chatelut E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2014 ; 50(12) : 2020–36.
- [162]** Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol*. 2004 ;22 : 935-42.
- [163]** Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 62(1) :97-112.
- [164]** Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009 ; 35 : 692-706.
- [165]** Petain A, Kattygnarath D, Azard J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 71029.

- [166]** Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009 ; 23(9) : 1537-44.
- [167]** Baccarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; 21(Suppl. 4) : 165-7.
- [168]** Giles FJ, Yin OQ, Sallas WM, et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 ; 69 : 813–23. **[169]** Hughes TP, Hochhaus A, Branford S. et al ; IRIS investigators. 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.
- [169]** Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, 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.
- [170]** Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012 ; 30(3) : 232–8.
- [171]** Kantarjian H, Giles F, Bhalla K, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance : 24-month follow-up results. *Blood* 2011 ; 117 :1141-5
- [172]** Kantarjian HM, Shah NP, JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronicphase chronic myeloid leukemia : 2-year followup from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012 ; 119(5) : 1123-9.

- [173]** Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase : ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012 ; 26(10) : 2197-203.
- [174]** Rousselot P, Nicolini F. Le mieux est-il l'ennemi du bien ? *Hématologie* 2010 ; 16(6) : 414–6.
- [175]** Rousselot P, Cony-Makhoul P, Nicolini F, et al. Longterm safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec ®) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia : results of the AFR04 study. *Am J Hematol* 2013 ; 88(1) : 1–4.
- [176]** Gugliotta G, Castagnetti F, Apolinari M, et al. First line treatment of newly diagnosed elderly patients with chronic myeloid leukemia : current and emerging strategies. *Drugs* 2014 ; 74(6) : 627–43.
- [177]** Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014 ; 6(1) : e2014005.
- [178]** Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia : 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2014 ; 89(5) : 547-56.
- [179]** Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, 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.
- [180]** Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 ; 14(2) : 155–62.
- [181]** Kimura S, Naito H, Segawa H, Kuroda J, Yuasa T, Sato K et al. NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. *Blood* 2005; 106: 3948-3954.

- [182] Santos FP, Kantarjian H, Cortes J, Quintas-Cardama A .Bafetinib, a dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor for the potential treatment of leukemia . Curr Opin Investig Drugs. 2010 ;11(12):1450-65
- [183] Bixby D, Talpaz M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* .2011 Jan;25(15):7-22
- [184] Ikezoe T. Kinases Aurora as an anticancer target. *Cancer Lett* 2008;262:1-9.
- [185] Tseng TC, Chen SH, Hsu Y, Tang TK. Protein kinase profile of sperm and eggs: cloning and characterization of two novels testis specific protein kinases (AIE1, AEI2) related to yeast and fly chromosome segregation regulators. *DNA Cell Biol* 1998;17:823-33
- [186] Talele T, McLaughlin M. Molecular docking/dynamics studies of Aurora A kinase inhibitors. *J Mol Graph Model* 2008;26:1213-22
- [187] Pinel S , Barbault-Foucher S ,Lott-Desroches MC , Astier A. Les inhibiteurs des kinases Aurora. *Annales Pharmaceutiques Françaises* .2009 ; 67(9) : 69-77
- [188] Gontarewicz A, Balabanov S, Keller G, Colombo R, Graziano A, Pesenti E et al. Simultaneous targeting of Aurora kinases and Bcr-Abl kinase by the small molecule inhibitor PHA-739358 is effective against imatinib-resistant BCR-ABL mutations including T315I. *Blood* 2008; 111: 4355–4364.
- [189] Jabbour E, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Kantarjian H. New targeted therapies for chronic myelogenous leukemia : opportunities to overcome imatinib resistance. *Semin Hematol* 2007 ; 44 : 25-31.
- [190] Tanaka R, Kimura S. Abl tyrosine kinase inhibitors for over rinding Bcr-Abl/T315I : from the second to third generation. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008 ; 8 : 1387-1398.

- [191]** O'Hare, T. et al., SGX393 inhibits the CML mutant Bcr-AblT315I and preempts in vitro resistance when combined with nilotinib or dasatinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (14):5507-5512.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أنا أراقب الله في مهنتي
- أنا أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- أنا أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أنا ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أنا لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 03

سنة : 2017

المستجدات العلاجية لإبيضاض الدم النقوي المزمن

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: طهيرة الأنصاري

المزودة في: 27 فبراير 1992 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: إبيضاض الدم النقوي المزمن - كروموزوم فيلادلفيا - كابحات التيروسين كيناز - مقاومة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية