كليـــــــة الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2018 Thèse N° 107

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, un modèle réussi de thérapie ciblée

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/05/2018

PAR

Mlle. Amal JAMAL EDDINE

Née Le 30 mai 1991 à Marrakech

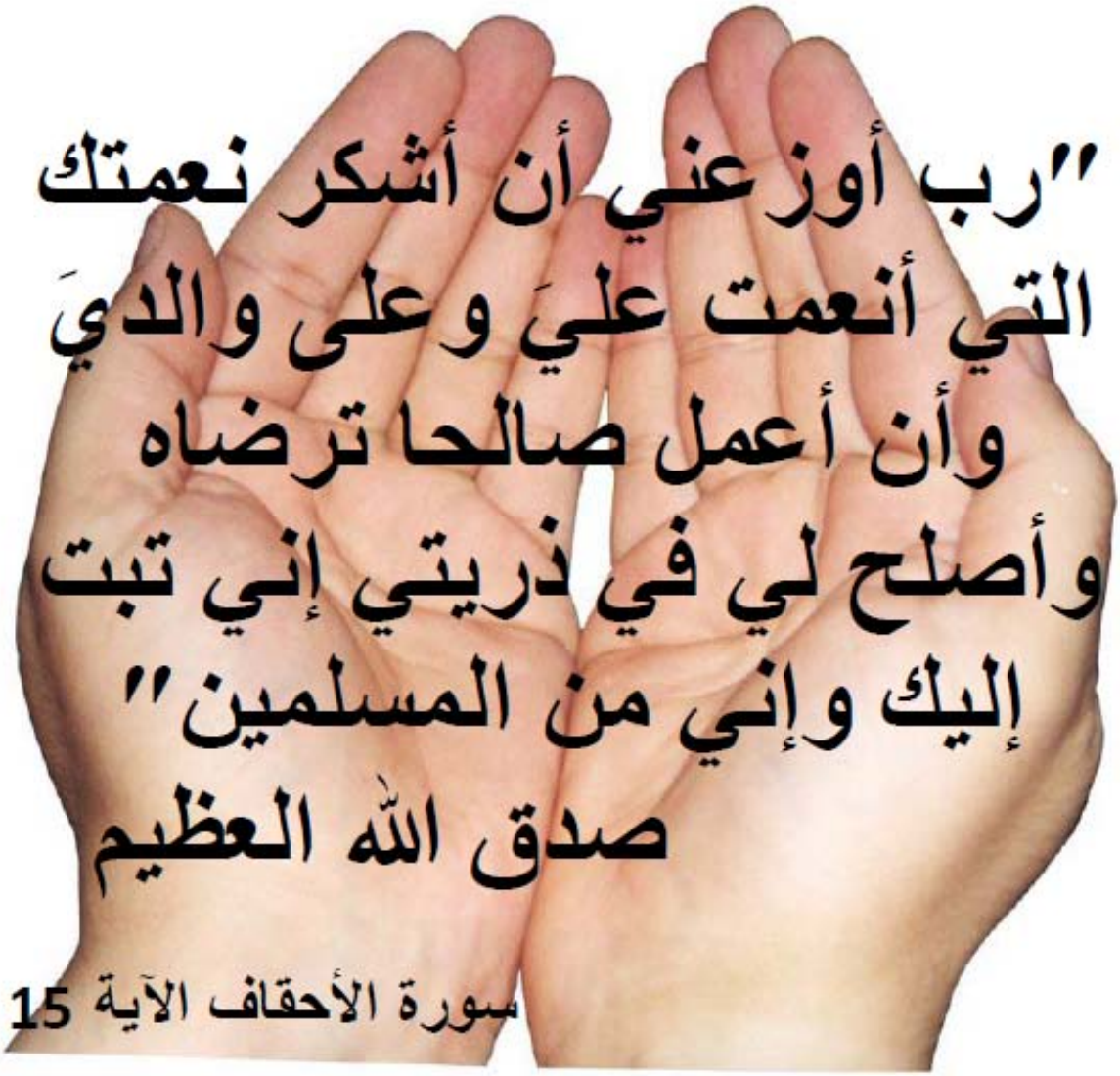
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Leucémie myéloïde chronique- Chromosome de Philadelphie – Inhibiteurs de la tyrosine kinase

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
M.	M. ZYANI Professeur agrégé de Médecine Interne	RAPPORTEUR
M.	M. I. TAZI Professeur agrégé de Hématologie- Clinique	JUGES
Mme.	L. BENJILALI Professeur agrégé de Médecine Interne	
M.	S. KADDOURI Professeur agrégé de Médecine Interne	



"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليَ وعلى والديَ
وأن أعمل صالحا ترضاه
وأصلح لي في ذريتي إني تبت
إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15

Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES
PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato-orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anésthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

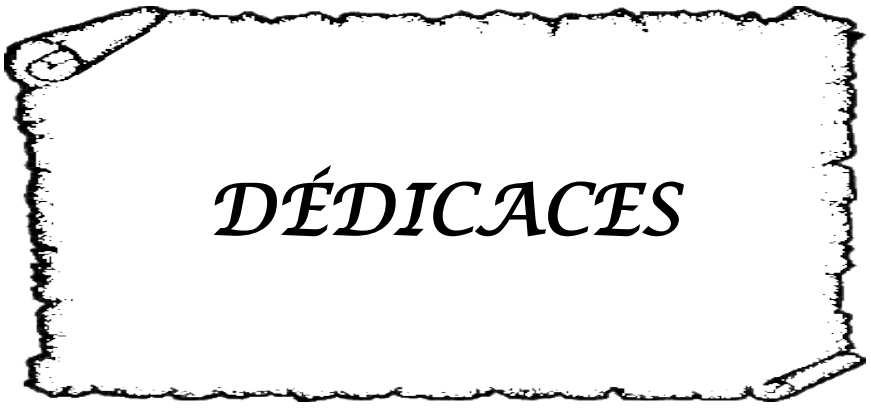
Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie

ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénéque
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatologie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

LISTE ARRÉTÉÉ LE 12/02/2018


DÉDICACES

Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....

Je dédie cette thèse

A Allah

Le Tout Puissant

Qui m'a inspiré

Et m'a guidé dans le bon chemin

Je Lui dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour Sa clémence et Sa miséricorde

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE AMINA OULAHYANE

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.
Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.
Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.
Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.
Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.
J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.
Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A MON TRES CHER PERE M'HAMED JAMAL EDDINE

A celui qui m'a aidé à découvrir le `savoir', le trésor inépuisable.
Tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.
Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.
Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.
Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin…
Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire…sans jamais te plaindre.
J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce travail y contribuera en partie.

A mon frère Hamza et ma sœur Imane

L'amour que je vous porte est sans égal.
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, beaucoup de réussite.
Que Dieu vous protège et vous assure une bonne santé et une heureuse vie.
Qu'Allah nous garde à jamais unis dans la joie et la prospérité.

A la mémoire de mes défunts grands-parents paternels

Vous nous avez quitté il y a bien longtemps mais vous resterez à jamais dans nos cœurs. J'aurais tant aimé que vous soyez présents ce jour. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde. Que ce modeste travail vous rende hommage.

A mes grands-parents maternels

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.
J'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.
Avec toute mon affection que Dieu vous protège.

A la famille Jamal eddine et Oulahyane

A mes chers oncles et leurs femmes respectives, à mes chères tantes et leurs maris. J'aurai aimé citer chacun par son nom, mais même mille pages ne seraient suffire pour vous témoigner toute mon affection. Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur, d'amour et de prospérité.

A ma sœur et confidente : Meryem Bensabar

Toi qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles…. Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité et ton aide précieuse.

A mes chères amies : Hind Barchah, Rajaà El moghazli, Rabab Bellaka

Merci, merci d'avoir été là, merci pour vos sourires, votre bonne humeur et surtout votre amitié. Sans vous, ce parcours aurait été bien différent !!

A Sarah El mouhtadi et son petit ange Yakouta :

Tu as toujours été d'un grand soutien, et ce depuis le premier jour. Merci d'exister.

A Hanane Aayn el hayat

Merci pour tous les moments de joie et de folie que nous avons passés ensemble.

A mes chers amis : Yassine Jaouhari, Adelghafour Jaifi, Mouncef Jabboua, Oussama Barchah, Adil Jahdaoui,Koussay Hattab et sans oublier Fahd Idarrha

Merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble. Merci pour votresoutien et votre serviabilité. Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite.

A Dr Z. CHAHBI, Dr. L. ABAINOU

A tous mes collègues et confrères de la faculté de médecine de Marrakech

A tous les médecins dignes de ce nom

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involotairement omis de citer

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENTE DE THÈSE :
Professeur Lamiaa ESSAADOUNI
Professeur de médecine interne et chef de service de médecine interne à l'hôpital ARRAZI au CHU Mohammed VI Marrakech.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
Professeur Mohammed ZYANI
Professeur Agrégé de médecine interne et chef de service de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.
L'intérêt que vous portez à la réussite de ce travail, la confiance que vous nous faites, votre disponibilité malgré vos occupations et responsabilités nous touchent profondément.
Nous avons été heureux de pouvoir travailler aux côtés d'un maitre particulièrement érudit et disponible.
Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse collaboration.
Nous vous prions, sans pouvoir trouver les mots pour le dire, de trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :
Professeur Illias TAZI
Professeur Agrégé d'hématologie au CHU Mohammed VI Marrakech.

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
Professeur Laila BENJILALI
Professeur Agrégé de médecine interne au CHU Mohamed VI de Marrakech.

Veuillez accepter Professeur, nos vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.
Veuillez trouver ici, chère Maître, l'assurance de nos sentiments les plus respectueux et dévoués.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Professeur Said KADDOURI

Professeur Agrégé de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury.

Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.

Veuillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère gratitude.

A DR. A. RAISSI Hématologue au service d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Vous m'avez consacré votre temps précieux sans réserve.

Vous m'avez toujours reçu avec beaucoup de gentillesse, modestie et spontanéité.

Ce travail n'aurait pas été complet sans vous.

Quels que soient les mots utilisés, je ne saurais vous exprimer suffisamment mes remerciements et mon témoignage de ma profonde estime, ma haute considération et ma très haute admiration.

Au personnel médical et paramédical du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

FIGURES

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 3 : Circonstances de découverte de la LMC dans notre série

Figure 4 : Répartition des patients selon résultats de l'examen clinique

Figure 5 : Répartition de nos patients selon les taux de l'hémoglobine

Figure 6 : Répartition des patients selon résultats du caryotype médullaire

Figure 7 : Répartition des patients selon leur score pronostic (score de Sokal)

Figure 8 : Répartition des patients selon les phases de la maladie

Figure 9 : Répartition des patients selon la prise ou non d'hydroxyurée

Figure 10 : Découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs

Figure 11 : Chromosome Philadelphie (Ph) résultat de la translocation réciproque t (9;22)

Figure 12 : Gène ABL. L'emplacement des deux points de cassure (breakpoints) possibles

Figure 13 : Représentation schématique de la protéine ABL.

Figure 14 : Gène BCR et les différents points de cassure.

Figure 15 : Représentation schématique de la protéine BCR.

Figure 16 : Gène BCR/ABL et différentes fusions BCR-ABL

Figure 17 : Mécanismes et voies de signalisation cellulaire

Figure 18 : Caryotype et fluorescence in situ hybridization (FISH) de deux patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC)

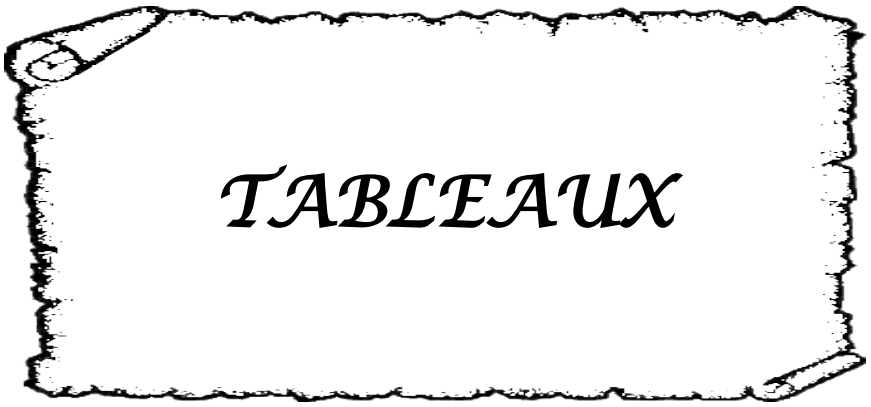
Figure 19 :Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique

Figure 20 : Mécanisme d'action de l'imatinib

Figure 21 : Représentation schématique des mécanismes de résistance à l'imatinib et des examens nécessaires pour les détecter

Figure 22 : Représentation schématique du domaine kinase d'ABL complexé à l'imatinib, avec les différents groupes de points chauds de mutation

Figure 23 : Synthèse d'oncoprotéines et mécanisme d'action de l'omacetaxine


TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I : Antécédents médicaux et toxiques

Tableau II : Caractéristiques biologiques de nos patients

Tableau III : Distribution des patients en fonction des données du myélogramme.

Tableau IV : Evaluation de la réponse de nos patients traités par différents ITK selon l'ELN 2013

Tableau V : Incidence de la LMC dans différents pays

Tableau VI : les résultats de différentes séries concernant l'âge

Tableau VII : La distribution selon le sexe dans différentes séries

Tableau VIII : Les critères définissant les phases : accélérée et blastique selon l'ELN et l'OMS

Tableau IX : Fréquence de la PHG révélatrice dans quelques séries

Tableau X : Différentes manifestations cliniques selon les séries

Tableau XI : Comparatif des valeurs des leucocytes dans plusieurs séries

Tableau XII : Comparatif des valeurs d'hémoglobine dans plusieurs séries

Tableau XIII : Comparatif des valeurs de plaquettes dans plusieurs séries

Tableau XIV : Les phases de la maladie lors du diagnostic selon les différentes séries

Tableau XV : Comparaison des résultats du caryotype selon les différentes séries

Tableau XVI : Détection du transcrit M-BCR-ABL dans différentes séries

Tableau XVII : Score pronostique de Sokal dans différentes études

Tableau XVIII : Score de Gratwohl (0 à 7)

Tableau XIX : Différents scores de risque de la LMC

Tableau XX : Définition des réponses hématologique, cytogénétique et aussi moléculaire selon les recommandations de l'ELN 2009

Tableau XXI : Tableau comparatif des deux molécules de chimiothérapie

Tableau XXII : Recommandations thérapeutiques en phase chronique

Tableau XXIII : Recommandations sur la stratégie thérapeutique pour la LMC en PA ou PB

Tableau XXIV : Gestion des EI communs entre différents ITK

Tableau XXV : Adaptation des doses des ITK pour les cytopénies au cours de la LMC en phase chronique

Tableau XXVI : Gestion des principaux effets indésirables liés aux différents ITK

Tableau XXVII : Définition de la réponse au traitement par ITK (tous les ITK) en première ligne

Tableau XXVIII : Comparaison des taux de réponse en première ligne dans les différentes séries

Tableau XXIX : Définition de la réponse à un traitement de deuxième ligne

Tableau XXX : Comparaison des taux de réponse en deuxième ligne dans les différentes séries

Tableau XXXI : Réponse au traitement de troisième ligne chez nos patients

Tableau XXXII : Études cliniques sur l'interruption des ITK

Tableau XXXIII : Recommandations pour la surveillance cytogénétique et moléculaire

Tableau XXXIV : Taux de mortalité dans différentes séries

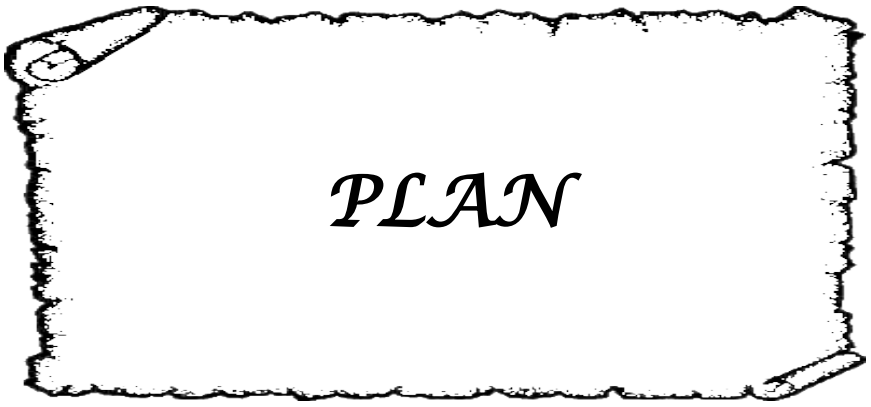
ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AAG : acide α1 glycoprotéine
AB : actin binding
ACA : anomalies chromosomiques additionnelles
ACC/Ph+ : anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph+
ACC/Ph- : anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph-.
ADN : acide désoxyribonucléique
ADP : Adénopathies
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT : alanine aminotransférase
ARN : Acide ribonucléique
ASAT : aspartate aminotransférase
ATP : adénosine triphosphate
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
AZC : Analyse chromosomique
BCR-ABL : Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia
BOM : Biopsie ostéo-médullaire
CBL : casitas B-lineage lymphoma protein
CRKL : CRK-oncogene-like protein
CSH : cellule souche hématopoïétique
DB : DNA binding
DNA : Deoxyribonuleic acid
EI : Effets indésirables
ELN : European LeukemiaNet
EMA : European Medicines Agency
EUTOS : European Treatment and Outcome Study of CML
FAK : Focal adhesion kinase
FDA : Food and Drug Administration
FGF-R : fibroblast growth factor receptor
FISH : fluorescence in situ hybridization
FLT3 : Fms-like tyrosine kinase 3
GAP : GTPaseactivating protein
GDP : guanosine diphosphate
GIST : Gastro Intestinal Stromal Tumor
GRB-2 : growth factor receptor-bound protein 2
GTP : guanosine triphosphate

HHT : homoharringtonine
HLA : human leukocyte antigen
HPM : Hépatomégalie
Hsp90 : heat shock protein 90
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HU : hydroxyurée
IBMTR : International Bone Marrow Transplantation Registry
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IFN-α: : interféron-alpha
IRIS : International Randomized Study of Interferon and STI571
ITK : Inhibiteurs de la tyrosine kinase
JAK : Just Another Kinase
LMC : leucémie myéloïde chronique
LA : leucémies aiguës
LDH : lacticodéshydrogénase
LMMC : Leucémie myélomonocytaire chronique
LAL : leucémies aiguës lymphoblastiques
M-BCR : Major BCR
m-BCR : minor BCR
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
Mcl-1 : Myeloid cell leukemia sequence 1
MP : myélofibrose primitive
MRD : maladie résiduelle
Myc : Myelocytomatosis
Myr : Groupement myristoyl
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NFKB : nuclear factor kappa B
NK : natural killer
NLS : nuclear localization signal
LDL-C : Low-density lipoprotein cholesterol
OMS : Organisation mondiale de la Santé
PA : Phase d'accélération
PAL : phosphatases alcalines
PB : Phase blastique
PC : Phase chronique
PCM : pâleur cutanéomuqueuse
PDGF-R : Platelet-derived growth factor receptors

Ph : chromosome de Philadelphie
PHG : pesanteur de l'hypochondre gauche
PI3 : Phosphatidyl Inositol 3
PK : protéine kinase
PNB : Polynucléaires basophiles
PNE : Polynucléaires éosinophiles
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PV : polyglobulie de Vaquez
RCyC : Réponse cytogénétique complète
RCyM : Réponse cytogénétique majeure
RCyP : Réponse cytogénétique partielle
RHC : Réponse hématologique complète
RMC : Réponse moléculaire complète
RMM : Réponse moléculaire majeure
RQ-PCR : Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SMD : Syndromes myélodysplasiques
SMP : syndromes myéloprolifératifs
SH : SRC homology
SPM : Splénomégalie
STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription
TA : Tension artérielle
TE : thrombocytémie essentielle
TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TSH : thyroid stimulating hormon
UGT1A1 : uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1
VEGF-R : Vascular endothelial growth factor receptor
VGM : Volume Globulaire Moyen
µ-BCR : micro-BCR


PLAN

INTRODUCTION 1
I. Généralités 2
II. Objectif 3

PATIENTS ET METHODES 4
I. Patients 5
II. Méthodes 5
1. Critères d'inclusion 5
2. Critères d'exclusion 5
3. Recueil des données 5
4. Analyse des données 6

RESULTATS 7
I. PROFIL DEMOGRAPHIQUE 8
1. Age 8
2. Sexe 8
3. La situation socio- économique 9
II. PLAN CLINIQUE 9
1. Antécédents 9
2. Circonstances de découverte 9
3. Examen Clinique 10
III. PLAN BIOLOGIQUE 11
1. Hémogramme + frottis 11
2. Myélogramme 12
3. Le caryotype médullaire 13
4. Biologie moléculaire 13
IV. SCORE PRONOSTIQUE 13
V. PHASE DE LA MALADIE 14
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE: 15
1. Traitement symptomatique 15
2. Hydroxyurée 15
3. Traitement ITK de première ligne 16
4. La réponse au traitement de première ligne 16
5. Traitement de deuxième ligne 17
6. Réponse au traitement de deuxième ligne 17
7. Traitement de troisième ligne 18
8. Réponse au traitement de troisième ligne 18
9. Allogreffe 19
10. Tolérance au traitement 19
11. Evolution 20

DISCUSSION 21
I. PRESENTATION DE LA LMC 22
1. Historique : 22

2. Epidémiologie 23
3. Etiologies 25
4. Physiopathologie 26
II. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE 33
1. Présentation clinique 33
2. Diagnostic 37
3. Diagnostic différentiel 44
4. Evaluation pronostique au moment du diagnostic 46
III. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE 50
1. Evolution du traitement de la LMC au fil du temps 50
2. Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements 51
3. Avant la découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase 52
4. Traitement de la LMC sous l'ère des inhibiteurs de la tyrosine kinase 55
5. Stratégie thérapeutique 75
6. Suivi thérapeutique 92
7. Evolution 93

RECOMMANDATIONS 94

CONCLUSION 96

RESUMES 98

ANNEXES 102

BIBLIOGRAPHIE 107

INTRODUCTION

I. Généralités :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs (SMP) ou néoplasies myéloprolifératives selon la classification OMS 2008 et son actualisation de 2016(1, 2) .

L'anomalie cytogénétique acquise définissant la LMC, nommée chromosome de Philadelphie (Ph), témoigne d'une translocation réciproque t(22q ; 9q) entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Elle est retrouvée dans plus de 95% de cas de LMC en cytogénétique conventionnelle. Cette translocation entraîne la production d'un gène de fusion Bcr-Abl (Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia) qui est retrouvé dans 100% des cas (3).

La protéine chimérique, codée par le transcrit de fusion BCR-ABL issu de ce réarrangement, a une activité tyrosine kinase constitutivement dérégulée et est directement responsable de la transformation leucémique.

Le seul traitement curateur était longtemps l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) Les premiers traitements étaient essentiellement constitués de chimiothérapies à base d'alkylants. Puis l'interféron alpha a faitson entrée dans l'arsenal thérapeutique. Ce dernier apermis d'obtenir des réponses hématologiques voir cytogénétiques et de prolonger significativementla survie. Cependant, cette avancée s'est vue entachée d'effetsindésirables importants tels qu'un syndrome pseudo-grippal ou dépressif ainsi que des cytopénies limitant son utilisation.

La meilleure connaissance de la physiopathologie de la LMC a conduit au développement de molécules ciblantdirectement le gène Bcr-Abl. Ce qui a bouleversé la prise en charge et le devenir des patients atteints de LMC (4).

Ces inhibiteurs ont une activité extrêmement puissante et spécifique, à la fois in vitro et in vivo, contre les cellules transformées par Bcr-Abl et cela sans affecter les cellules normales(5).

En parallèle, de grands progrès ont été réalisés dans le diagnostic, surtout moléculaire, et le suivi de la maladie résiduelle sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Tout cela a rendu la LMC un modèle de cancérogénèse et de thérapie ciblée réussie.

Aujourd'hui, la LMC est devenue une maladie chronique bien contrôlée chez la majorité des patients par un traitement oral.

La prise continue d'ITK pourrait ne plus être nécessaire. Ceci a été prouvé par les essais récents montrant la persistance de rémission chez environ la moitié des patients après arrêt d'ITK(6).

II. Objectif :

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, hématologiques, cytogénétiques, et surtout thérapeutiques des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) diagnostiquées durant la période de notre étude (2015-2016) au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire « AVICENNE » de Marrakech.

PATIENTS & METHODES

I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur dix cas de LMC, étalée sur une période de 2 ans de janvier 2015 à décembre 2016, réalisée au sein du service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

II. Méthodes :

1. Critères d'inclusion :

Les patients :

- Suivis au service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
- Entre janvier 2015 et décembre 2016.
- Les patients avec un dossier médical complet, ayant ainsi bénéficié des examens suivants : hémogramme avec frottis sanguin, myélogramme, caryotype et biologie moléculaire

2. Critères d'exclusion :

Les dossiers incomplets ou inexploitables de LMC

3. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par analyse du registre du service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, suivis pour leucémie myéloïde chronique. 10 observations ont été étudiées et analysées. Les dossiers incomplets ou inexploitables sont systématiquement exclus de l'étude.

Les données des dossiers ont été regroupées sur une fiche d'exploitation **(Annexes)** et intégrés dans une base de données informatique.

4. Analyse des données

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel l'Excel XP 2013. La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP version 2013. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologique, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes.

RESULTATS

I. PROFIL DEMOGRAPHIQUE :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients est de 54,5 ans avec des extrêmes allant de 30 à 73 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans(Figure 1).

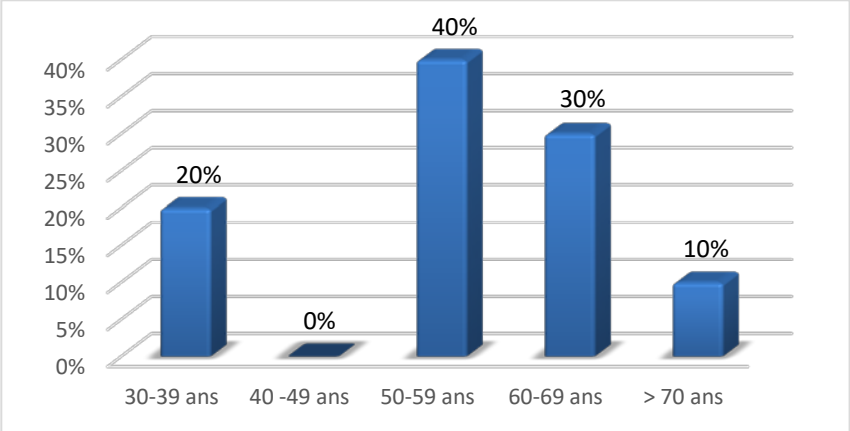


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Sexe :

Notre série a compris 5 hommes et 5 femmes avec sexe ratio de 1(Figure 2).

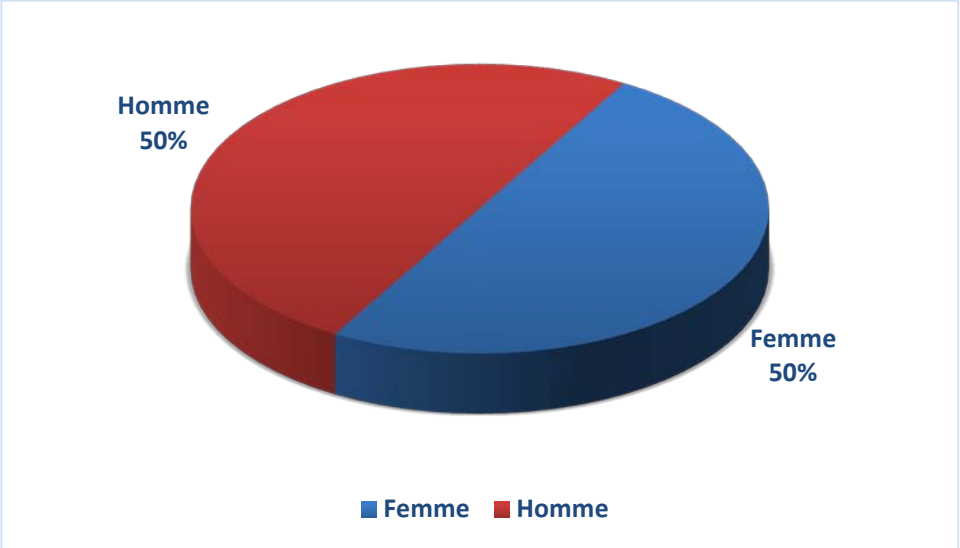


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

3. La situation socio- économique

Tous nos patients avaient une couverture sociale leur permettant l'approvisionnement continu d'ITK

- 7 patients : Mutuelle des FAR (Forces Armées Royales)
- 2 patients : CNOPS (Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale)
- 1 SAHAM assurance

II. PLAN CLINIQUE :

1. Antécédents :

L'exposition aux hydrocarbures et/ou radiations ionisantes n'a été rapportée chez aucun de nos patients.

La notion de tabagisme chronique a été notée chez 02 patients (20%).

Une dépression sévère a été notée chez une patiente (10%).

Tuberculose multifocale concomitante au diagnostic (10%).

Enfin 06 de nos patients (60%) n'avaient aucun antécédent particulier.

Tableau I : Antécédents médicaux et toxiques

Antécédents	Nombre	Pourcentage
Tabagisme chronique	2 patients	20%
Dépression sévère	1 patiente	10%
Tuberculose multifocale	1 patient	10%

2. Circonstances de découverte :

Le mode de découverte le plus fréquent est la pesanteur de l'hypochondre gauche, notéechez 06 patients (60%). Le syndrome anémique chez 2 patients (20%)(Figure 3).

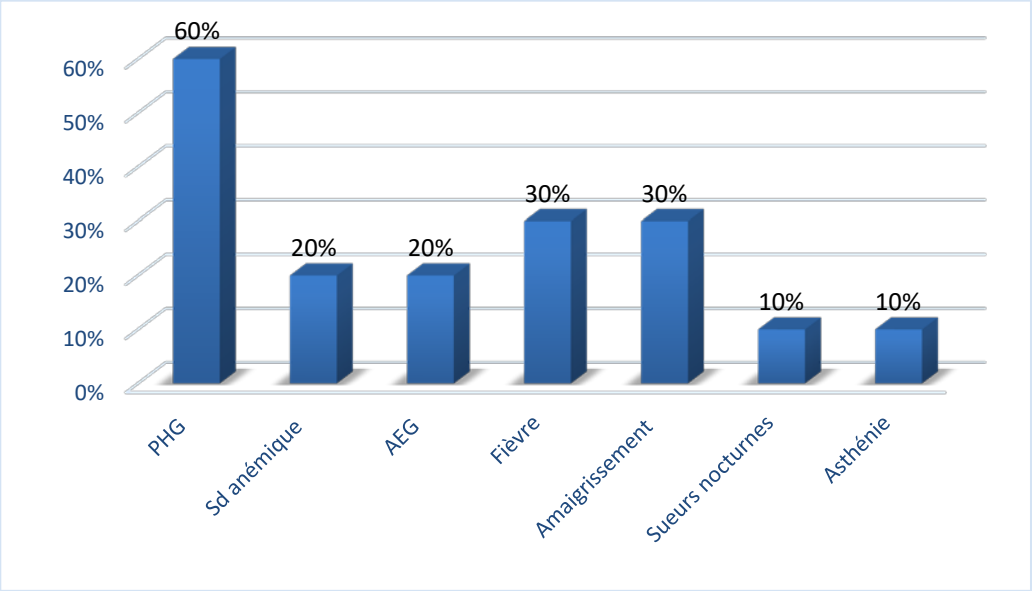


Figure 3 : Circonstances de découverte de la LMC dans notre série

3. Examen Clinique :

Sur le plan clinique tous nos patients présentaient une splénomégalie (Figure 4) :

- Isolée chez 02 patients
- Associée à une pâleur cutanéomuqueuse (PCM) chez 8 patients.

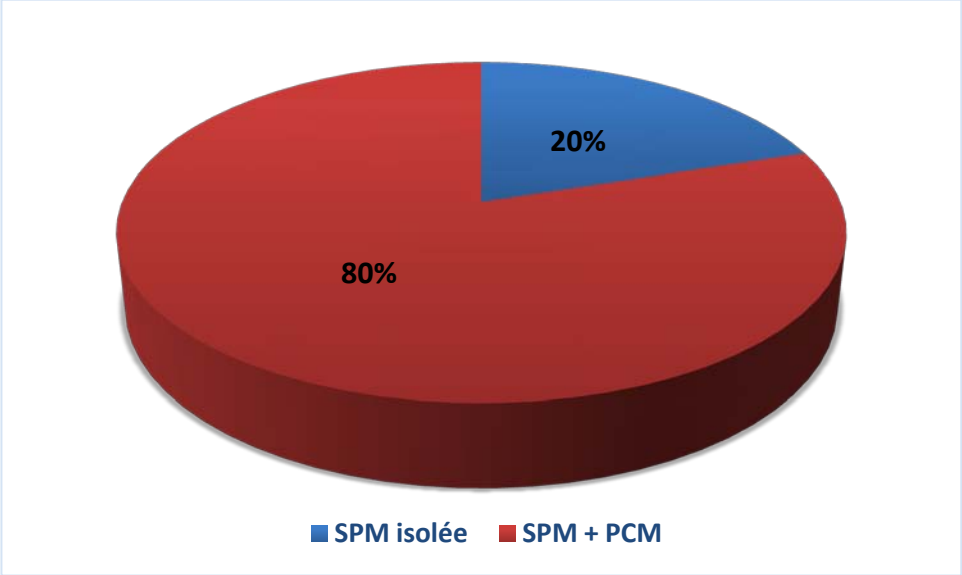


Figure 4 : Répartition des patients selon résultats de l'examen clinique

III. PLAN BIOLOGIQUE :

1. Hémogramme + frottis :

Tous nos patients ont bénéficié d'un hémogramme au diagnostic, qui a permis d'objectiver les résultats suivants :

1.1. Les leucocytes :

L'hyperleucocytose a été observée chez tous nos patients avec un taux moyen de 196,9 G/L et des extrêmes allants de 54 à 284 G/L.

1.2. L'hémoglobine :

Chez nos patients le taux moyen d'hémoglobine était de 10,44 g/dl, avec des extrêmes allant de 7,6 à 12,7 g/dl(Figure 5).

Une anémie a été observée chez la majorité de nos patients (80%) dont les valeurs d'hémoglobine étaient comprises entre 7,6 et 11,8g/dl.

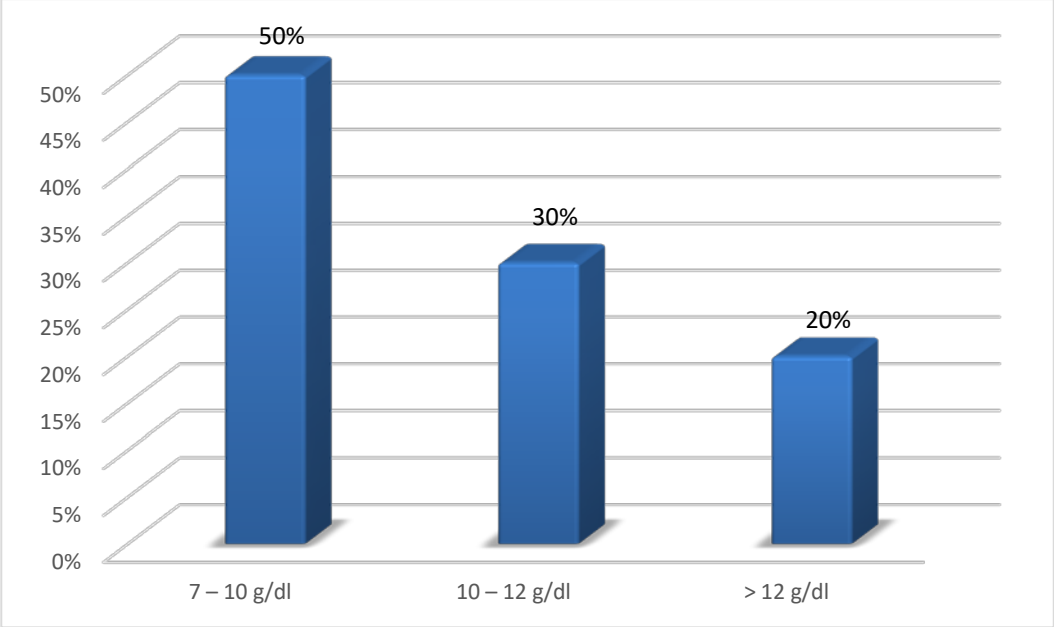


Figure 5 : Répartition de nos patients selon les taux de l'hémoglobine

1.3. Le taux de plaquettes :

Une thrombocytose a été notée chez 60% de nos patients avec un taux moyen de 632,2 G/L et des extrêmes allants de 168 à 1600 G/L

1.4. Frottis sanguin :

L'étude du frottis sanguin a montré chez nos patients une myélémie avec un taux moyen de 29% avec des extrêmes allants de20% à 40%.

Tableau II : Caractéristiques biologiques de nos patients

		Limites	Nombre	Pourcentage
Taux des leucocytes	PNN	≤ 10 000/mm³	1	10%
		10 000 -100 000/mm³	4	40%
		100 000 -200 000/mm³	4	40%
		> 200 000/mm³	1	10%
	PNB	≤ 5 000/mm³	2	20%
		5 000 -10 000/mm³	4	40%
		>10 000/mm³	4	40%
	PNE	≤5 000/mm³	3	30%
		5 000- 10 000/mm³	3	30%
		>10 000/mm³	4	40%
Myélémie		20-30%	6	60%
		>30%	4	40%

2. Myélogramme :

Tous nos patients ont bénéficié d'un myélogramme, qui a objectivé un taux de blastes médian est de 2%.

Tableau III : Distribution des patients en fonction des données du myélogramme.

	Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Taux desblastes	<5%	9	90%
	10 -19%	1	10%
	≥20%	0	0

3. Le caryotype médullaire :

Il a été réalisé systématiquement chez tous nos patients et a objectivé la translocation (9,22) chez 100% des patients.

Un patient (10%) avait des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) : un clone hyperdiploique Ph+(Figure 6).

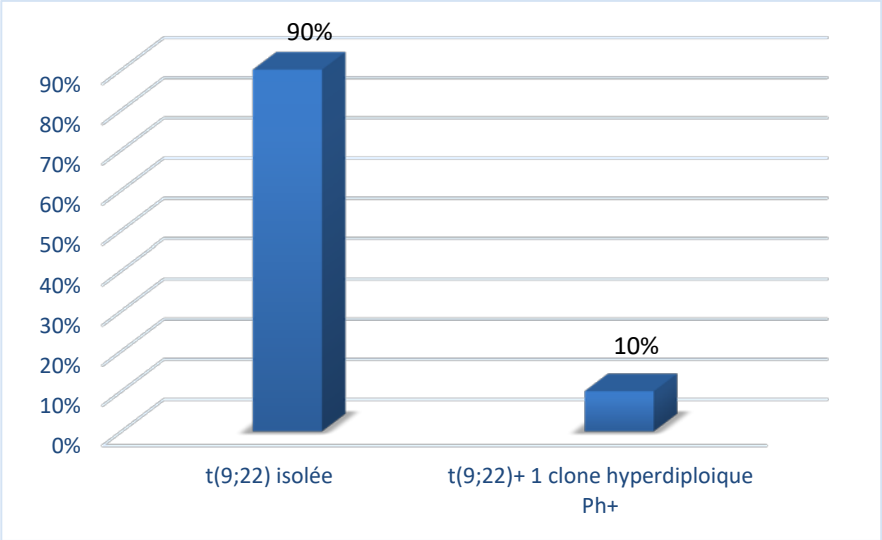


Figure 6 : Répartition des patients selon résultats du caryotype médullaire

4. Biologie moléculaire :

La RQ-PCR a été réalisée chez tous nos patients, par le kit Expert-BCR-ABL-GeneXpert (Cepheid) avec sensibilité maximale de 0,003% ($RM^{4,5}$), et a objectivé la présence du transcrit M-BCR-ABL chez 100% des patients. Elle a été utilisée pour le suivi de la maladie résiduelle (MRD).

IV. SCORE PRONOSTIQUE :

Nos patients ont été classés selon le score pronostique de Sokal(7) et Sokal modifié (8), qui nous a permis de les répartir en 3 groupes (Figure 7):

- Un groupe à bas risque, composé de 03 patients (30%) avec un score de sokal < 0,8.

- Un groupe à risque intermédiaire, fait de 01 patient (10%) avec un score de sokal compris entre 0,8 et 1,2.
- Un groupe à haut risque, de 06 patients (60%) avec un score de sokal > 1,2.

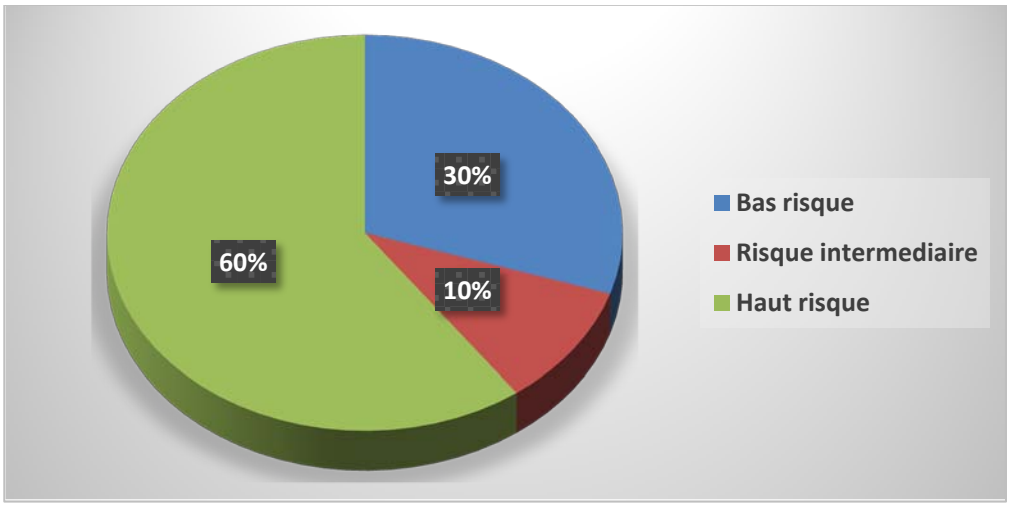


Figure 7: Répartition des patients selon leur score pronostic (score de Sokal)

V. PHASE DE LA MALADIE :

Parmi les 10 patients de notre étude, 9 patients (90%) ont été diagnostiqués en phase chronique et un seul patient (10%) en phase accélérée (Figure 8).

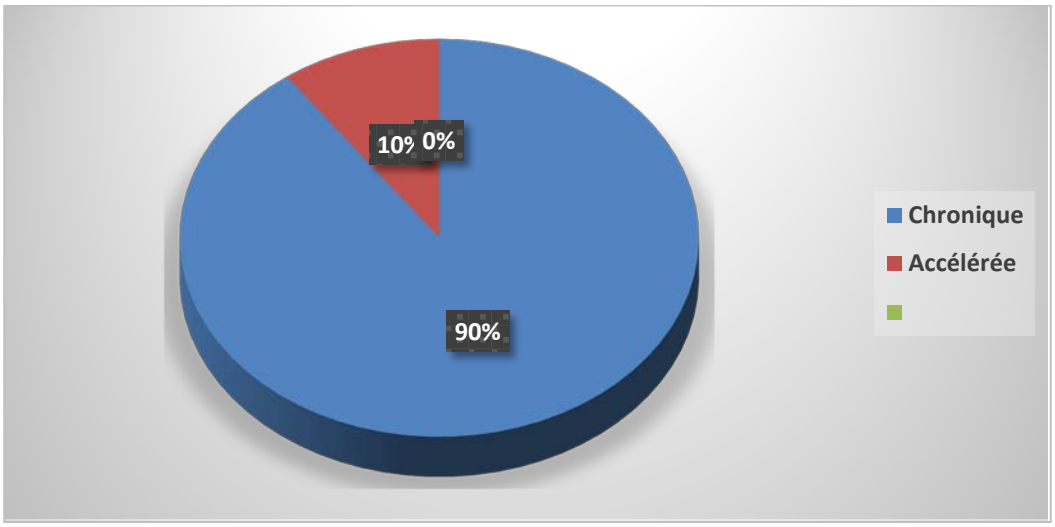


Figure 8 : Répartition des patients selon les phases de la maladie

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Traitement symptomatique :

Tous nos patients ont été :

- Hospitalisés.
- Hydratés par voie veineuse périphérique à raison de 3 à 4L/j de sérum physiologique.
- Mis sous traitement de l'hyperuricémie à base d'allopurinol d'une durée variant entre 15jours et 1 mois (PS : le patient atteint avec la tuberculose concomitante a pris une durée prolongée à cause des traitements antibacillaires).
- Reçu unethromboprophylaxie: 0,4mL/j d'enoxaparine en sous cutané au cours de l'hospitalisation.

Transfusion de 2 culots globulaires chez un patient.

2. Hydroxyurée

8 de nos patients ont été mis sous hydroxyurée en préphase en attendant la confirmation du diagnostic, à la dose de 2g/j pour une période moyenne de 8,6 jours avec des extrêmes allant de 2 à 15jours(Figure 9).

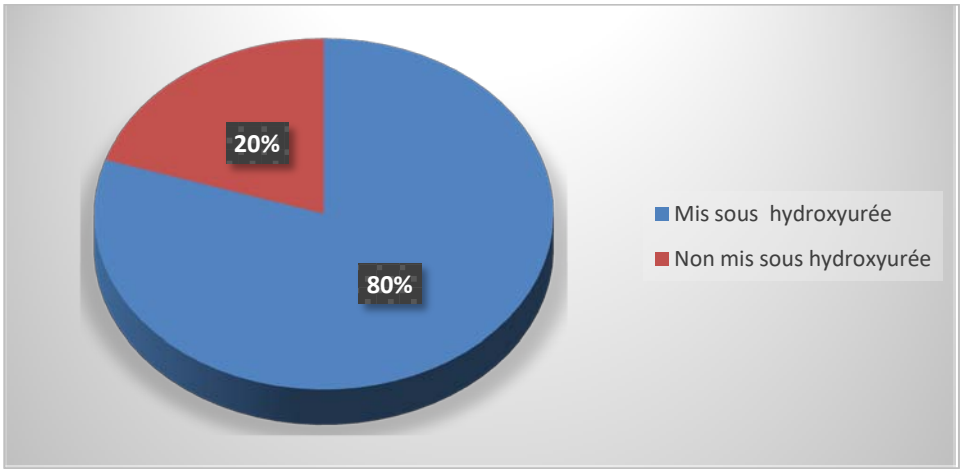


Figure 9 : Répartition des patients selon la prise ou non d'hydroxyurée

3. Traitement ITK de première ligne :

9 de nos patients (soit 90%) sont mis sous imatinib à la dose de 400mg/j en une prise par jour, et 1 patient (10%) nous a été transféré de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat en résistance au traitement à la dose de 800 mg/j.

4. La réponse au traitement de première ligne (Tableau IV):

Pour évaluer la réponse au traitement dans notre série, nous avons opté pour la surveillance par biologie moléculaire: RQ-PCR selon les critères de l'ELN 2013 (9) . Nos résultats sont comme suit :

4.1. Réponse à 3 mois : 9 patients sont à 3 mois de traitement

- Une réponse optimale chez 7 patients (77,7%).
- 2 échecs : un patient est passé au traitement de deuxième ligne.

4.2. Réponse à 6 mois : 8 patients sont à 6 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 4 patients (50%).
- Avertissement chez 3 patients (37,5%).
- Un échec thérapeutique a été rapporté : ce patient est passé au traitement de deuxième ligne.

4.3. Réponse à 12 mois : 7patients sont à 12 mois du traitement

- Une réponse moléculaire optimale chez 3 patients (soit 42,8%).
- Avertissement chez 3 patients (soit 42,8%).
- Un échec thérapeutique a été rapporté.

4.4. Réponse à 18 mois : 5 patients sont à 18 mois du traitement

- Une réponse optimale chez 4 patients (soit 80%).

- Avertissement chez une patiente (soit 20%) : La recherche de mutation du BCR-ABL et des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) est revenue négative.
- Aucun échec n'a été rapporté.

4.5. Réponse à 24 mois : 3 patients sont à 24 mois du traitement

- Les 3 sont en réponse optimale : en réponse moléculaire profonde ($RM^{4,5}$).

5. Traitement de deuxième ligne :

3 de nos patients (soit 30%) ont été mis sous traitement de deuxième ligne (ITK de 2ème génération) : nilotinib à la dose de 800mg/j en 2 prises par jour, suite à leur résistance à l'imatinib :

- Un des patients nous a été transféré de l'hôpital militaire Mohamed V de rabat après résistance à l'imatinib.
- La recherche de mutation, après avoir recherché et écarté une intolérance ou mal observance du traitement, notamment la mutation T325I, et des ACA est revenue négative chez les 3 patients.

6. Réponse au traitement de deuxième ligne (Tableau IV) :

6.1. Réponse à 3 mois :

- Une réponse optimale chez 2 patients (soit 66,6%).
- Avertissement chez 1 patient (soit 33,3%).

6.2. Réponse à 6 mois :

- Un patient (33,3%%) en réponse optimale.
- Un patient (soit 33,3%) en avertissement.
- Un patient (soit 33,3%) en échec thérapeutique.

6.3. Réponse à 12 mois :

- Avertissement chez 2 patients (soit 66,6%).
- Un échec thérapeutique chez 1 patient (soit 33,3%). La recherche de mutation est revenue négative. Ce patient est passé au traitement de 3ème ligne.

6.4. Réponse à 18 mois : 2 patients sont à 18 mois du traitement

- Les 2 patients sont toujours en avertissement.

6.5. Réponse à 24 mois : 1 patient est à 24 mois du traitement

- Ce patient est toujours en avertissement. La recherche de mutation est revenue négative. Changement vers traitement de 3ème ligne a été décidé.

7. Traitement de troisième ligne :

2 de nos patients (soit 20%) ont été mis sous traitement de troisième ligne (ITK de 2ème génération) : dasatinib à la dose de 140mg/j en prise unique, suite à leur résistance au nilotinib.

La recherche de mutation, notamment la mutation T325I, et des ACA est revenue négative pour les 2 patients.

8. Réponse au traitement de troisième ligne (Tableau IV) :

8.1. Réponse à 3 mois du traitement :

- Les 2 patients (100%) sont en avertissement.

8.2. Réponse à 6 mois du traitement :

- Une réponse optimale chez 1patient (50%).
- Un échec thérapeutique chez l'autre patient (soit 50%).

8.3. Réponse à 12 mois du traitement :

- Les 2 patients sont en avertissement.

8.4. Réponse à 18 mois du traitement : 1 patient est à 18 mois du traitement

- Le patient est toujours en avertissement.

Tableau IV : Evaluation de la réponse de nos patients traités par différents ITK selon l'ELN 2013

			3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
1ère ligne	Réponse	Optimale	77,7%	50%	42,8%	80%	100%
		Avertissement	–	37,5%	42,8%	20%	–
		Echec	22,2%	12,5%	14,3%	–	–
2ème ligne	Réponse	Optimale	66,6%	33,3%	–	–	–
		Avertissement	33,3%	33,3%	66,6%	100%	100%
		Echec	–	33,3%	33,3%	–	–
3ème ligne	Réponse	Optimale	–	50%	–	–	–
		Avertissement	100%	–	100%	100%	–
		Echec	–	50%	–	–	–

9. Allogreffe :

Aucun de nos patients n'a été greffé.

10. Tolérance au traitement :

10.1. Première ligne :

a. à 3 mois :

❖ Toxicité hématologique : Une de nos patientes a présenté, à 1 mois du traitement :

- Une pancytopénie grade 4 corrigée à l'arrêt de l'Imatinib pendant 1mois et transfusion de 2 culots globulaires.

❖ Toxicité non hématologique :

- Cardiaque : chez la même patiente à type de myocardite traitée par Aspirine, Bétabloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
- Signes généraux : chez 2 patients à type d'œdème des paupières inférieures et des crampes musculaires spontanément résolutifs ne nécessitant pas d'arrêt du traitement.

b. à 12 mois :

❖ Toxicité hématologique : Une patiente a présenté une pancytopénie grade 3 jugulée par une baisse de dose d'imatinib de 400 à 300mg/j.

❖ Toxicité non hématologique :

- Signes généraux : chez la même patiente à type d'œdème du visage résolu avec la baisse des doses.

La baisse de dose était temporaire ne dépassant pas 1 mois puis retour à la dose normale.

10.2. Deuxième ligne :

a. à 3 mois :

❖ Toxicité hématologique : un patient a présenté une pancytopénie grade 3 nécessitant la réduction des doses du nilotinib de 800 à 600mg/j.

Au retour à la dose normale le patient a encore présenté des signes d'intolérance hématologique ce qui nous a incité à continuer le traitement à la dose 600mg/j.

10.3. Troisième ligne :

a. à 3 mois :

❖ Toxicité hématologique : un patient a présenté une bi-cytopénie à type de neutropénie et thrombopénie modérée n'ayant pas encore nécessité d'arrêt du traitement.

11. Evolution :

Dans notre série, aucun décès toxique ni lié à la maladie n'a été noté.

DISCUSSION

I. PRESENTATION DE LA LMC :

1. Historique :

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). Il a fallu attendre la première moitié du XXème siècle pour que la thrombocytémie essentielle (TE) soit décrite et pour que le concept de SMP soit développé par William Dameshek (10)(Figure 10).

En 1841, David Craigie a remarqué chez un patient l'association d'une fièvre, splénomégalie et hyperleucocytose, et dont l'évolution était fatale. 3 ans plus tard il a remarqué les mêmes symptômes et évolution chez un second patient, ce qui a poussé son collègue John Hughes Bennett, médecin et pathologiste d'Edinburgh, à faire une autopsie et décrire ses conclusions en 1845 dans le journal médical et chirurgical d'Edinburgh(11), et a pensé que le patient est décédé suite à la présence de pus dans le sang secondaire à une infection (12).

Quelques semaines plus tard, R. Virchow a estimé que la cause de la maladie était une altération dans l'hématopoïèse. Il a ainsi inventé le terme descriptif « Weisses blut » ou « sang blanc » qui va devenir en allemand « Leukamie » (13).

La prochaine étape importante dans l'histoire de la LMC s'est produite 100 ans plus tard, quand au début des années 1960, et avec l'apparition de la cytogénétique, deux chercheurs de Philadelphie ; Peter Nowell et David Hungerford, ainsi que d'autres chercheurs, ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de LMC, auquel ils ont donné,en accord avec le Comité de normalisation des Chromosomes, le nomde la ville d'origine de sa découverte: le chromosome Philadelphie (Ph)(14)(Figure 10).

Ensuite, en 1973, Janet Rowley a reconnu que le chromosome Philadelphie était, en effet, le produit d'une translocation réciproque avec échange de matériel chromosomique entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (15).

En 1977, Philip J. Fialkow et al. ont mis en évidence la nature clonale de la maladie. En fait, le chromosome Philadelphie n'est retrouvé que dans les lignées hématopoïétiques (16).

Plus tard et grâce à la biologie moléculaire, le début des années 1980 a vu l'identification de deux gènes: BCR et ABL, qui encadrent le point de fusion de la translocation (17).

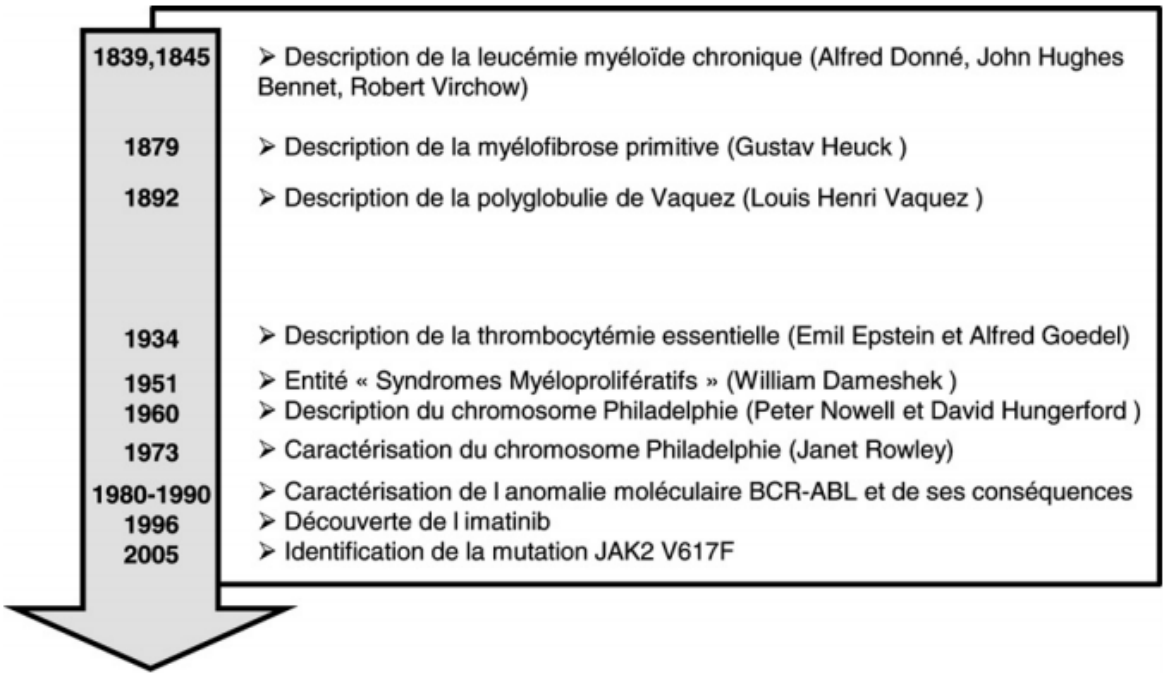


Figure 10 : Découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs(10)

2. Epidémiologie :

2.1. Fréquence/Incidence/Prévalence :

La LMC est un SMP rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte(18).

Il n'existe pas de données épidémiologiques de la LMC au Maroc du fait de l'absence d'un registre national des hémopathies malignes en général et des LMC en particulier. Pourtant une étude a été menée dans le nord-est du Maroc, sur une période de 5ans, a trouvé que la LMC était la plus fréquente des SMP avec 78,6% suivie respectivement de la MP avec 8,3%, de la PV avec 7,1%, de la TE avec 4,8% et leucémie chronique à éosinophiles(LCE) avec 1,2%(19).

Les données publiées sur l'incidence annuelle de la LMC varient de 0,4/100 000 personnes dans certains pays non-occidentaux à 1,75/100 000 aux États-Unis (20-22).

Comme l'incidence de la LMC augmente avec l'âge, certaines de ces variations peuvent être dues à des différences significatives dans les distributions par âge des populations étudiées (par exemple, pays occidentaux par rapport à plusieurs pays non occidentaux). Cependant, les chiffres sur l'incidence ajustée selon l'âge semblent également varier d'une étude à l'autre.

Un rapport récent du registre EUTOS (European Treatment and Outcome Study of CML), a montré que l'incidence brute de la LMC varie de 0,69 (Pologne) à 1,39 (Italie) pour 100 000 personnes. En conséquence, les incidences normalisées selon l'âge variaient de 0,70 (Pologne, Royaume-Uni, Autriche) à 1,28 (Italie)(23).

Notamment, les rapports du registre Suédois montrent une incidence brute de 0,9-1/100 000, ce qui est cohérent avec les données du registre EUTOS (23).

L'incidence de la LMC dans différents sous-groupes ethniques aux États-Unis, ont montré une incidence plus faible chez les Asiatiques par rapport aux Caucasiens(22).

Son incidence dans le monde varie en fonction des pays (Tableau V).

Tableau V : Incidence de la LMC dans différents pays

Pays	Incidence
France (18)	1/100 000/an
Ecosse (20)	0.64/100 000/an
Suède (21)	0.9 /100 000/an
Etats Unis (22)	1.75/100 000/an
Algérie (24)	0,4/100 000/an

Une enquête épidémiologique a été menée, au niveau du centre épidémiologique au nord de la France, chez une population d'environ 4 millions d'habitants. Cette enquête a objectivé une prévalence annuelle croissante de 4,1% en 1998 (taux de prévalence (p.) de 5,8) à 2002 (p = 6,8) et de 9,3% en 2003 (p = 7,3) à 2007 (p.10.4)(25).

2.2. Age :

L'incidence de la LMC augmente avec l'âge pour atteindre trois cas par million d'habitants chez les sujets âgés.

L'âge moyen du diagnostic est de 54 ans(3).Chez l'adulte, elle concerne en moyenne les personnes de 30 à 60 ans avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans(18).

Dans notre série les patients avaient un âge moyen de 54,5 ans, avec des extrêmes 30 et 73 ans et un maximum de fréquence entre 50-59 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études (Tableau VI).

Tableau VI : les résultats de différentes séries concernant l'âge

Séries	Pays	Age moyen
Hoglund et al. (21)	Suède	60
Nacer Redhouane et al. (24)	Algérie	43,5
Rohrbacher et al. (26)	Allemagne	60,3
Corm et al. (27)	France	56
Elias Jabbour et al. (28)	Etats unis	54
Segbena et al. (29)	Togo	40,5
Smith et al. (30)	Royaume-Uni	59
Notre série	Maroc	54,5

2.3. Sexe :

Dans la littérature (Tableau VII), la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre une nette prédominance masculine avec un sex-ratio proche de 2: entre 1,4 et 2,2 hommes sont touchés pour une femme (18), contrairement à notre série avec un sexe ratio de 1.

Ces résultats pourraient s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon.

Tableau VII : la distribution selon le sexe dans différentes séries

Séries	Pays	Sexe-ratio
Hoglund et al. (21)	Suède	1,2
Nacer Redhouane et al. (24)	Algérie	1,01
Rohrbacher et al. (26)	Allemagne	1,66
Segbena et al. (29)	Togo	2,12
Smith et al. (30)	Royaume-Uni	1,49
Bade et al. (31)	Niger	1,5
Notre série	Maroc	1

3. Etiologies :

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, les personnes exposées au benzène d'une manière chronique et les patients traités par des agents

chimiothérapeutiques ou des immunosuppresseurs, semblent présenter un risque de développer une LMC (32).

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(33).

Dans notre série aucun de nos patients n'a rapporté d'antécédent d'exposition aux hydrocarbures et/ou aux radiations ionisantes.

4. Physiopathologie :

4.1. Prolifération monoclonale :

La LMC est due à une prolifération monoclonale provenant d'une mutation somatique d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) pluripotente (34) résultant d'une translocation réciproque t (9; 22) qui est le Chromosome de Philadelphie (Ph)(4).

Le Ph apparait dans toutes les cellules d'origines monocytaires, érythroblastiques, mégacaryocytaires, granuleuses, et aussi lymphocytaires : B et natural killer (NK) (35) et inconstamment T. Cette atteinte inconstante peut s'expliquer par deux principaux mécanismes :

- la translocation peut survenir à un stade plus ou moins précoce de l'évolution de la cellule souche de l'évolution de la cellule souche, incluant ou pas la lignée lymphoïde ;
- les lymphocytes ont une durée de vie beaucoup plus longue que les autres lignées sanguines, et les lymphocytes périphériques présents au moment du diagnostic sont antérieurs à la transformation néoplasique (18).

4.2. Chromosome de Philadelphie (Ph) :

Le chromosome Philadelphie (Ph), est une anomalie caractéristique de la LMC dans plus de 95% des cas, ainsi que dans certaines formes de leucémies aiguës (LA)(36).

Il correspond à une translocation réciproque et équilibrée (sans perte de matériel génétique) entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : la t (9;22)(q34;q11) qui se traduit au caryotype par un chromosome 22 plus court et un chromosome 9 plus long, aboutissant à un nouveau gène appelé BCR-ABL(Figure 11)(18).

Dans près de 5% des cas de LMC, il peut y avoir des translocations complexes impliquant un troisième chromosome en plus des chromosomes 9 et 22 (37).

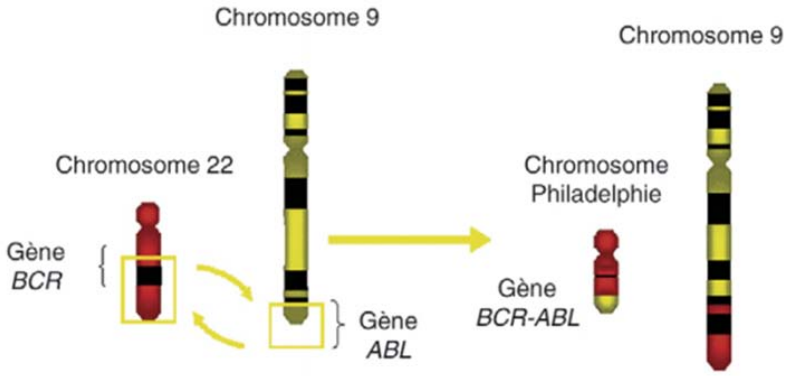


Figure 11 : Chromosome Philadelphie (Ph) résultat de la translocation réciproque t (9;22) (18)

4.3. Gènes impliqués dans la translocation

a. Gène ABL et sa protéine

L'oncogène Abelson a été isolé par Abelson sous la forme v-ABL dans le génome du rétrovirus leucémogène murin, responsable de la leucémie chez la souris(38).

Le gène ABL comporte 11 exons et comprend un site alternatif d'initiation de la transcription entre les exons 1A et 1B(Figure12). ABL peut ainsi être transcrit en deux types d'ARNm donnant naissance à deux isoformes protéiques, la forme 1B pouvant être myristoylée contrairement à la forme 1A. Lors d'un réarrangement moléculaire, la cassure chromosomique a principalement lieu dans l'intron 1(10).

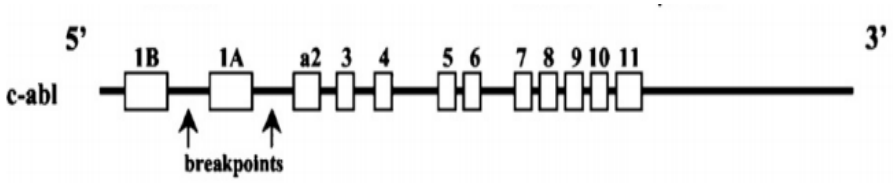


Figure 12: Gène ABL. L'emplacement des deux points de cassure (breakpoints) possibles : au niveau de l'intron séparant les exons 1A et 1B ou entre les exons 1A et a2 (10)

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 13).

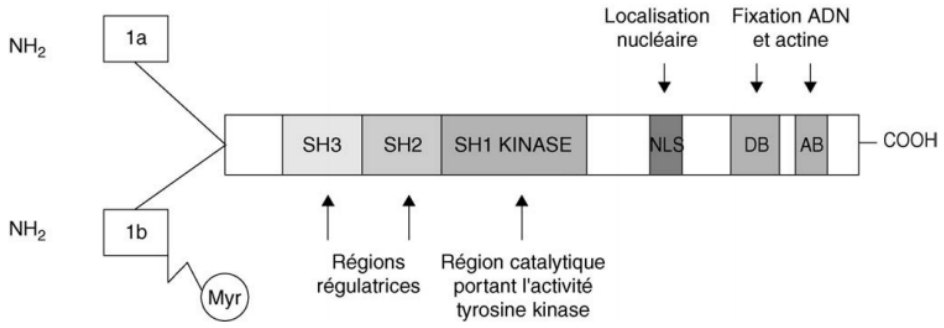


Figure 13 : Représentation schématique de la protéine ABL. La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) de fixation de l'actine(18)

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 (39).

b. Gène BCR et sa protéine

Le gène Breakpoint Cluster Region (BCR) est situé 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 se compose de 25 exons dont deux alternatifs. Trois zones de cassures ont été identifiées au sein du gène BCR : M-BCR (Major BCR) dans la LMC, m-BCR

(minorBCR) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie et µ-BCR (micro-BCR) dans les LMC à polynucléaires neutrophiles (Figure 14). Dans la LMC, le dernier exon de BCR impliqué dans le réarrangement moléculaire est, le plus fréquemment, soit l'exon 13 (ou b2) soit l'exon 14 (ou b3). Ainsi, dans la plupart des cas de LMC, le réarrangement BCR-ABL est soit de type e13(BCR)-a2(ABL), soit de type e14(BCR)-a2(ABL) (10).

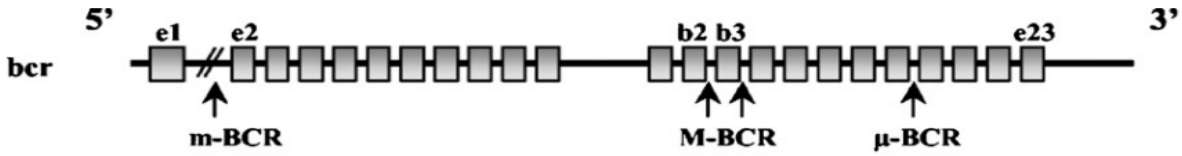


Figure 14 : Gène BCR et les différents points de cassure. Chez la plupart des patients, ils sont localisés en M-BCR. (18)

La protéine BCR est constituée de plusieurs domaines. 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 GRB-2. 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 (GTPaseactivating protein) pour les protéines G de type Rac (Figure 15). Cette deuxième partie, qui n'intéresse pas la protéine chimérique BCR-ABL, joue en réalité un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires(40).

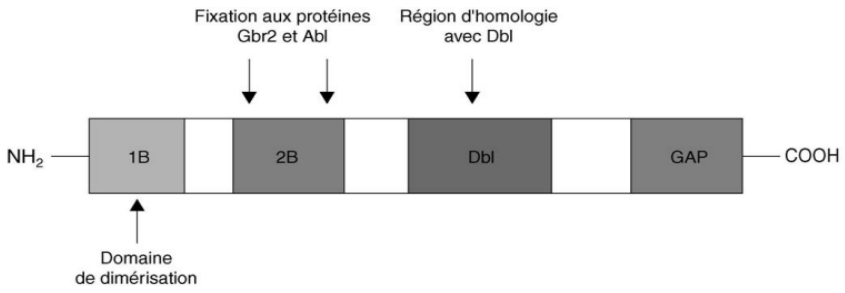


Figure 15 : Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine(18)

c. Réarrangement BCR-ABL

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. 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 préférentiellement18 entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4. Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2 (Figure 16)(41).

Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2. Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 ; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes. Il existe d'autres variants 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, c'est-à-dire entre les exons1 et 2 de BCR. 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,entre les exons 19 et 20, correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose(42).

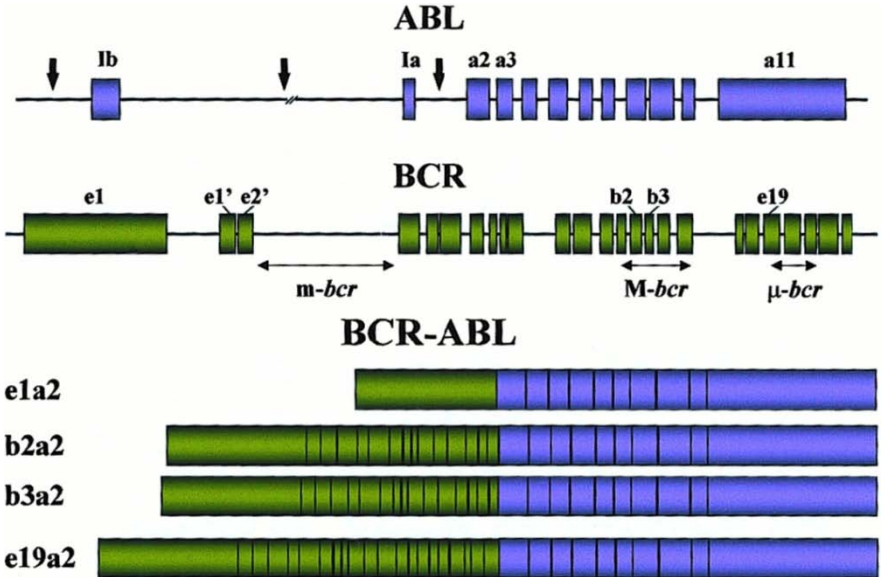


Figure 16: Gène BCR/ABL et différentes fusions BCR-ABL (43)

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 à 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 (44).

4.4. Mécanismes d'action de la protéine de fusion

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 (Figure17) (18).

a. Altération 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 (45).

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 desprotéines comme CRKL, la paxilline ou la talline, jouerait un rôle important dans cette dérégulation (43).

b. Activation des 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(46). Cependant, deux autres protéines, substrats de BCR-ABL, peuvent aussi activer RAS : SHC se liant à SH2 et CRKL se liant à SH3 (47, 48) .

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 phosphorylationdes JAK kinases (49).

De même, la voie des PI3 kinases peut, aussi, être activée via GRB-2, (50) induisant un signal prolifératif et anti-apoptotique via AKT(51).

c. 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 (52).

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 kinases dépendantes. D'autres partenaires moléculaires, telles les protéines STAT ou encore la voie NFKB interviennent dans l'inhibition d'apoptose induite par BCR-ABL(18).

d. Dégradation de protéines par le protéasome

La protéine BCR-ABL, comme la protéine ABL, induit la dégradation via leprotéasome des protéines Abl-1 et Abl-2, inhibiteurs physiologiques de l'activité kinased'ABL. Elle induit aussi la

dégradation de protéines participant à la réparation de l'ADN, cequi pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiquesBCR-ABL positives (18).

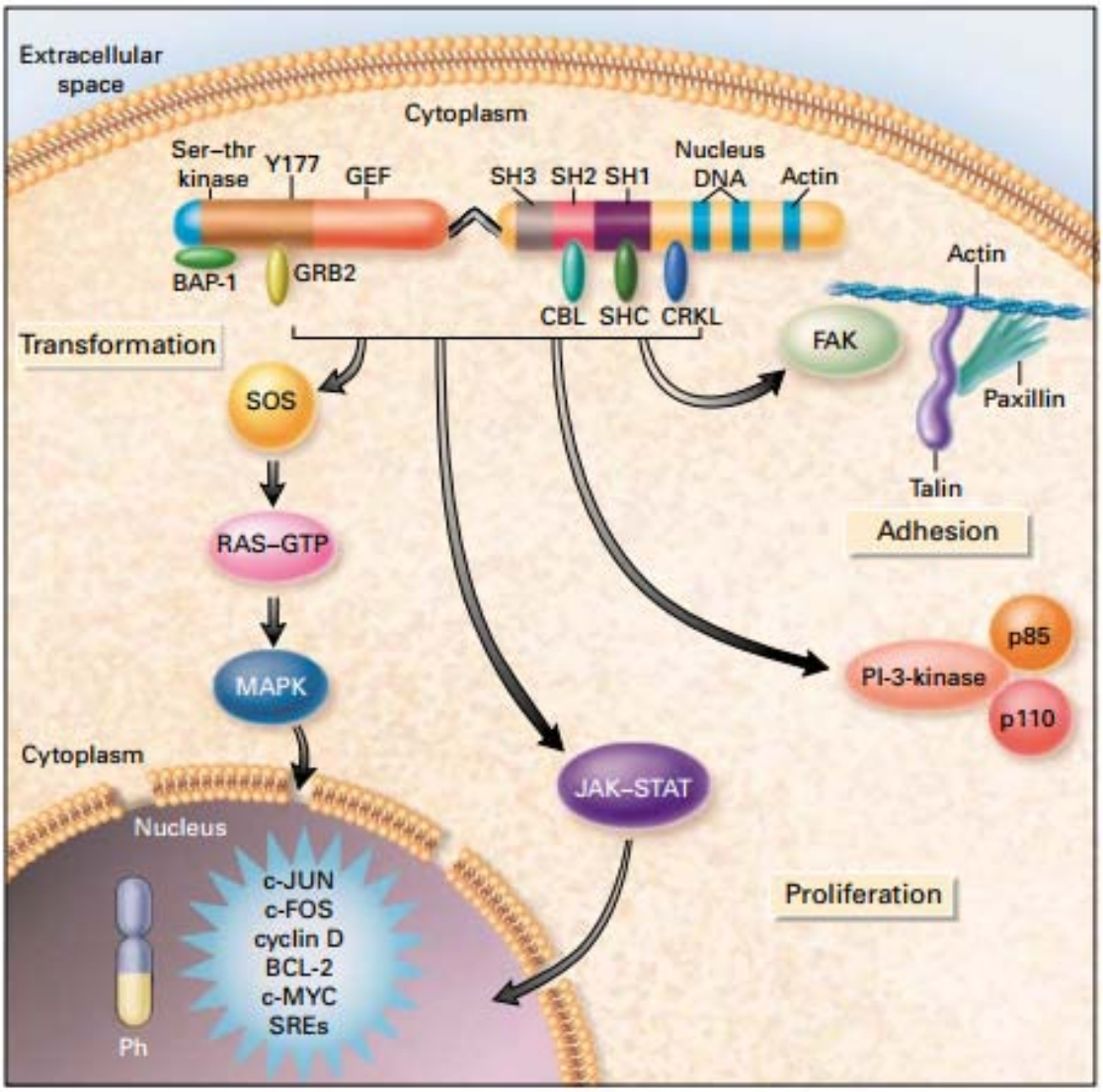


Figure 17 : Mécanismes et voies de signalisation cellulaire.
La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation (53)

II. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

1. Présentation clinique :

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives sur le plan clinique :

1.1. Phase chronique :

Cette première phase d'installation progressive et insidieuse dure en moyenne 3 à 5 ans, ce qui explique que 50% des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique(54). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer:

- Un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (46-76%) (54), parfois responsable d'une symptomatologie digestive ;
- Une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule, syndrome hémorragique et des sueurs ;
- Plus rarement, la maladie peut être découverte à l'occasion d'une complication inaugurale :
  - Signes de leucostase, avec en particulier un priapisme (54) ;
  - Une crise de goutte ;
  - Une thrombose veineuse ;
  - Un infarctus splénique ou une rupture spontanée de la rate(55).

1.2. Phase accélérée (Tableau VIII) :

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Les signes les plus caractéristiques de cette phase sont l'altération de l'état générale et l'augmentation du volume splénique.Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas).

L'International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR) a défini des critères cliniques et biologiques de l'accélération, qui précède de peu la phase blastique réfractaire à tout traitement(56).

1.3. Phase d'acutisation ou crise blastique (Tableau VIII) :

Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de

l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses.

Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous.

Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers est de phénotype lymphoblastique. La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Avec des chimiothérapies intensives, elle est de 20 à 30 % pour les transformations myéloblastiques, avec une durée médiane de deuxième phase chronique de 2 à 3 mois, et 60 à 80 % pour les transformations lymphoblastiques, avec une médiane de 6 à 9 mois(57).

Tableau VIII: Les critères définissant les phases : accélérée et blastique selon l'ELN et l'OMS (9)

	Critères de l'ELN	Critères de l'OMS
Phase accélérée	• Taux de blastes dans le sang ou la moelle de 15 à 29% ou blastes plus promyélocytes > 30% dans le sang ou dans la moelle avec un taux de blastes < 30% • Basophilie dans le sang ≥ 20% • Persistance d'une thrombopénie (<100G/L) non rattachée au traitement • Anomalies chromosomiques clonales sur les cellules Ph+ sous traitement	• Blastes dans le sang ou la moelle de 10 à 19% • Basophilie ≥ 20% • Persistance de la thrombopénie < 100G/L non rattachée autraitement. • Thrombocytose > 1000 G/L ne répondant pas au traitement. • Augmentation de la taille de la rate ou le taux des cellulessanguines ne répondant pas au traitement. • Anomalies chromosomiques clonales sur les cellules Ph+ sous traitement
Phase blastique	• Blaste dans le sang ou la moelle ≥30% • Prolifération blastique extramédullaire, en dehors de la rate	• Blaste dans le sang ou la moelle ≥20% • Prolifération extramédullaire, en dehors de la rate • Larges foyers de blastes dans la BOM

Dans notre série la pesanteur de l'hypochondre gauche était le motif de consultation le plus fréquent, présent chez 60% des cas, ce qui a également été rapporté dans plusieurs séries. (Tableau IX)

D'autres signes généraux, tels l'amaigrissement, l'asthénie, la fièvre et le syndrome anémique, ont également été notés (31, 58, 59).

Dans la littérature, la découverte est souvent fortuite (54). La pratique non systématique de l'hémogramme dans notre contexte semble être la cause probable de cette différence.

Tableau IX : Fréquence de la PHG révélatrice dans quelques séries

Séries	Pays	PHG
Segbena et al. (29)	Togo	40%
Mukiibi et al. (58)	Malawi	56,7%
Mupepe et al. (59)	Congo	41,1%
Kohobo (60)	Maroc (Rabat)	59,5%
Agharbi (61)	Maroc (Fès)	74%
Notre série	Maroc (Marrakech)	60%

Sur le plan clinique la splénomégalie était présente chez tous nos patients : isolée ou associée à une PCM, ce qui rejoint globalement les résultats de la littérature. Dans les séries de Benouda(62) et Mbeth et al. (63)l'hépatomégalie a été retrouvée respectivement dans 11,11 et 35% des cas. Aucun de nos patients ne présentait d'adénopathie ce qui concorde avec les séries d'Agharbi (61) , Benouda (62)et Segbena et al. (29)(Tableau X).

Tableau X : Différentes manifestations cliniques selon les séries

Séries	SPM	HPM	ADP
Segbena et al. (29)	80%	28%	0
Bade et al. (31)	100%	-	-
Mukiibi et al. (58)	86,7%	26%	11,3%
Kohobo (60)	83,3%	7,14%	
Agharbi (61)	95,6%	18%	0
Benouda (62)	64,81%	11,11%	0
Mbeth et al. (63)	82%	35%	18%
Chemegni et al. (64)	75,37%	-	-
Mupepe et al. (59)	100%	37,9%	6,9%
El Mouhidi (65)	88,6%	15%	3,7%
Notre série	100%	0	0

2. Diagnostic :

2.1. Anomalies hématologiques orientant le diagnostic :

a. Hémogramme + frottis sanguin :

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

L'hyperleucocytose est franche, supérieure à 20 000/mm³, majoritairement composée de PNN, 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'hyperleucocytose a été observée chez tous nos patients avec un taux moyen de 196,9 G/L et des extrêmes allants de 54 à 284 G/L, rejoignant ainsi les séries de Kohobo(60) et Mupepe et al.(59).

Dans notre série 90% de nos patients ont un taux de GB entre 100.000/mm³ et 400.000/³ au moment du diagnostic. Ceci concorde avec les séries de la littérature (Tableau XI).

Tableau XI : Comparatif des valeurs des leucocytes dans plusieurs séries

Séries	Taux des leucocytes				
	Moyenne (/mm³)	Extrêmes (/mm³)		100 000 – 400 000 /mm³ (%)	> 400 000/mm³ (%)
		Min	Max		
Segbena et al. (29)	188 710	24 400	350 000	–	–
Bade et al. (31)	296 000	85 000	342 000	–	–
Mukiibi et al. (58)	223 700	15 400	998 000	79,3%	
Kohobo (60)	158 000	14 000	432 000	–	–
Agharbi (61)	–	20 000	900 000	13%	52%
Mupepe et al. (59)	170 000	20 000	412 000	55%	
El Mouhidi (65)	239 000	27 000	431 000	75%	15%
Lang et al. (66)	95 000	9 200	598 000	–	–
Notre série	196 900	54 000	284 000	90%	0

L'anémie (normocytaire et normochrome avec un VGM : 82-98 fl et TCMH : 27-32 pg) est peu courante et modérée.

Dans notre série les valeurs d'hémoglobine variaient entre 7,6 et 12,7g/dl avec une moyenne de 10,4g/dl. Une anémie était présente dans 80% des cas ce qui rejoint les résultats de Mupepe et al. (59) et El Mouhidi (65)(Tableau XII).

Tableau XII : Comparatif des valeurs d'hémoglobine dans plusieurs séries

Séries	Taux d'hémoglobine					
	Moyenne (g/dl)	Extrêmes (g/dl)		< 10 g/dl (%)	Entre 10 et 12 g/dl (%)	> 12g/dl (%)
		Min	Max			
Bade et al. (31)	9,35	6	12,1	-	-	-
Mukiibi et al. (58)	8,9	3,7	14,7	81,3%	-	-
Kohobo (60)	11,16	8,3	13	-	-	-
Agharbi (61)	-	5,7	13,5	31%	29%	40%
Mbeth et al. (63)	9,4	5,2	12,5	-	-	-
Mupepe et al. (59)	8,2	3,3	14	69%	24%	6,9%
El Mouhidi (65)	8,5	5,2	12,9	-	-	13%
Lang et al. (66)	12	6	17	-	-	-
Notre série	10,4	7,4	12,7	50%	30%	20%

La thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à 500 000/mm³. Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée.

Dans notre série 60% de nos patients avaient des valeurs supérieures à 400G/L, avec une valeur maximale très importante, arrivant jusqu'à 1600G/L, conformément aux résultats de Mukiibi et al. (58), Kohobo (60) et El Mouhidi (65) (Tableau XIII).

Tableau XIII : Comparatif des valeurs de plaquettes dans plusieurs séries

Séries	Taux de plaquettes				
	Moyenne (G/L)	Extrêmes (G/L)		< 400 G/L (%)	> 400 G/L (%)
		Min	Max		
Segbena et al. (29)	491	108	2 000	76%	24%
Bade et al. (31)	575	158	740	-	-
Mukiibi et al. (58)	443	38	1 783	58%	41%
Kohobo (60)	380	143	1 805	80,6%	19,04%
Agharbi (61)	-	154	800	26%	74%
Mbeth et al. (63)	84	14	746	-	-
Mupepe et al. (59)	226	3	470	92%	6,9%
El Mouhidi (65)	298	116	1 071	30%	70%
Lang et al. (66)[	395	89	4 800	-	-
Notre série	632,2	168	1 600	40%	60%

b. Myélogramme :

Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic. En effet, il ne fait que confirmer l'hyperplasie myéloïde.On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. Il est en revanche indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes et préciser le stade de la maladie. Il permet également de réaliser le caryotypeinitial(55).

Le myélogramme a été réalisé chez tous nos patients et a montré, dans tous les cas, une moelle riche en cellules granuleuses rejoignant ainsi les données de la littérature. Cela nous a permis de les classés selon leurs phases évolutives (Tableau XIV).

Tableau XIV : Les phases de la maladie lors du diagnostic selon les différentes séries

Séries	Phase chronique	Phase accélérée	Phase blastique
Smith et al. (30)	97,1%	2,9%	0
Kohobo (60)	83%	14,3%	2,7%
Chemegni et al. (64)	79%	9,8%	11,1%
Mbeth et al. (63)	88%	11%	11%
Mupepe et al. (59)	17,2%	37,9%	44,8%
El Mouhidi (65)	73%	23%	4%
Baccar (67)	94%	6%	0
Sophie et al. (68)	96,8%	2,2%	0,9%
Notre série	90%	10%	0

c. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

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. 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 (18).

2.2. Confirmation du diagnostic :

a. Diagnostic cytogénétique :

a.1. Le caryotype :

Indispensable au diagnostic de la LMC, le caryotype est généralement effectué sur le produit d'aspiration médullaire(36).

L'étude cytogénétique, après culture à court terme, met en évidence dans 95 % des cas, une translocation t (9;22) : petit chromosome 22 (22q-) (Ph)et chromosome 9 allongé (9q+). Chez les autres 5 %, il s'agit d'un Ph masqué par une translocation complexe ou d'autres anomalies (69)(Figure 20).

Comme la réalisation du caryotype est nécessaire pour le diagnostic, ce dernier a été réalisé chez tous nos patients et est revenu positif dans 100% des cas dont 10% avec une ACA, conformément à la majorité des résultats de la littérature (Tableau XV).

Tableau XV : Comparaison des résultats du caryotype selon les différentes séries

Séries	t(9;22) isolée	t(9;22) négative	ACA
Smith et al. (30)	86,4%	-	5%
Bade et al. (31)	83%	0	16%
Kohobo (60)	81,1%	7%	11,9%
Agharbi (61)	100%	0	0
El Mouhidi (65)	67,9%	26,4%	5,6%
Baccar (67)	91%	1%	8%
Hernandez et al. (70)	18%	0	82%
Notre série	90%	0	10%

a.2. Hybridation in situ ou FISH :

La technique de FISH (hybridation in situ en fluorescence) permet d'identifier la translocation au moyen de sondes jouxtant les points de cassure(Figure 18).

L'analyse est possible sur métaphases et sur noyaux (FISH interphasique). L'utilisation simultanée de deux sondes marquées par deux fluorochromes différents améliore la spécificité. Selon le nombre et le type de sondes utilisées, le risque de faux négatifs (colocalisation des signaux, superpositions) varie entre 0,5 et 2 %. La méthode est quantitative, on analyse généralement plusieurs centaines de cellules. Il existe des sondes pouvant détecter les réarrangements m-bcr et M-bcr(36).

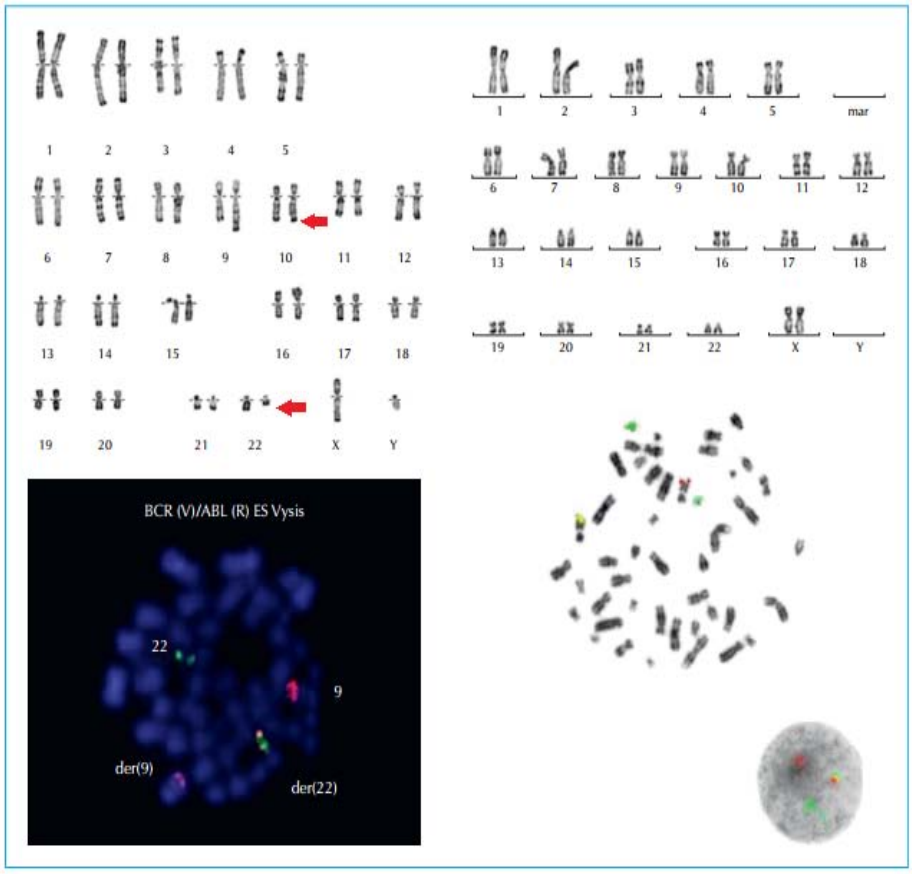


Figure 18 :Caryotype et fluorescence in situ hybridization (FISH) de deux patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) : **À gauche**, on observe le classique chromosome de Philadelphie et la fusion est confirmée en FISH. **À droite**, le caryotype est normal, cependant, la FISH montre bien une fusion de BCR et ABL : il s'agit d'un chromosome de Philadelphie masqué par une translocation déséquilibrée.(71)

b. Diagnostic moléculaire :

b.1. RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) :

La RT-PCR est la méthode de choix pour la détection des différents réarrangements BCR-ABL. Grâce à l'utilisation de plusieurs amorces de manière simultanée, elle permet de détecter tous les réarrangements connus et non connus.

Compte tenu de la grande dispersion des points de cassure sur l'ADN génomique, l'amplification directe de l'ADN est impossible. Il est nécessaire d'amplifier l'ARN après l'avoir transformé en ADN complémentaire au moyen d'une enzyme d'origine rétrovirale, la transcriptase inverse. La réaction d'amplification enzymatique peut ensuite être effectuée en utilisant deux

amorces, l'une complémentaire de la séquence bcr, l'autre complémentaire de la séquence c-abl. Il est possible d'augmenter la spécificité et la sensibilité de la technique en réamplifiant le produit de la réaction de PCR au moyen d'un couple d'amorces internes (PCR nested ou « nichée »). La sensibilité de la RT-PCR est considérable, elle varie entre $1/10^4$ et $1/10^6$ cellules selon la méthodologie utilisée (conditions de PCR, nombre de cycles, séquence des amorces, PCR nichée). L'analyse des produits de PCR peut s'effectuer soit directement sur gel d'agarose après coloration au bromure d'éthidium, soit après transfert par la méthode de Southern et hybridation avec un oligonucléotide spécifique de chacune des jonctions bcr et abl. Le marquage de ces sondes oligonucléotidiques peut être isotopique (phosphore 32) ou non(36).

b.2. RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR)

Examen quantitatif qui permet la détection et la quantification du transcrit de fusion BCR-ABL, et aussi la mise en évidence du sous-type moléculaire produit. Il constitue un bon moyen pour le diagnostic et de suivi de l'évolution de la LMC, ainsi, pour l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement(72).

La quantification des transcrits peut s'effectuer selon deux grands principes, soit par dilution successive des échantillons, soit par compétition. La RQ-PCR par compétition est la plus utilisée. La méthode repose sur l'utilisation d'un standard interne dont on connaît précisément le nombre de copies et qui est co-amplifié avec l'échantillon à tester. Le standard interne ou compétiteur diffère de la séquence étudiée, soit par l'introduction d'un site de restriction, soit par une différence de taille. Il est alors possible de déterminer le nombre de copies d'ARN présentes dans l'échantillon en quantifiant les signaux obtenus par rapport à une gamme comportant une quantité connue de copies de standard interne. Le standard peut être une molécule d'ARN ou d'ADN, l'ARN ayant l'avantage de prendre en compte l'étape de transcription inverse. Afin de mieux s'affranchir des variations de rendement de la RQ-PCR, certains auteurs ont proposé de réaliser en parallèle une quantification de l'ARN d'un gène contrôle (en pratique le gène c-abl), et d'exprimer les résultats sous forme de ratio bcr-abl/abl (36).

La RQ-PCR a pu être réalisée chez tous nos patients, et a objectivé le transcrit M-BCR-ABL dans 100% des cas, ce qui ne diffère pas des résultats de la littérature (Tableau XVI).

Tableau XVI : Détection du transcrit M-BCR-ABL dans différentes séries

Séries	Pourcentage des bénéficiants	M-BCR-ABL positif
Segbena et al. (29)	100%	100%
Bade et al. (31)	60%	100%
Kohobo (60)	7%	100%
Mbeth et al. (63)	100%	100%
El Mouhidi (65)	3,7%	100%
Baccar (67)	100%	100%
Hernandez et al. (70)	100%	82%
Notre série	100%	100%

c. Autres examens :

c.1. Taux des phosphatases alcalines (PAL) 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.

c.2. 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.

c.3. 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 lacticodéshydrogénase (LDH) peut être élevé, de même que la vitamine B12, la transcobalamine I et le lysozyme.

Enfin, les fausses hypoglycémies et hyperkaliémies liés à l'hyperleucocytose massive et à la thrombocytose.

c.4. Fond d'œil :

Il révèle une petite rétinite leucémique asymptomatique.

c.5. Exploration fonctionnelle des plaquettes :

Montre une thrombopathie acquise

3. Diagnostic différentiel :

3.1. 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.

a. Myélémies réactionnelles :

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

b. 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 àl'analyse cytogénétique.

c. Polyglobulie de Vaquez :

Critères de diagnostic : 2 critères majeurs + 1 critère mineur ou Le premier critère majeur et 2 critères mineurs:

c.1. Critères majeurs :

La masse sanguine est augmentée, l'hémoglobine est supérieure à 18,5 g/dl chez l'homme et à 16,5 g/dl chez la femme et l'hématocrite est supérieur à 54 % chez l'homme et à 47 % chez la femme. Au niveau moléculaire on note la présence d'une mutation JAK2 V617F ou une mutation similaire (JAK2 exon 12), et l'absence du chromosome de Philadelphie et de la translocation BCR-ABL.

c.2. Critères mineurs :

Le taux d'érythropoïétine sérique est bas et la biopsie ostéo-médullaire montre une hyperplasie des 3 lignées myéloïdes contrairement à la LMC où l'hyperplasie touche essentiellement la lignée granuleuse.

d. Thrombocytémie essentielle :

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

e. Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) :

C'est probablement l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles : il s'agit d'une entité frontière entre le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique. Il existe une hyperleucocytose avec myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose (> 1000/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.

3.2. <u>Lors de la phase aiguë :</u>

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(18).

4. Evaluation pronostique au moment du diagnostic :

4.1. Les scores pronostiques :

a. 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 (7).Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente (Tableau XVII) :

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

Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans (8). 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.

Score de Sokal :

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

- Âge : âge en années ;
- Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal ;
- Plaquettes : taux de plaquettes en N 10^9/l ;
- Blastes : pourcentage de blastes circulants(18).

Score de Sokal modifié pour les sujets de moins de45 ans :

Indice = exp {0,0255 (rate – 8,14) + 0,0324 (blastes – 2,22) + 0,1025 [(plaquettes/700) 2 – 0,627] – 0,0173 (hématocrite – 34,2) – 0,2682 (sexe –1,40)}

- Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal ;
- Blastes : pourcentage de blastes 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(18).

Pour l'évaluation pronostique de nos patients on a utilisé le score de Sokal et le Sokal modifié pour les sujets < 45ans, retrouvant ainsi 60% des patients à haut risque, ce qui reste légèrement plus important par rapport à la littérature (Tableau XVI).

Tableau XVII : Score pronostique de Sokal dans différentes études

Séries	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Agharbi (61)	35%	52%	13%
Chemegni et al. (64)	30,9%	23%	40,7%
Mbeth et al. (63)	29,4%	41,2%	29,4%
El Mouhidi (65)	17%	49%	34%
Lang et al. (66)	-	-	29%
Baccar (67)	20,8%	30%	49,1%
Notre série	30%	10%	60%

La différence constatée entre ces séries peut être expliquée par le retard du diagnostic.

b. 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(73) (Tableau XVIII).

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

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

- Âge : âge en années ;
- Rate : taille en cm sous le rebord costal ;
- Blastes : pourcentage de blastes circulants ;
- Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants ;
- Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas ;
- Plaquettes : 0 si taux de plaquettes $< 1\,500\ 10^9$ /l et 1 dans les autres cas(18).

c. 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 (74)qui sera utilisé.Il tient compte du donneur de cellules souches, du stade évolutif de la LMC, de l'âge du patient, du sexedu donneur et du receveur, et de l'intervalle entre le diagnostic et la greffe(75) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Score de Gratwohl (0 à 7)

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

d. Score d'EUTOS :

Dans un souci de simplification, le score EUTOS a été Publié en 2011(76): 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 êtreen réponse cytogénétique complète à 18 mois de traitement. Le patient est donc considérécomme ayant un risque élevé si son score EUTOS est supérieur à 87 (Tableau XIX).

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 plusutilisé en pratique, bien qu'il soit antérieur aux thérapeutiques actuelles(71).

Tableau XIX : Différents scores de risque de la LMC (9)

Score	Définition du risque
Sokal et al. 1984	Faible risque : < 0.8 Risque intermédiaire : 0.8-1.2 Haut risque: >1.2
Euro Hasford et al. 1998	Faible risque : ≤780 Risque intermédiaire: 781-1480 Haut risque : > 1480
EUTOS Hasford et al. 2011	Faible risque : ≤ 87 Haut risque : >87

4.2. Valeur des anomalies cytogénétiques pour le pronostic :

Les anomalies additionnelles à la translocation t(9;21) sont péjoratives et sont retrouvées dans 5 à 10 % des cas dès la phase chronique (77).

Les anomalies additionnelles telles la trisomie 8 ou 19, la duplication du chromosome Ph et la présence d'un isochromosome 17 peuvent apparaître comme facteur de mauvais pronostique(78).

III. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

En dehors de la greffe de moelle osseuse, dont l'indication reste limitée, la LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique.

La splénectomie et l'arsenic ont constitué les tout premiers traitements.

Le busulfan en 1953 puis l'hydroxyurée (HYDREA®) dans les années 1970 ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique. Le traitement reposait alors sur une cytoréduction grâce à ces agents alkylants. La durée moyenne de la phase chronique était de l'ordre de 3 ans et la LMC était une affection constamment mortelle.

Ce n'est qu'en 1980 que l'interféron-alpha (IFN-α) a permis une amélioration de la survie globale des patients avec obtention de rémissions cytogénétiques complètes et durables (34).

Au début des années 1980 également, il a été établi que la greffe de moelle allogénique était un traitement curatif permettant la disparition du chromosome Ph mais applicable chez une minorité de patients en raison de leur âge avancé ou de l'absence de donneur(79).

Par la suite, un effet synergique entre l'IFN-α et la cytarabine a été démontré, cette association a représenté le traitement standard hors greffe (34)jusqu'à l'apparition de l'imatinib en 1998 qui a remplacé l'IFN-α et la greffe comme traitement de première intention pour les patients atteints de LMC en phase chronique.

La découverte des ITK, plus spécifique l'imatinib a réellement bouleversé la prise en charge des malades en modifiant leur médiane de survie mais également la surveillance du traitement.

Néanmoins certains patients sous imatinib présentent des résistances ou une absence de réponse thérapeutique en dépit de l'expression avérée de la molécule cible. Même si cette proportion reste faible, celles-ci font actuellement l'objet de recherches, ce qui a mené à la seconde génération d'ITK : dasatinib et nilotinib, et bien d'autres molécules encore à l'essai (Figure 19).

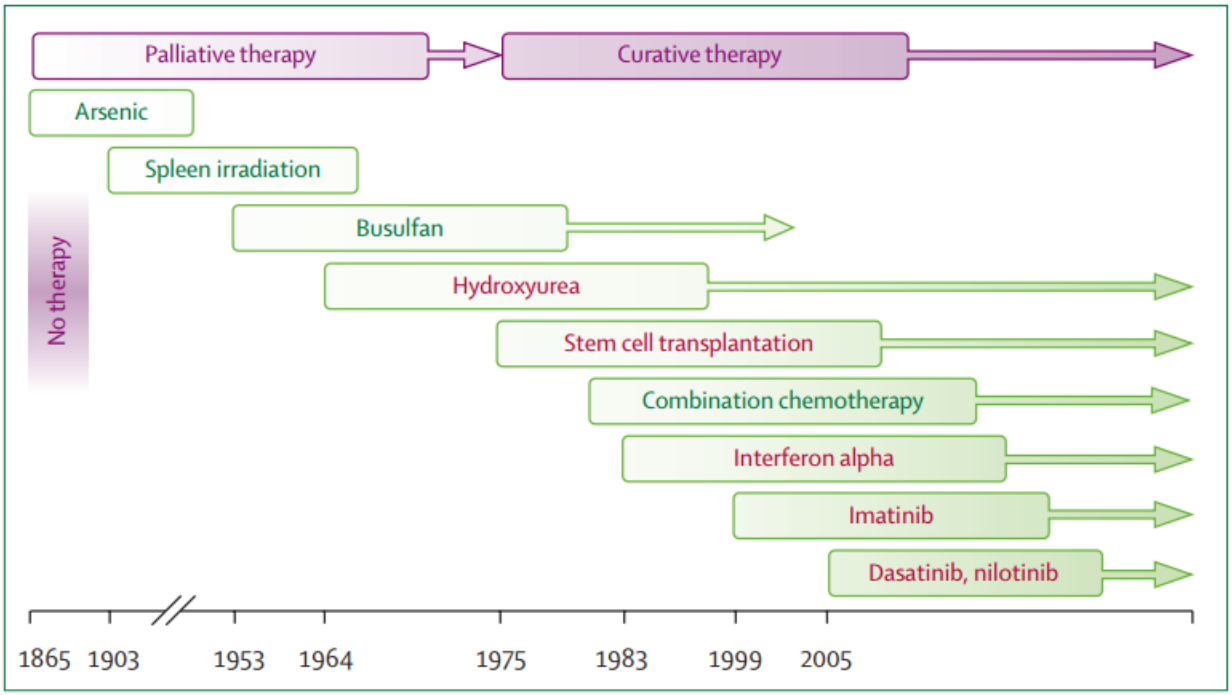


Figure 19 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique (4)

2. Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements :

Le traitement en phase chronique a pour objectif la rémission hématologique rapide et surtout l'éradication la plus complète possible des cellules porteuses du chromosome Ph.

Nous allons tout d'abord définir les critères de réponse hématologique, cytogénétique et aussi moléculaire selon les recommandations de l'ELN 2009 (80) (Tableau XX), qui ont permis de comparer l'impact des traitements entre eux.

Ce sont les caractéristiques cliniques, biologiques et surtout le chromosome Philadelphie, marqueur de la maladie, et son équivalent moléculaire, qui ont permis de définir les différents critères de réponse au traitement.

Tableau XX: définition des réponses hématologique, cytogénétique et aussi moléculaire selon les recommandations de l'ELN 2009(80)

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

3. Avant la découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase

3.1. Chimiothérapie

a. Busulfan

Le busulfan est un agent alkylant qui a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas, mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont pu être rapportées (1 à 2,5 %) (81, 82).

Cette thérapeutique est connue par sa toxicité hématologique dose-dépendante retardée et durable, induisant dans les cas extrêmes une myélosuppression prolongée (83).Le busulfan a été progressivement abandonné au profit de l'hydroxyurée (Tableau XXI) (77).

b. Hydroxyurée

L'hydroxyurée (HU) est un composé organique simple utilisé comme agent chimiothérapeutique anticancéreux. Il agit spécifiquement sur la phase S du cycle cellulaire en inhibant l'enzyme ribonucléoside diphosphate réductase, empêchant ainsi la conversion réductrice des ribonucléotides en désoxyribonucléotides et limitant ainsi la synthèse d'ADN(84).

La supériorité thérapeutique de l'hydroxyurée sur le busulfan a été confirmée par un essai randomisé (survie médiane comparée de 56 mois contre 44) (85). L'intérêt de l'hydroxyurée tient aussi à son effet plus rapide et moins durable que celui du busulfan, ce qui rend le risque d'aplasie prolongée particulièrement faible (77) (Tableau XXI).

L'hydroxyurée peut être utilisée pour contenir une quantité élevée de globules blancs ou une numération plaquettaire élevée, lorsque l'on attend un diagnostic plus précis, mais elle n'est pas plus rapide ou plus pratique que l'ITK.

Tableau XXI: tableau comparatif des deux molécules de chimiothérapie(77)

Molécule	Présentation	Posologie	Effets indésirables	Résultats
Busulfan (Myleran®)	Comprimés de 2mg	0,1 mg/kg/j	Hématologiques : myélosuppression sévère et prolongée Autres : fibrose pulmonaire, stérilité, pigmentation cutanée, cataracte	Rémission hématologique (effet retardé) Epuisement progressif de l'effet
Hydroxyurée (Hydrea®)	Gélules de 500mg	40mg/kg/j	Hématologiques : macrocytose Autres : atrophie cutanée, aphtes, ulcères cutanés, photosensibilité	Rémission hématologique (effet rapide) efficacité supérieur au busulfan

L'effet de ces 2 molécules n'est que palliatif, vu qu'elles n'entrainent qu'une rémission incomplète avec persistance du chromosome Ph, et ne modifient en rien l'évolution naturelle de la maladie.

Un traitement prophylactique de l'hyperuricémie, à base d'allopurinol et une hyperhydratation, s'impose pour prévenir le syndrome de lyse tumorale.

3.2. Interféron alpha (IFN-α)

De tous les agents biologiques, les interférons ont été les premiers à être étudiés et incorporés dans le traitement du cancer. Les interférons, dont l'IFN-α est la plus grande sous-classe, possèdent des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives, ce qui en fait des perspectives très intéressantes pour la thérapie anti-cancéreuse.

Dans les années 1980, l'IFN-α est devenu le traitement de première intention des patients atteints de LMC en phase chronique, non admissibles à la greffe de cellules souches allogéniques(86).

L'IFN-α permet d'obtenir des réponses hématologiques et cytogénétiques bien plus élevées que celles obtenues par chimiothérapie conventionnelle. La survie des patients traités par l'interféron est supérieure aux résultats obtenus par une chimiothérapie standard.IFN-α peut être administré en monothérapie ou en association à la chimiothérapie(77).

3.3. Allogreffe :

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a longtemps représenté la seule thérapeutique curatrice de la leucémie myéloïde chronique (LMC), malgré des comorbidités et un taux de mortalité importants. Elle reste néanmoins à ce jour un outil toujours en vigueur dans l'arsenal thérapeutique de la LMC(87).

L'allogreffe est dite géno-identique si les cellules greffées proviennent d'un membre de lafamille ou phéno-identique si elles proviennent d'un donneur non apparenté. Elle consiste en une chimiothérapie myélo-ablative chez le malade pour conduire à une aplasie puis en une réinjection de cellules de moelle osseuse du donneur compatible.

Deux types de greffes sont possibles. La greffe syngénique (à partir d'un jumeau vrai) qui donne de très bons résultats immédiats mais avec un taux de rechute élevé si la greffe est faite en phase aiguë (80 %). La greffe allogénique avec donneur ou greffe géno-identique (à partir d'un frère ou d'une sœur HLA compatible) donne aussi de meilleurs résultats quand elle est faite en phase chronique (55 % de survie à six ans) qu'en phase aiguë (15 % de survie à six ans). Lorsque l'allogreffe est faite à la phase d'accélération, les résultats sont à peine meilleurs.

Généralement, les facteurs qui influencent le résultat d'une greffe sont surtout l'âge, à un moindre degré la durée et le traitement de la phase chronique avant la greffe et aussi la manipulation du greffon in vitro. La survie à long terme est de 70 % pour les patients âgés de moins de 20 ans ; elle n'est que de 40 % pour les patients plus âgés (plus de 40 ans).

On estime que 30 à 40 % des patients ont un donneur familial HLA compatible. En fait, sur 100 nouveaux cas de leucémie myéloïde chronique, 50 à 60 auront l'âge pour être proposés pour une greffe, 15 à 25 pourront être greffés et 8 à 15 seront probablement guéris par la greffe. Les possibilités de greffes géno-identiques étant par conséquent rares, on a recours de plus en plus fréquemment aux greffes à partir de donneurs volontaires. Comme pour la greffe géno-identique, les résultats sont meilleurs chez les sujets jeunes, greffés en phase chronique dans l'année du diagnostic(57).

4. Traitement de la LMC sous l'ère des inhibiteurs de la tyrosine kinase

4.1. Les protéines kinases (TK) :

Les tyrosines kinases sont des médiateurs importants de la cascade de signalisation, déterminant les rôles clés dans divers processus biologiques comme la croissance, la différenciation, le métabolisme et l'apoptose cellulaire en réponse à des stimuli externes et internes(87).

La Src, une protéine-tyrosine kinase non réceptrice, a fait l'objet d'intenses recherches pendant des décennies. Ces études sont issues du travail sur le virus du sarcome de Rous, un virus de la tumeur du poulet découvert en 1911 par Peyton Rous. La v-Src (une protéine virale) est codée par l'oncogène du virus du sarcome de Rous, et Src (l'homologue cellulaire normal) est codé par un gène physiologique, le premier des proto-oncogènes à être décrit et caractérisé.

Src est exprimé de façon omniprésente; Cependant, le cerveau, les ostéoclastes et les plaquettes expriment 5 à 200 fois plus de niveaux de cette protéine que la plupart des autres cellules(88).

4.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase ont inauguré une nouvelle classe pharmacologique en cancérologie. Indiqués initialement dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), ils ont bouleversé, favorablement, la prise en charge de la LMC. Ils agissent directement sur la protéine BCR-ABL par inhibition compétitive de son activité tyrosine kinase(89).

a. ITK de première génération: imatinib(GLIVEC®)

a.1. Mécanismes d'action :

L'imatinib est un inhibiteur de la 2-phénylaminopyrimidine tyrosine kinase avec une activité spécifique pour l'ABL,récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes et récepteur c-kit(90). Il repose sur la neutralisation de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de celle-ci. Ce processus aboutit finalement à l'inhibition de l'autophosphorylation,de la prolifération et induction de l'apoptose(18) (Figure 20).

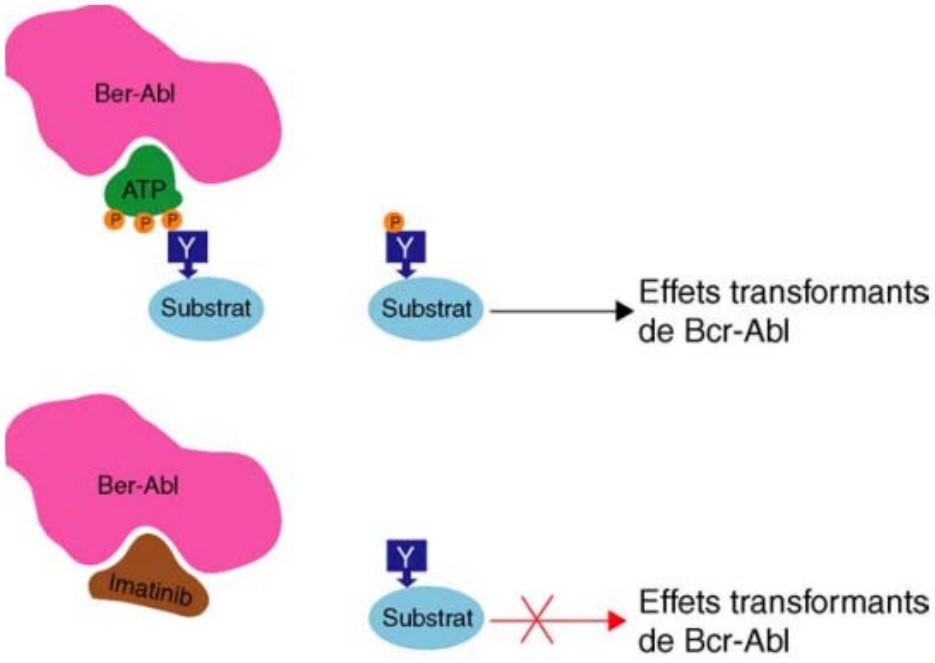


Figure 20 : Mécanisme d'action de l'imatinib(18).

a.2. Pharmacocinétique :

L'imatinib est rapidement absorbé après administration orale avec une concentration maximale (Cmax) atteinte 2 à 4 heures après la prise, et avec une biodisponibilité de 98 %. Sa demi-vie d'élimination est approximativement de 18 h, indiquant qu'une prise journalière est suffisante.

La PK de l'imatinib est caractérisée par un modèle à un compartiment, avec une absorption d'ordre zéro, et une élimination de premier ordre.

Dans la circulation générale, l'imatinib est majoritairement retrouvé sous forme liée aux protéines. Les deux protéines principalement responsables de la liaison sont l'albumine et l'acide α1 glycoprotéine (AAG).

L'imatinib aun métabolisme principalement hépatique, il est extensivement métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450 ; le cytochrome CYP3A4 du foie est l'enzyme principalement responsable de son métabolisme.

Son élimination se fait principalement par la voie des selles. Des études sur des dosages d'imatinib marqué au 14C ont montré un taux d'élimination de 81 % en 7 jours dont 68 % de la dose dans les selles et 13 % dans les urines(90).

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 la courbe. L'âge, le sexe et le poids ne modifient pas de manière significative la pharmacocinétique de l'imatinib(91).

a.3. Indications :

- Traitement des patients atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée ou en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes porteuses de mutations de kit non résécables et/ou métastatiques(92).
- Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGF-R.

- Syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alpha(55).

a.4. Contre-indication :

L'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients représente la seule contre-indication (absolue)

a.5. Posologies :

Elle varie en fonction du stade de la maladie: Chez l'adulte :

- Phase chronique : 400 mg/j en une seule prise, dès la certitude du diagnostic.
- Phase d'accélération : 600 mg/j en une seule prise.
- Phase blastique : 800 mg/j en une seule prise. La combinaison de l'imatinib à cette posologie avec une chimiothérapie a permis l'amélioration des résultats et si une RCC est obtenue, l'allogreffe de CSH est de nouveau envisagée(93).

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). La dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m² en phase chronique, et en phase avancée elle ne doit pas dépasser une dose totale de 800 mg.

Cette posologie initiale peut être augmentée pour passer de 400 à 600 ou 800 mg, en l'absence d'effets indésirables sévères.

a.6. Effets indésirables (EI) :

L'imatinib est généralement bien toléré. Les EI sont dose et patient dépendants

Les EI graves ont motivé l'arrêt du traitement dans 1 à 5 % des cas, selon la phase de la LMC.

Les EI non hématologiques les plus fréquemment rapportés : nausées, vomissements, diarrhée, œdème, fatigue, l'œdème péri-orbitaire, arthralgies et certains troubles cutanés. En outre, il y a eu aussi des cas de:

- Insuffisance cardiaque sévère et dysfonction ventriculaire gauche(94)chez des patients ayant une HTA, diabète ou maladies coronaires préexistantes ;

- Réaction cutanée à type d'hypopigmentation réversible ;
- Hépatotoxicité, sauf qu'il n'est toujours pas clair si l'idiosyncrasie immunologique ou métabolique en est la cause ;
- Insuffisance respiratoire transitoire probablement dus à l'œdème du système nerveux central(95).

Les EI hématologiques sont assez fréquents mais restent modestes, même si la neutropénie peut conduire à baisser la dose, transitoirement le plus souvent, voire à interrompre momentanément le traitement. L'état hématologique sous-jacent est manifestement un facteur favorisant majeur de la myélotoxicité, comme en témoignent des taux de thrombopénie et de neutropénie de grade 3 et 4 qui montent à 30 et 40 %, respectivement, dans les phases d'accélération et blastique – et un taux d'aplasie prolongée de 1 % dans les phases blastiques.

a.7. Interactions médicamenteuses :

L'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est une source d'interaction médicamenteuse:

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

L'impact clinique de ces interactions reste mal évalué mais ces associations sont à éviter(89).

a.8. Résistance à l'imatinib :

Certains patients recevant l'imatinib ont une résistance primaire (intrinsèque) ou secondaire (acquise) :

- Résistance primaire : Selon les directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), est définie comme absence de la rémission hématologique dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, tout niveau de réponse cytogénétique à 6 mois, absence de RCyM à 12 mois ou RCyC à 18 mois.

- Résistance secondaire : est progression de la maladie et/ou la perte des réponses acquises par la thérapie, l'acquisition d'anomalies additionnelles au caryotype dans les clones cellulaires Ph+ qui reste la plus fréquente (96).

Dans environ 70 % des cas de résistance à l'imatinib un ou plusieurs mécanisme(s) est (sont) identifié(s) et dans 30 % des cas aucun mécanisme connu n'est retrouvé. Schématiquement, on distingue 2 types de résistances selon qu'elles sont gouvernées par BCR-ABL ou non (Figure 21) :

- Résistances BCR-ABL dépendantes dues à :

✓ Une amplification du gène BCR-ABL mis en évidence par FISH, mais qui reste bien rarement identifiée en clinique (< 10 % des patients résistants). Principalement par l'apparition de mutations de la partie kinasique ABL. Plus de 50 mutations BCR-ABL ont été détectées chez des patients résistants à ce jour, dont les plus fréquentes et les plus graves sont les mutations T315I et celles affectant la boucle de phosphorylation de BCRABL (P-loop : acides aminés 248 à 255), car elles ont un impact direct sur la survie en augmentant le risque de progression vers une phase avancée (Figure 22),

✓ Parfois, une diminution de la concentration intracellulaire d'imatinib pour une concentration protéique intracellulaire BCR-ABL qui demeure identique, et peut être incriminée dans la genèse de la résistance.

- Résistances BCR-ABL indépendantes :

✓ Elles sont induites le plus souvent par une évolution clonale de la maladie qui met en jeu d'autres oncogènes que BCR-ABL responsables de la progression de la maladie,

✓ l'activation d'autres voies kinasiques (SRC, Ras).

Tous ces mécanismes peuvent être intriqués entre eux et ils sont certainement mis en jeu à des niveaux divers dans les différents compartiments cellulaires hématopoïétiques(97).

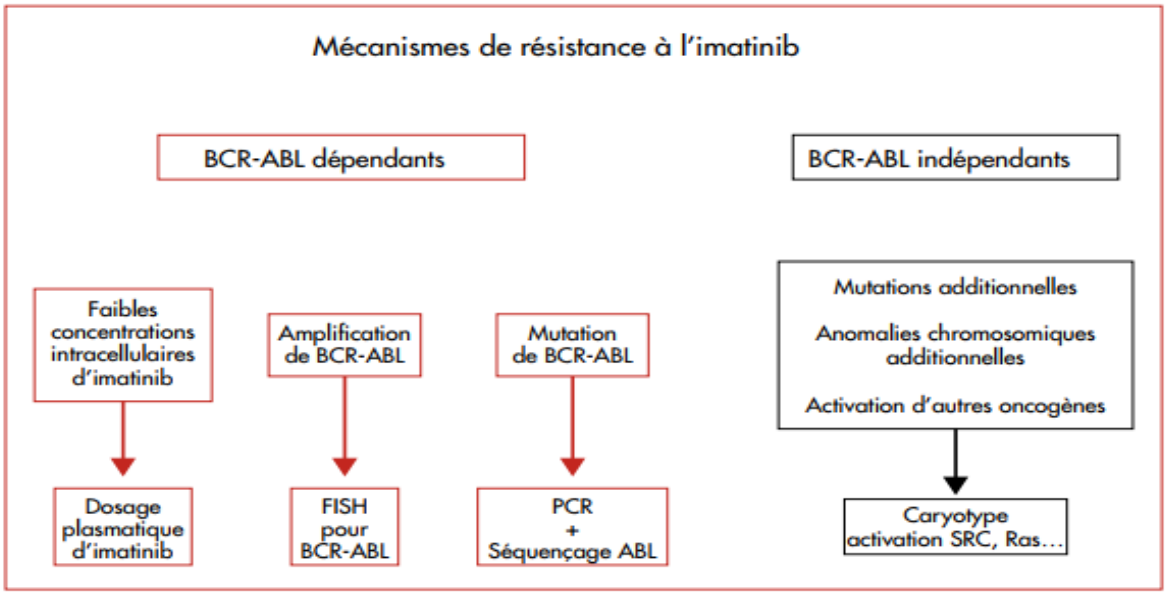


Figure 21 : Représentation schématique des mécanismes de résistance à l'imatinib et des examens nécessaires pour les détecter(97)

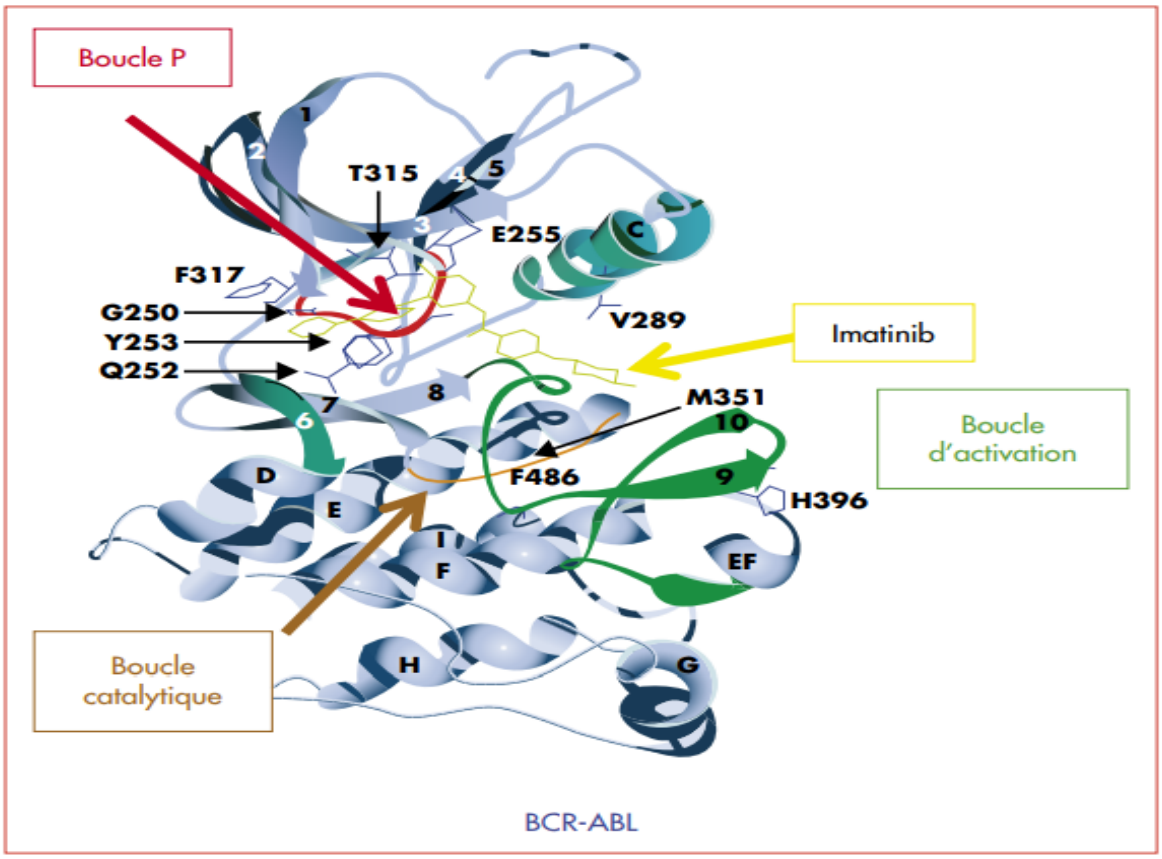


Figure 22 : Représentation schématique du domaine kinase d'ABL complexé à l'imatinib, avec les différents groupes de points chauds de mutation(97)

a.9. Surmonter les résistances :

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

Certaines de ces mutations déterminent un phénotype hautement résistant in vitro alors que d'autres peuvent être neutralisées par l'augmentation des doses d'imatinib. Par conséquent, l'augmentation de la dose de l'imatinib seul ne permet pas de résoudre tous les problèmes de la résistance.

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

b. ITK de deuxième génération : dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®),bosutinib (BOSULIF®)

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(99).

b.1. nilotinib (TASIGNA®) :

Depuis 2007, l'EMA a approuvé le nilotinib pour le traitement des adultes atteints de LMC en phase chronique et accélérée présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur, y compris l'imatinib. Le nilotinib n'a pas été approuvé pour utilisation en Colombie-Britannique. En septembre 2010, l'EMA a prolongé la licence pour son utilisation en tant que traitement de première ligne pour les adultes nouvellement diagnostiqués en phase chronique. Le nilotinib a également reçu l'approbation de cette indication par la FDA (juin 2010)(99).

❖ Mécanisme d'action :

C'est un nouveau dérivé biodisponible de l'imatinib par voie orale, est un inhibiteur de la tyrosine kinase avec une spécificité de cible améliorée. Sur la base d'une compréhension du mécanisme moléculaire de l'activité de l'imatinib, des modifications structurelles ont conduit au développement du nilotinib avec une efficacité 30 fois plus élevée. Comme l'imatinib, il inhibe Bcr-Abl en se liant à une conformation inactive du domaine ABL kinase(100).

La plupart des mutants étant environ 20 fois plus sensibles au nilotinib qu'à l'imatinib. Une exception à cela est la mutation T315I, qui en est complètement insensible(101).

❖ Pharmacocinétique :

La concentration plasmatique maximale de nilotinib est atteinte 3 h après l'administration orale. La biodisponibilité absolue est inconnue mais ne peut pas non plus être élevée puisque l'exposition systémique est augmentée de 82% lorsque le médicament est administré avec un repas riche en graisses.

La variabilité interpatient de l'exposition est de 32-64% et encore inexpliquée.

Le volume de distribution du nilotinib n'est pas bien étudié. Bien que le niveau élevé de liaison aux protéines (98%) et la longue demi-vie (17 h) suggèrent que le volume de distribution est probablement important.

La récupération du nilotinib a été évaluée plus de 7 jours après une dose unique et a montré que 93,5% dans les fèces (69% de nilotinib inchangé), et juste 4,4% du médicament était récupéré dans l'urine (102).

❖ Contre-indication ;

Comme l'Imatinib, la seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité au Nilotinib ou à l'un des excipients.

❖ Posologie et mode d'administration :

- Chez les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique de la LMC, la dose recommandée est de 300 mg deux fois par jour par voie orale,

- La dose initiale recommandée pour les patients atteints de LMC en phase chronique ou accélérée ne répondant pas ou intolérants aux traitements antérieurs est de 400 mg deux fois par jour (99).

❖ Effets secondaires :

Les effets indésirables les plus couramment observés sous nilotinib sont la thrombocytopénie, neutropénie, anémie, céphalée, nausée, constipation, diarrhée, éruption cutanée, prurit, fatigue.

- Prolongation de l'intervalle QT, et est donc contre-indiqué chez les personnes souffrant d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou de syndrome du QT long (103).
- Le nilotinib s'est révélé efficace et sûr dans le cadre de vastes études. Cependant, une augmentation significative (jusqu'à 18%) de l'élévation des enzymes pancréatiques de grade 3-4 a été rapportée. L'augmentation de l'enzyme n'était pas associée à une pancréatite aiguë dans la grande majorité des cas(104).
- Une augmentation de la bilirubine a été souvent décrite. Généralement, l'hyperbilirubinémie ne reflète pas l'hépatotoxicité puisque la bilirubine non conjuguée est impliquée, et elle est liée à l'inhibition de l'activité uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT1A1) et aux polymorphismes dans le promoteur du gène UGT1A1(105). Ainsi, en l'absence d'hépatotoxicité cliniquement significative, le maintien du traitement au nilotinib sans modification de dose peut être pris en compte(106).

❖ Interactions médicamenteuses :

Le nilotinib est métabolisé par le CYP3A4.

Le nilotinib est principalement métabolisé par le CYP3A4. L'administration concomitante de kétoconazole et de nilotinib multiplie par 3 l'exposition systémique. Le nilotinib lui-même semble être un faible inhibiteur du CYP3A4.56 L'administration concomitante de midazolam avec le médicament chez des volontaires sains a entraîné une augmentation de 30% de l'exposition systémique au midazolam (102).

b.2. dasatinib (SPRYCEL®) :

Depuis 2006, l'European Medicines Agency EMA a approuvé le dasatinib pour le traitement des adultes atteints de LMC en phase accélérée ou blastique présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur, y compris l'imatinib. En décembre 2010, l'EMA a prolongé la licence pour son utilisation en tant que traitement de première ligne pour les adultes nouvellement diagnostiqués en phase chronique. Dasatinib a également reçu l'approbation de cette indication par la Food and Drug Administration FDA (octobre 2010)(99).

❖ Mécanisme d'action :

Le dasatinib est environ 300 fois plus puissant in vitro que l'imatinib(107), il agit sur les kinases de la famille SRC et sur les formes actives et inactives de l'oncoprotéine BCR-ABL, il conserve son activité contre la plupart des mutations de BCR-ABL sauf T315I(89).

❖ Pharmacocinétique :

Sa pharmacocinétique reste moins étudiée que celle de l'imatinib. Il est actif par voie orale avec un Tmax variant de 0,5 à 3h.

Le dasatinib est fortement lié à l'albumine (96%) et son volume de distribution est très important, indiquant une distribution extravasculaire élevée. Il est métabolisé au niveau hépatique, avec un effet de premier passage hépatique. Il est éliminé quasi-exclusivement par voie biliaire sous forme métabolisé et moins de 0,1% inchangés dans les urines.

Sa demi-vie d'élimination est, plus courte que celle de l'imatinib, de l'ordre de 5 à 6h justifiant une administration toutes les 12h(89).

❖ Contres indications :

L'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de la composition est là encore la seule contre-indication absolue.

❖ Posologie et mode d'administration :

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

- Phase chronique de LMC : 100 mg de dasatinib une fois par jour, par voie orale,
- Phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde de LMC : 70 mg deux fois par jour, par voie orale(107),
- Cependant des augmentations de dose à 140 mg une fois par jour en phase chronique ou 180 mg une fois par jour en phase accélérée ou blastique sont autorisées chez les patients ne présentant pas de réponse cytogénétique ou hématologique.

❖ Effets secondaires :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le dasatinib sont: maux de tête, essoufflement, toux, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, éruptions cutanées, douleurs musculo-squelettiques, infections, hémorragie, œdème superficiel, fatigue, fièvre, neutropénie, thrombocytopénie et anémie(103).

Des effets encore plus sérieux ont été rapporté tels :

- Cardiaques : Allongement de l'espace QT associé à des arythmies potentiellement soudaines et fatales, y compris des torsades de pointes,
- Pulmonaires : Hypertension artérielle pulmonaire (94), épanchements pleuraux(108),
- Un premier cas de rhabdomyolyse (109).

❖ Interactions médicamenteuses :

Comme l'imatinib, le dasatinib est un substrat du CYP3A4

- Inhibiteurs enzymatiques : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, télithromycine, jus de pamplemousse peuvent augmenter l'exposition au dasatinib.

- Inducteurs enzymatiques : la dexaméthazone, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, rifampicine. Dans le cas de rifampicine l'association au dasatinib a diminué l'aire sous la courbe de 82%(89).

La suppression à long terme de la sécrétion d'acide gastrique par des antagonistes H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons est susceptible de réduire l'exposition au dasatinib. L'utilisation d'antiacides doit être considérée à la place des antagonistes H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients recevant un traitement par SPRYCEL, mais doivent être administrés jusqu'à 2 heures avant ou 2 heures après SPRYCEL(110).

b.3. bosutinib (BOSULIF®)

Le bosutinib (SKI-606) est un double inhibiteur de la tyrosine kinase SRC et ABL actif par voie orale, ayant une activité inhibitrice minimale contre c-KIT ou le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes(111)avec une activité intrinsèque 45-50 fois plus puissante que l'imatinib(44).

Il a été approuvé par la FDA en 2012 pour le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée et blastique chez les patients intolérants ou résistants à un traitement antérieur(112).

❖ Mécanisme d'action :

Le bosutinib est un composé 7-alcoxy-3 quinoléinecarbonitrile qui inhibe spécifiquement l'activité de la BCR-ABL kinase responsable de la pathogenèse de la LMC Ph+. Il présente également une activité contre les kinases Src, impliquées dans la transformation des cellules malignes, la progression tumorale et métastases.

Le bosutinib est plus puissant que l'imatinib et est actif contre la plupart des mutations qui en sont résistantes, ce qui en fait une alternative thérapeutique prospective. Cependant, il n'a pas montré d'activité contre les mutations T315I et V299L.

❖ Pharmacocinétique :

Le délai médian pour atteindre la concentration maximale après une dose unique de 500 mg est de 4 à 6 heures. Le bosutinib est largement distribué, avec un volume moyen de

distribution d'environ 5000-7000 L. De plus, il est fortement lié aux protéines. La solubilité du bosutinib dépend du pH, et un pH gastrique supérieur à 5 diminue son absorption

Sa demi-vie d'élimination moyenne est de 22,5 heures; et par conséquent, le bosutinib est administré une fois par jour.

Le bosutinib est principalement métabolisé par le foie et est donc excrété dans les fèces(112).

❖ Contre-indication :

Le Bosutinib n'a que deux contre-indications absolues connues, qui sont: l'hypersensibilité à Bosutinib ou à l'un des excipients et une insuffisance hépatique connus.

❖ Posologie et mode d'administration :

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

La dose initiale recommandée chez les patients présentant un degré quelconque d'insuffisance hépatique préexistante est de 200 mg une fois par jour, mais l'efficacité clinique à cette dose n'a pas été évaluée chez les patients atteints de LMC(113).

❖ Effets indésirables :

Les effets indésirables hématologique : une neutropénie de grade 3/4, une thrombocytopénie et une anémie.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents : la diarrhée, les nausées, les éruptions cutanées, les douleurs abdominales et les vomissements, la rétention hydrique (114).

D'autreseffets ont été rapportés :

- Epanchements pleuraux : leur incidence est de 1 à 10%(115),
- Dysfonctionnement rénal : Le traitement à long terme par le bosutinib semble être associé à un déclin réversible de la fonction rénale (116).

❖ Interactions médicamenteuses :

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP 3A4 modifient la concentration du Bosutinib :

- L'administration concomitante du Bosutinib et des inhibiteurs puissants (par exemple: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, troléandomycine, clarithromycine, télithromycine, boceprevir, télaprevir, mibéfradil, néfazodone, conivaptan, produits à base de pamplemousse y compris le jus de pamplemousse) ou modérés (par exemple: fluconazole, darunavir, érythromycine, diltiazem, dronédarone atazanavir, aprépitant, amprénavir, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, tofisopam, ciprofloxacine) du CYP3A doit être évitée, car elle entraîne une élévation de la concentration plasmatique en Bosutinib.
- L'administration concomitante du Bosutinib et des inducteurs puissants (par exemple: rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis, rifabutine, phénobarbital) ou modérés (par exemple: bosentan, nafcilline, éfavirenz, modafinil, étravirine) du CYP3A4 doit être évitée, car elle entraîne une baisse de la concentration plasmatique en Bosutinib.

c. ITK de troisième génération : ponatinib (ICLUSIG®)

Approuvé par la FDA en décembre 2012 pour le traitement des patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ résistante ou intolérante à un traitement antérieur par ITK(117).

Le ponatinib est considéré comme un ITK de troisième génération dans le sens où c'estla seule molécule disponible ayant montré une activité dans la LMC en présence d'unemutation T315I. C'est un pan-inhibiteur BCR-ABL avec une activité BCR-ABL 500 fois pluspuissante que l'imatinib(118).Mais il a été objet d'un avertissement de la FDA et l'EMA en 2013 apres la survenue d'événements thrombotiques cardiovasculaires grave(119).

En janvier 2014, la FDA a autorisé la réintroduction du ponatinib sur le marché, mais uniquement pour les patients pour lesquels aucun autre ITK n'est indiqué(117).

❖ Mécanisme d'action :

Le ponatinib est un pan-inhibiteur 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(117).Il bloque aussi l'activité d'autres kinases telles les SRC, FLT3,VEGF-R, FGF-R, c-KIT et PDGF-R(120) .

❖ Pharmacocinétique :

La biodisponibilité absolue du ponatinib est inconnue. Les pics de ponatinib sont observés dans les 6 heures suivant son administration par voie orale

Le ponatinib est fortement lié (> 99%) aux protéines plasmatiques. Il n'y a pas eu de déplacement du ponatinib in vitro par d'autres médicaments fortement liés aux protéines (ibuprofène, nifédipine, propranolol, acide salicylique et warfarine).

Le volume moyen à l'état d'équilibre apparent est de 1223 litres (102%), après administration orale.

Les deux tiers d'une dose sont métabolisés par le foie, principalement par le CYP3A4 et est donc excrété dans les fèces. Le Ponatinib sous forme inchangée représente respectivement 24 % et < 1 % de la dose administrée dans les selles et les urines(121).

❖ Indications :

Adultes atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique :

- Résistants au dasatinib ou nilotinib
- Intolérants au dasatinib ou nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib est cliniquement inapproprié
- LMC avec la mutation T315I.

❖ Contre-indication :

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients représente la seule contre-indication absolue

❖ Posologie et mode d'administration :

La dose initiale recommandée de ponatinib est actuellement de 45 mg une fois par jour(122).

❖ Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents :

- Evénements occlusifs artériels (événements cardiovasculaires, cérébro-vasculaires et vasculaires périphériques) ;
- Evénements thromboemboliques veineux ;
- Insuffisance cardiaque ;
- Thrombocytopénie, neutropénie ;
- Hypertension artérielle ;
- Pancréatite, augmentation de la lipase ;
- Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ;
- Eruption cutanée, arthralgie et hypertriglycéridémie(123).

❖ Interactions médicamenteuses :

Les substances pouvant modifier la concentration sérique du Ponatinib sont :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : les macrolides (clarithromycine, télithromycine), les inhibiteurs de la protéase (indinavir, ritonavir, télaprévir), les azolés (itraconazole, voriconazole), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (néfazodone), antagonistes de la vasopressine (conivaptan) et jus de pamplemousse, engendrent une augmentation de l'exposition systémique au ponatinib.

- Les inducteurs puissants du CYP3A4 : l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine pouvant réduire la concentration sérique du Ponatinib(121).

4.3. Autres thérapies :

a. Omacetaxine mepesuccinate :

L'omacétaxine mepesuccinate(omacétaxine), connu comme l'homoharringtonine (HHT), est une céphalotaxine de première classe avec un mode d'action unique qui a montré une activité prometteuse dans la LMC(124).

Octobre 2012, la FDA a accordé une approbation accélérée à l'omacétaxinepour le traitement des patients adultes atteints de LMC en phase chronique ou accélérée présentant une résistance et / ou une intolérance à deux ou plusieurs ITK(125), y compris les patients porteurs de la mutation T315I(126).

a.1. Mécanisme d'action :

L'activité de l'omacétaxine est indépendante du ciblage de l'oncogène BCR-ABL. L'omacétaxine est un inhibiteur réversible de la traduction des protéines dont l'activité contre la LMC, a d'abord été notée dans les essais précliniques menés dans les années 1990. Des études subséquentes ont permis d'élucider plusieurs mécanismes potentiels clés de l'effet anti-LMC de l'omacétaxine (Figure 23) :

- La régulation négative des protéines à courte durée de vie, comme la protéine leucémie myéloïde à cellules leucémiques (Mcl-1), qui régule la prolifération et la croissance cellulaire
- Une réduction de l'expression de BCR-ABL considérée comme due en partie aux effets sur Hsp90
- Les effets apoptotiques sur les cellules souches leucémiques(127).

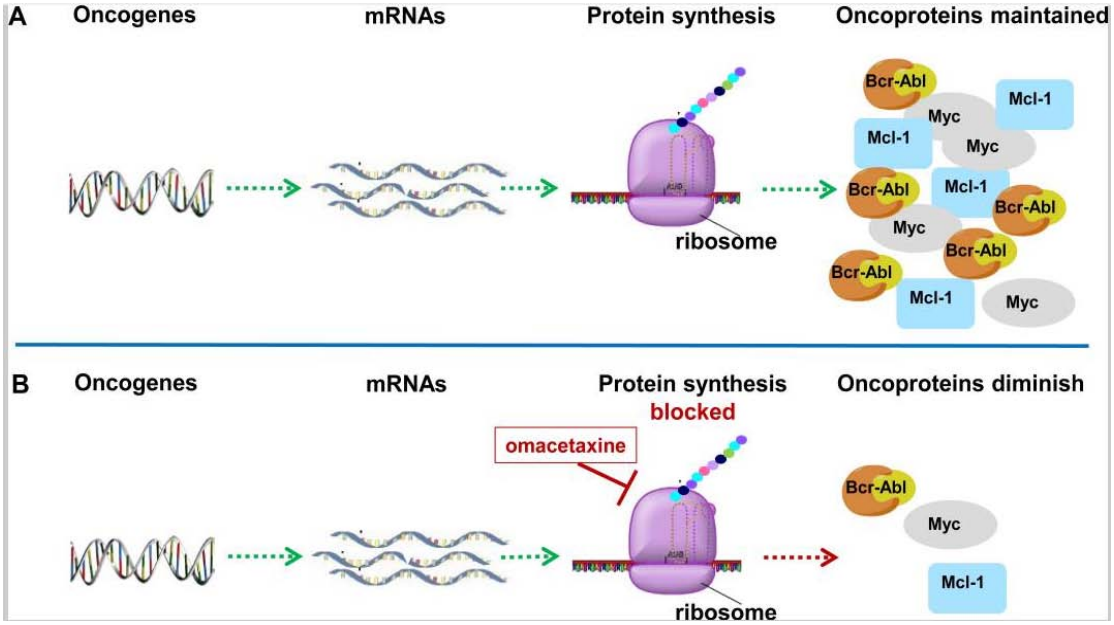


Figure 23 : Synthèse d'oncoprotéines et mécanisme d'action De l'omacetaxine
A : Les oncogènes sont transcrits en ARNm, puis synthétisés sur des ribosomes pour produire des oncoprotéines telles que BCR-ABL, Mcl-1, Myc. B : Les oncogènes sont transcrits mais la synthèse des protéines sur les ribosomes est bloquée par l'action de l'omacétaxine. Ceci entraîne une inhibition globale de la synthèse des protéines. Les protéines avec de courtes demi-vies telles que BCR-ABL, Mcl-1 et Myc diminuent.(128)

a.2. Pharmacocinétique :

Pour comprendre sa pharmacocinétique, on a administré de l'omacétaxine (1,25 mg / m2) deux fois par jour aux jours 1 à 14 tous les 28 jours pendant deux cycles. Il est rapidement absorbé et largement distribué, comme en témoigne un volume de distribution apparent de 126,8 L/m(129).

Les concentrations plasmatiques maximales d'omacétaxine ont été atteintes environ 30 minutes après l'injection sous-cutanée, et sa demi-vie terminale à l'état d'équilibre est de 7 heures.

Il est principalement métabolisé dans le foie, mais ne provoque pas de toxicité hépatique clinique. Un métabolite majeur de l'omacétaxine a été identifié comme étant 700 fois moins toxique. Son excrétion urinaire inchangée représentait 15% de la dose(125).

a.3. Effets indésirables :

Chez les patients atteints de LMC traités par l'omacétaxine seul ou en association avec des ITK ou d'autres agents, l'administration intraveineuse d'omacétaxine a provoqué une

granulocytopénie (0,5 × 10⁹/ L) chez 27% à 39% des patients et une thrombocytopénie (30 × 10^9/L) chez 13% -25% des patients. La myélosuppression est également l'effet secondaire principal de son administration sous-cutanée.

Les toxicités non hématologiques les plus fréquentes chez les patients atteints de LMC et traités par omacetaxine sont: diarrhée, fatigue, fièvre, nausée, asthénie, céphalée, anorexie, hyperglycémie, érythème au site d'injection et tachycardie / douleur thoracique(129).

a.4. Posologie et mode d'administration :

Administré à raison de 1,25 mg / m² 2 fois par jour pendant 14 jours consécutifs tous les 28 jours jusqu'à la réponse, puis pendant 7 jours tous les 28 jours comme traitement de maintien(130).

a.5. Interactions médicamenteuses :

L'omacétaxine et son métabolite n'inhibent pas les principales enzymes du cytochrome P450 ni la glycoprotéine. Leur potentiel à induire les enzymes du cytochrome P450 n'a pas été déterminé de façon concluante. Des essais cliniques supplémentaires d'interaction médicamenteuse n'étaient pas justifiés(125).

b. radotinib (SUPECT®):

Le radotinib (IY5511HCL) a été récemment introduit localement en Corée du Sud. Il peut être utilisé dans le traitement de deuxième intention de la LMC en phase chronique, et il n'est approuvé que par la FDA coréenne dans un cadre initial en 2012(131).

Le radotinib est un inhibiteur oral de la BCR-ABL de haute affinité, et qui présente une forte ressemblance structurale avec l'imatinib et en particulier avec le nilotinib(131).

De plus, des études précliniques ont démontré la supériorité du radotinib sur l'imatinib dans les lignées de LMC de type sauvage et mutante BCR-ABL(132), à l'exception de T315I.

Cependant l'expérience avec le radotinib acquise à ce jour est relativement limitée par rapport aux autres ITK de deuxième génération, et il y a encore un besoin d'essais internationaux multicentriques recrutant plus de patients de différents groupes raciaux et ethniques avec un suivi plus long en termes d'efficacité et de sécurité(131).

5. Stratégie thérapeutique :

5.1. Recommandations thérapeutiques selon l'ELN 2013:

On utilise en pratique en dehors des essais cliniques l'un des trois ITK approuvés pour cette indication, à savoir l'imatinib(400 mg/jour), le nilotinib (300 mg deux fois par jour) et le dasatinib (100 mg/jour).

Ces 3 ITK peuvent également être utilisés en deuxième ligne ou dans les lignes subséquentes, à la dose standard ou plus élevée (400 mg deux fois par jour pour l'imatinib, 400 mg deux fois par jour pour le nilotinib et 70 mg deux fois par jour ou 140 mg une fois par jour pour le dasatinib).

Le bosutinib (500 mg une fois par jour) a été approuvé par la FDA pour les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur (112). Le ponatinib (45 mg une fois par jour) a également été approuvé par la FDA pour les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par ITK (117). Également approuvé, l'omacétaxine, qui est un médicament non-TKI approuvé par la FDA des États-Unis (125, 126) chez les patients chez lesquels un traitement antérieur par ITK a échoué, et le radotinib, qui est disponible en Corée du sud (131) .

Les recommandations de traitement pour la PC sont proposées dans le Tableau XXII.

Ces recommandations sont basées sur une évaluation critique de l'efficacité, mais il est reconnu et recommandé que le choix de l'ITK doit tenir compte de la tolérance et de la sécurité, ainsi que des caractéristiques du patient, notamment l'âge et les comorbidités, sans oublier les considérations socio-économiques, qui peuvent prédire des toxicités particulières avec les différents ITK.

L'allogreffe des CSH continue à être un traitement important des patients qui ne répondent pas durablement aux ITK. Au cours des 14 dernières années, le moment de la transplantation est passé à la troisième ou à la quatrième ligne après l'échec des ITK de deuxième ligne. Cependant, la situation actuelle est plus complexe étant donné que les patients peuvent être traités à l'avance avec différents ITK (9) .

Tableau XXII : Recommandations thérapeutiques en phase chronique (9)

Première ligne	Imatinib, nilotinib ou dasatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie uniquement en cas de réponse sub-optimale au début du traitement (risque élevé, Mutations ACC/Ph+)
Deuxième ligne, intolérance à l'ITK de 1ère ligne	Un des autres ITK recommandés en première ligne (imatinib, nilotinib, dasatinib)
Deuxième ligne, échec de l'imatinib en première ligne	Dasatinib ou nilotinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie
Deuxième ligne, échec du nilotinib en première ligne	Dasatinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe
Deuxième ligne, échec du dasatinib en première ligne	Nilotinib ou bosutinib ou ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe
Troisième ligne, échec et/ou intolérance à 2 ITK	L'un des ITK restants ; allogreffe recommandée chez tous les patients éligibles
Toutes les lignes, mutations T315I	Ponatinib Typage HLA chez les patients et membres de la fratrie ; rechercher un donneur de cellules souches non apparenté ; envisager une allogreffe

Les recommandations thérapeutiques au cours d'une PA et d'une PB sont présentées dans le Tableau XXIII(9). Elles sont basées sur des résultats d'études rétrospectives et prospectives à bras unique.

Tableau XXIII : Recommandations sur la stratégie thérapeutique pour la LMC en PA ou PB (9)

PA ou PB chez des patients nouvellement diagnostiqués, naïfs aux ITK	• Imatinib 400 mg*2/jour ou Dasatinib 70 mg*2/jour ou 140 mg une fois/jour • Recherche d'un donneur de cellules souches. • Ensuite, une allogreffe est recommandée pour tous les patients en PB et pour les patients en PA n'atteignant pas une réponse optimale. • Une chimiothérapie peut être nécessaire avant l'allogreffe, pour contrôler la maladie
PA ou PB constituant une progression à partir d'une PC chez des patients déjà traités par ITK	• L'un des autres ITK n'ayant pas été utilisé avant la progression (ponatinib en cas de mutation T315I), puis allogreffe chez tous les patients. • Une chimiothérapie est fréquemment nécessaire pour rendre les patients éligibles à une allogreffe

5.2. Optimisation thérapeutique des ITK

a. Adaptation posologique et gestion des EI :

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. Un grand nombre de ces effets sont des effets communs (Tableau XXIV) à l'ensemble des ITK. D'autres, sont plus spécifiques de certains ITK (Tableau XXV) (44). Dans le tableau XXVI sont présentées des recommandations de gestion des principaux EI.

Tableau XXIV : Gestion des EI communs entre différents ITK (44)

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 ¾.
Rétention hydrique – œdèmes: Les œdèmes sont des effets fréquents avec l'imatinib mais très sévères 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, • Utilisation de diurétiques pour les cas les plus sévères) • Le risque d'épanchement pleural justifie une imagerie pulmonaire.
Effets cutanés: La toxicité cutanée est relativement fréquente avecl'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:	• S'hydrater fréquemment. • Prévoir éventuellement une supplémentation orale en calcium, en magnésium • Les dérivés de la quinine peuvent être efficaces.
Arthralgies:	• Les douleurs osseuses peuvent nécessiter un traitement par AINS
Effets digestifs : Les nausées, diarrhées et douleurs abdominalesreprésentent les effets digestifs lesplus fréquents.	• Un traitement symptomatique : antiémétiques en évitant la dompéridone • Traitement antidiarrhéique : le lopéramide en complément d'une réhydratation orale. • Ces événements peuvent être pris en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement.
Syndrome de lyse tumorale:	• Vérifier l'absence d'un taux d'acide urique élevé ou d'une déshydratation avant instauration du traitement.
Perturbations biologiques : •Les hyperglycémies,hypophosphatémies, hypokaliémies et un risquede dyslipidémies(1 % d'hypercholestérolémiesde grades 3/4). • Hypothyroïdisme	• 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:	• 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.

Tableau XXV: Adaptation des doses des ITK pour les cytopénies au cours de la LMC en phase chronique (133)

Type d'ITK et dose	Cytopénie	Recommandations
Imatinib 400mg/j	Neutropénie <1000/mm³	Interrompre l'imatinib jusqu'un taux de neutrophiles ≥1500/mm³ et reprendre à 400 mg/j (premier épisode) ou 300 mg/j (deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm³	Interrompre l'imatinib jusqu'un taux de plaquettes ≥75 000 / mm³ et reprendre à 400 mg/j (premier épisode) ou 300 mg/j(deuxième épisode)
Dasatinib 100 mg/j	Neutropénie <500/mm³	Interrompre le dasatinib jusqu'un taux de neutrophiles ≥1000/mm³ et reprendre à 100 mg/j (premier épisode) ou 80 mg/j (deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm³	Interrompre le dasatinib jusqu'un taux de plaquettes ≥50 000/mm³ et reprendre à 100 mg/j (premier épisode) ou 80 mg/j (deuxième épisode)
Nilotinib 300 mg *2/j ou 400 mg *2/j	Neutropénie <1000/mm³	Interrompre le nilotinib jusqu'un taux de neutrophiles >1000/mm³ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou 400 mg/j (deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm³	Interrompre le nilotinib jusqu'un taux de plaquettes ≥50 000/mm³ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou 400 mg/j (deuxième épisode)
Bosutinib 500 mg/j	Neutropénie <1000/mm³	Interrompre le bosutinib jusqu'un taux de neutrophiles >1000/mm³ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou réduire de 100 mg/j (deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm³	Interrompre le bosutinib jusqu'un taux de plaquettes ≥50 000/mm³ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou réduire de 100 mg/j (deuxième épisode)
Ponatinib 45 mg/j	Neutropénie <1000/mm³	Interrompre l'imatinib jusqu'un taux de neutrophiles ≥1500/mm³ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou réduire de 15 mg/j (deuxième épisode)
	Thrombocytopénie <50,000/mm³	Interrompre le ponatinib jusqu'un taux de plaquettes ≥75 000/mm³ et reprendre à la même dose (premier épisode) ou réduire de 15 mg (deuxième épisode)

Tableau XXVI: Gestion des principaux effets indésirables liés aux différents ITK (133)

ITK	Effets indésirables	Recommandations
Dasatinib	Epanchements pleuraux	• Interruption de Dasatinib jusqu'à la résolution spontanée • Les corticostéroïdes oraux peuvent accélérer la récupération • Passer à un autre ITK ou réintroduire avec prudence à une dose plus faible • Ponction pleurale dans les cas graves
	HTAP	• Évaluer la pression artérielle pulmonaire lors du développement de symptômes suggestifs • Arrêt du dasatinib et passer à un autre ITK • Gestion spécifique par des spécialistes
Nilotinib	Hyperglycémie	• Mesures hygiéno-diététique • Instaurer ou ajuster traitement antidiabétique
	Hypercholestérolémie	• Mesure hygiéno-diététique • Débuter les statines en fonction des niveaux de LDL-C et du risque cardio-vasculaire
	Occlusion artérielle	• Arrêt du nilotinib et passer à un autre ITK • Prise en charge spécifique par les cardiologues
Bosutinib	Diarrhée	• Initier les antidiarrhéiques • Interruption du bosutinib dans les cas graves et reprise à une dose plus faible
Ponatinib	HTA	• Initier un traitement antihypertenseur, de préférence avec des IEC. La TA cible est <140/90 mmHg • Interruption du ponatinib en cas d'HTA sévère ou si la PA n'est pas contrôlée médicalement et reprendre à une dose plus faible après amélioration • Interrompre le ponatinib en cas de symptômes potentiellement mortels ou d'HTA persistante non contrôlée malgré les antihypertenseurs
	Occlusion artérielle	• Cesser le ponatinib et rechercher une autre alternative • Prise en charge spécifique par les cardiologues
	Thrombose veineuse et artérielle	• Retenir le ponatinib et initier l'anticoagulation • Reprendre à la dose originale ou plus faible avec prudence lors de la récupération et de l'atteinte des taux thérapeutiques d'anticoagulation • Recherche de facteurs de risque (par exemple, thrombophilie héréditaire ou acquise connue)
	Pancréatite	• Retenir le ponatinib et reprendre à une dose plus faible après résolution • Arrêter le ponatinib en cas de pancréatite menaçant le pronostic vital

La toxicité liée aux ITK dans notre série était similaire à ce qui a été rapporté dans la littérature. En général nos patients avaient une bonne tolérance.

a.1. Première ligne :

La toxicité à l'Imatinib dans notre série a été rencontrée chez 4 patients (soit 33,3%)

- Une patiente a présenté une toxicité hématologique grade 4 et toxicité cardiaque, ce qui a nécessité l'arrêt temporaire de l'Imatinib pendant 1 mois avec transfusion et d'un traitement cardioprotecteur et anti-inflammatoire.
- La 2ème patiente a présenté une toxicité hématologique grade 3 et un œdème du visage jugulés par la réduction des doses à 300mg/j.
- Les 2 autres patients ont eu des crampes musculaires et œdème des paupières inférieures spontanément résolutifs sans avoir recours à la baisse ou l'arrêt du traitement.

Il n'a pas été observé d'effets secondaires plus marqués dans notre série en comparaison à l'étude IRIS(134).

Les effets secondaires rencontrés lors de l'essai IRIS étaient : œdème superficiel, crampes musculaires, nausée, rashs cutanés. La toxicité hématologique grade 3 et 4 était plus rare.La toxicité hépatique de grade 3 et 4 a été rencontrée dans l'essai IRIS(134) chez 5, 3 % de leurs patients (6).

Dans la série de Jiang et al.(135)aucun patient n'a présenté de toxicité hématologique ou non-hématologique de grade 4.

La toxicité hématologique de grade 3 a été rencontrée dans 49% des cas. Les toxicités non hématologiques courantes rapportées par Jiang et al. (135)étaient : œdème (74,7%), nausée (48,3%), douleur osseuse (42,5%), éruption cutanée (36,8%), diarrhée (34,5%), fièvre (23,0%) et crampes (11,5%). L'altération de la fonction hépatique chez 3,4% de leurs patients.

Les taux de leucopénie, de thrombocytopénie et d'anémie de grade 3-4 dans la série d'Entasoltan et al. (136)étaient respectivement de 16%, 25% et 3%.Les autres effets non hématologiques étaient : douleur osseuse (27%), éruption cutanée (13%), crampes (8%), nauséeet diarrhée (6%). Toxicité hépatique notée chez 10% des cas.

a.2. Deuxième ligne :

Dans notre série la toxicité au nilotinib a été rencontrée chez 1 patient (soit 33,3%), à type de toxicité hématologique grade 3 nécessitant la réduction des doses à 600mg/j.

Les événements non hématologiques, tous grades confondus, les plus fréquemment rapportés dans la série de Kantarjian et al. (137)étaient : les éruptions cutanées (28%), les nausées et le prurit (24% chacun) et les céphalées et l'asthénie (19% chacune). Des toxicités de grade 3 ou 4 ont été observées chez 3% ou moins des patients.

Les anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportées par Kantarjian et al. (137) étaient : la neutropénie (29%) et la thrombocytopénie (29%). La neutropénie et la thrombocytopénie étaient généralement gérables avec des interruptions et des réductions de dose, qui étaient nécessaires chez respectivement 10% et 19% des patients.

Dans la série de Shabneez et al. (138) l'effet indésirable hématologique le plus fréquent était une thrombocytopénie isolée grade 4 (41,7%). Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient la myalgieet la céphalée (21.4% chacune).

Dans la série de Cony-Makhoul et al. (139) les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment rapportés (≥10% des patients) étaient le prurit (16,4%), l'asthénie (13,7%) et la peau sèche (13%).Leseffets hématologiquesont été observés chez quatre patients et étaient mal documentés: cytopénie (un patient), neutropénie (un patient), thrombocytopénie (un patient), anémie (deux patients) et hémotoxicité non précisée (un patient).

a.3. Troisième ligne :

La toxicité au dasatinib dans notre série a été rencontrée chez 1 patient (soit 50%) à type de toxicité hématologique n'ayant pas nécessité d'arrêt de traitement.

5.3. Réponse au traitement :

a. En première ligne :

La réponse à l'ITK est le facteur pronostique le plus important.

Dans les versions précédentes des recommandations de l'ELN, la réponse au traitement de première intention était limitée à l'imatinib. Cependantles nouvelles recommandations(9) ne portent passur quel ITK utiliser, mais sur la nature de la réponse à atteindre, quel que soit l'ITK utilisé.

La réponse optimale est associée à un meilleur résultat à long terme avec une survie moyenne comparable à celle de la population générale, ce qui indique que le traitement utilisé doit être maintenu.

L'échec signifie que le patient doit recevoir un traitement différent pour limiter le risque de progression et de décès.

Entre optimal et échec, il y a une zone intermédiaire : avertissement anciennement appelée réponse sub-optimale. L'avertissement implique que les caractéristiques de la maladie et la réponse au traitement nécessitent une surveillance plus fréquente pour permettre des changements opportuns en cas d'échec thérapeutique(9).

Dans la définition de la réponse (Tableau XXVII), l'un des éléments controversés est la valeur de la réponse moléculaire précoce, en particulier après 3 mois de traitement. Une concentration de transcrits BCR-ABL > 10 % a été considérée comme significative sur le plan pronostique dans plusieurs études (140, 141). Cependant, le groupe estime qu'une mesure unique de la concentration de transcrits de BCR-ABL n'est pas suffisante pour définir un échec nécessitant un changement de traitement, tandis que deux tests (à 3 et 6 mois) et des tests supplémentaires intermédiaires fournissent davantage d'éléments pour décider du changement de traitement. Les échecs doivent être distingués en échecs primaires (incapacité à atteindre une réponse donnée à un moment donné) et secondaires (perte de la réponse)(9).

Tableau XXVII : Définition de la réponse au traitement par ITK (tous les ITK) en première ligne(9)

	Optimale	Avertissement	Echec
Au début du traitement	NA	Haut risque ou ACC/Ph+, autres anomalies chromosomiques	NA
A 3 mois	BCR-ABL1 ≤ 10 % et/ou Ph+ ≤ 35 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ 36-95%	RHC non atteinte et/ou Ph+ > 95 %
A 6 mois	BCR-ABL1 < 1 % et/ou Ph+ 0	BCR-ABL1 1-10% et/ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ > 35 %
A 12 mois	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 > 0,1-1 %	BCR-ABL1 > 1 % et/ou Ph+ > 0
Ensuite, et à tout moment	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	Perte de RHC Perte de RCyC Perte confirmée de RMM* Mutations ACC/Ph+

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

Dans notre série 9 de nos patients ont été mis sous imatinib à la dose de 400mg/j en 2 prises en première ligne. A noter qu'un patient a été exclu de cette partie vu qu'il nous a été convié en résistance.Leurs réponses étaient les suivantes (Tableau XXVIII):

a.1. A 3mois :

Les résultats de notre série se rapprochent de ceux de la série de Jiang et al. (135) faite en Chine, d'Entasoltan et al. (136)faite en Algérie et d'Alvarado et al. (142)faite aux états unis avec un taux de réponse optimale respectivement de 77,7%, 98,1%, 83% et 100%.

a.2. A 6mois :

Le taux de réponse optimale est de dans notre série, rejoint celui noté par la série de Jiang et al. (135), et d'Alvarado et al. (142), de l'essai IRIS (134) et de Hanfstein et al. (143)qui est respectivement de 50%, 68,5%, 83%, 68% et 63%.

Pour ce qui est de l'avertissement, il était de 37% dans notre étude, 11% dans la série d'Alvarado et al. (142) , 17% dans l'essai IRIS (134)et 25% dans la série de Hanfstein et al. (143).

A noter que le taux d'échec dans notre série était de 12,5% comparativement à la littérature qui a rapporté des taux à 6% dans la série d'Alvarado et al. (142), 15% dans l'essai IRIS (134) et 28% dans la série de Hanfstein et al. (143).

a.3. A 12 mois :

La réponse optimale à 12mois dans notre série est de 42,8% ce qui concorde avec les résultats de la littérature qui sont comme suit : 35% dans la série d'Entasoltan et al. (136), 70% dans la série d'Alvarado et al. (142) et 50% dans l'essai IRIS (134).

A propos de l'avertissement, il était de 42,8% dans notre série, 17% dans la série d'Alvarado et al. (142)et 30% dans l'essai IRIS (134).

L'échec thérapeutique noté chez nos patients était de 14,3% suivant les résultats rapportés dans la littérature qui étaient de 13% dans la série d'Alvarado et al. (142) et 21% dans l'essai IRIS (134).

a.4. A 18 mois :

On avait un taux de réponse optimale de 80%, ce qui concorde avec celui décrit par Entasoltan et al. (136), Alvarado et al. (142) et l'essai IRIS (134), qui était respectivement de 35%, 45% et 50%.

Aucun échec thérapeutique n'a été rapporté dans notre série à cette étape, alors qu'il était de 23% dans la série d'Alvarado et al. (142).

a.5. A 24 mois :

La réponse optimale dans notre série était de 100% alors qu'elle ne dépassait pas les 67% dans la série d'Entasoltan et al. (136).

Tableau XXVIII : Comparaison des taux de réponse en première ligne dans les différentes séries

Séries	Réponse	Durée				
		3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
IRIS (134)	Optimale	–	68%	50%	50%	–
	Avertissement	–	17%	30%	–	–
	Echec	–	15%	21%	–	–
Jiang et al. (135)	Optimale	98,1%	68,5%	–	–	–
	Avertissement	–	–	–	–	–
	Echec	–	–	–	–	–
Entasoltan et al. (136)	Optimale	83%	–	35%	35%	67%
	Avertissement	–	–	–	–	–
	Echec	–	–	–	–	–
Alvarado et al. (142)	Optimale	100%	83%	70%	45%	–
	Avertissement	–	11%	17%	32%	–
	Echec	–	6%	13%	23%	–
Hanfstein et al. (143)	Optimale	–	63%	–	–	–
	Avertissement	–	25%	–	–	–
	Echec	–	28%	–	–	–
Notre série	Optimale	77,7%	50%	42,8%	80%	100%
	Avertissement	–	37,5%	42,8%	20%	–
	Echec	22,2%	12,5%	14,3%	–	–

b. En 2ème et 3ème ligne :

Les définitions de réponse au traitement de deuxième ligne (Tableau XXIX) sont limitées au dasatinib et au nilotinib, mais jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, elles peuvent provisoirement s'appliquer également aux autres ITK. Ces définitions ont des implications thérapeutiques profondes, car elles délimitent les limites difficiles et critiques entre les ITK et allogreffe(9).

Tableau XXIX : Définition de la réponse à un traitement de deuxième ligne(9)

	Optimale	Avertissement	Echec
Au début du traitement	NA	Pas de RHC ou perte de RHC sous imatinib ou Pas de RCy avec un ITK de première ligne ou risque élevé	NA
A 3 mois	BCR-ABL1 ≤ 10 % et/ou Ph+ < 65 %	BCR-ABL1 >10 % et/ou Ph+ 65-95 %	Pas de RHC ou Ph+ >95 % ou nouvelles mutations
A 6 mois	BCR-ABL1 ≤ 10 % et/ou Ph+ < 35 %	Ph+ 35-65 %	BCR-ABL1 >10 % et/ou Ph+ >65 % et/ou nouvelles mutations
A 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
Ensuite, et à tout moment	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	ACC/Ph- (-7 ou 7q-) ou BCR-ABL1 >0,1 %	Perte de RHC ou perte de RCyC ou RCyP Nouvelles mutations Perte confirmée de RMM* ACC/Ph+

Dans notre série 3 de nos patients (soit 30%) ont été mis sous Nilotinib à la dose de 800mg/j en 2 prises par jour en 2ème ligne après résistance à l'imatinib. A noter qu'aucune mutation ou ACA n'a été retrouvé.

Un de ces patients nous a été transféré de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat.

Nos réponses étaient comme suit (Tableau XXX) :

b.1. A 3mois :

Le taux de réponse optimale dans notre série, rejoint celui noté par la série de Kim et al. (144) qui est respectivement de 66,6% et 64%.

Concernant l'avertissement il était de 33,3% dans notre série, et de 34% dans la série de Kim et al. (144).

b.2. A 6 mois :

Le taux de réponse optimale dans notre série était de 33,3%, s'approchant ainsi des résultats de Kantarjian et al. (137) avec un taux de 48%, contrairement aux résultats de Shabneez et al. (138) qui étaient de 77,5%.

L'avertissement dans notre série était de 33,3% ce qui dépasse largement les résultats de la série de Shabneez et al. (138) avec un taux de 7,5%.

L'insuffisance de réponse chez ce patient est due à l'arrêt du traitement durant une période de 2 mois par défaut d'approvisionnement par la mutuelle.

Notre taux d'échec était à 33,3% en opposition aux données retrouvées par Shabneez et al. (138)qui étaient de 15%.

b.3. A 12 mois :

Le taux de réponse optimale dans notre étude était de 66,6% ce qui reste bas par rapport à celui décrit par Cony-Makhoul et al. (139) qui était de 93,2%.

2 de nos patients étaient en avertissement, tandis que l'autre était en échec nécessitant ainsi son passage au traitement 3ème ligne.

b.4. A 18 mois :

A cette étape aucun de nos patients n'avait obtenu une réponse optimale contrairement à la série de Cony-Makhoul et al. (139)qui avait un taux de 77,9%.

b.5. A 24 mois :

La réponse optimale n'a été atteinte chez aucun de nos patients, à l'opposé des résultats décrits par Cony-Makhoul et al. (139)qui étaient de 85,1%.

Le taux d'avertissement chez nous était de 100% alors qu'il ne dépassait pas 14,9% chez Cony-Makhoul et al. (139).

Tableau XXX : Comparaison des taux de réponse en deuxième ligne dans les différentes séries

Séries	Réponse	Durée				
		3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Kim et al. (144)	Optimale	64%	-	-	-	-
	Avertissement	36%	-	-	-	-
	Echec	-	-	-	-	-
Kantarjian et al. (137)	Optimale	-	48%	-	-	-
	Avertissement	-	-	-	-	-
	Echec	-	-	-	-	-
Shabneez et al. (138)	Optimale	-	77,5%	-	-	-
	Avertissement	-	7,5%	-	-	-
	Echec	-	15%	-	-	-
Cony-Makhoul et al. (139)	Optimale	-	-	93,2%	77,9%	85,1%
	Avertissement	-	-	-	22,1%	14,9%
	Echec	-	-	-	-	-
Notre série	Optimale	66,6%	33,3%	66,6%	-	-
	Avertissement	33,3%	33,3%	-	100%	100%
	Echec	-	33,3%	33,3%	-	-

2 de nos patients (soit 20%) ont été mis sous traitement de troisième ligne (ITK de 2ème génération) : Dasatinib à la dose de 140mg/j en prise unique, suite à leur résistance au Nilotinib.

Dans la littérature les taux de réponse étaient calculés de façon générale sans tenir compte de son délai. Les taux des meilleures réponses dans les séries d'Ongoren et al. (145), Quintas-Cardama et al. (146) et Garg et al. (147) étaient respectivement de 90 % ,57% et 31%.

Les réponses chez nos patients étaient comme suit (Tableau XXXI) :

Tableau XXXI : Réponse au traitement de troisième ligne chez nos patients

		3 mois	6mois	12 mois	18 mois
Réponse	Optimale	-	-	-	-
	Avertissement	100%	50%	100%	100%
	Echec	-	50%	-	-

Ces résultats sont dus à la non disponibilité du dasatinib au Maroc (circuit d'ATU compliqué pour les patients des FAR) ce qui crée des difficultés d'approvisionnement, retentissant ainsi sur la qualité de la réponse moléculaire.

5.4. Arrêt d'ITK chez les patients atteints de LMC avec une réponse moléculaire profonde :

Le succès de l'imatinib et des ITK de deuxième génération a considérablement modifié les résultats pour les patients atteints de LMC. Puisque les patients atteints de LMC traités par ITK ont une espérance de vie presque normale, deux questions importantes doivent être prises en compte: 1 : la qualité de vie et les aspects éthiques du traitement et 2 : l'impact économique du traitement des patients pendant leur vie.

L'une des meilleures façons de considérer ces deux points est de poser la question sur l'arrêt de l'ITK chez les patients répondant bien.

Une telle stratégie a été proposée maintenant dans plusieurs études, et plus de 900 patients ont officiellement arrêté l'ITK à travers le monde pour l'efficacité moléculaire dans les essais cliniques(6).

Cependant, de nombreuses questions sur la profondeur de la rémission moléculaire, la durée du traitement, les facteurs prédictifs et la sécurité sont encore ouvertes et sont discutées. Les recommandations les plus récentes sur la LMC, du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'European LeukemiaNet (ELN) proposent la poursuite indéfinie du traitement par ITK chez tous les patients répondeurs(6).

Cependant, au cours des dernières années, diverses études cliniques ont exploré la possibilité d'interrompre le traitement par ITK chez des patients présentant des réponses moléculaires profondes soutenues(Tableau XXXII)(6).

L'interruption du traitement peut être envisagée chez certains patients, même en dehors des études cliniques, si une surveillance adéquate, certifiée et rigoureuse peut être assurée mensuellement. Cela est particulièrement important chez les femmes en âge de procréer susceptibles d'avoir atteint une réponse optimale, car une conception et une grossesse sont contre-indiquées au cours d'un traitement par ITK.

Chez ces patientes l'interruption d'ITK est envisageable, avec ou sans utilisation de IFN-α, sous surveillance moléculaire très fréquente, lorsque la réponse optimale est stable pendant au moins deux ans.

Tableau XXXII: Études cliniques sur l'interruption des ITK (6)

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

6. Suivi thérapeutique :

La réponse peut être évaluée soit par des tests moléculaires seuls soit par des tests cytogénétiques seuls, en fonction des installations locales de laboratoire, mais lorsque cela est possible, les tests cytogénétiques et moléculaires sont recommandés jusqu'à ce qu'une RCyC et une RMM soient atteintes (Tableau XXXIII). Ensuite, une RQ-PCR peut être suffisante. Une analyse des mutations par séquençage de Sanger conventionnel est recommandée en cas de progression, d'échec ou d'alerte. En cas d'échec, d'alerte ou du développement de caractéristiques myélodysplasiques (leucopénie, thrombocytopénie ou anémie inattendue), une Analyse chromosomique (AZC) des cellules médullaires en métaphase est recommandée(9).

Tableau XXXIII : Recommandations pour la surveillance cytogénétique et moléculaire(9)

Lors du diagnostic	Analyse chromosomique (AZC) de cellules médullaires en métaphase FISH en cas de négativité du Ph pour identifier des translocations cryptiques PCR qualitative (identification du type de transcrits)
Au cours du traitement	PCR quantitative en temps réel (RQ-PCR) pour la détermination du niveau des transcrits de BCR-ABL1 sur l'échelle internationale, à effectuer tous les trois mois jusqu'à une RMM (BCR-ABL1 $\leq$ 0,1 % ou RM$^{3\cdot0}$) ait été atteinte, puis tous les 3 à 6 mois et/ou AZC sur des cellules médullaires en métaphase (au moins 20 métaphases) à effectuer à 3, 6 et 12 mois jusqu'à ce qu'une RCyC ait été atteinte, puis tous les 12 mois. Lorsqu'une RCyC a été atteinte, une FISH peut être effectuée sur les cellules sanguines. Si une surveillance moléculaire adéquate peut être assurée, les tests cytogénétiques peuvent être suspendus.
Échec, progression	RQ-PCR, analyse des mutations et AZC de cellules médullaires en métaphase. Immunophénotypage en Phase Blastique.
Alerte	Les tests moléculaires et cytogénétiques doivent être effectués plus fréquemment. Une AZC des cellules médullaires en métaphase est recommandée en casde myélodysplasie ou d'ACC/Ph- avec atteinte du chromosome 7

FISH, hybridation in situ enfluorescence (fluorescence in situ hybridization) ; ACC/Ph-, anomalies chromosomiques clonales dans des cellules Ph-.

7. Evolution :

Malgré les résistances aux différents traitements utilisés chez nos patients, aucun d'entre eux n'avait une progression de la maladie.

Il est important de noter que dans notre série le taux de mortalité est à 0%, ce qui reste un bon résultat par rapport aux données de la littérature qui avaient des taux variants entre 8,33% et 30% (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV : Taux de mortalité dans différentes séries

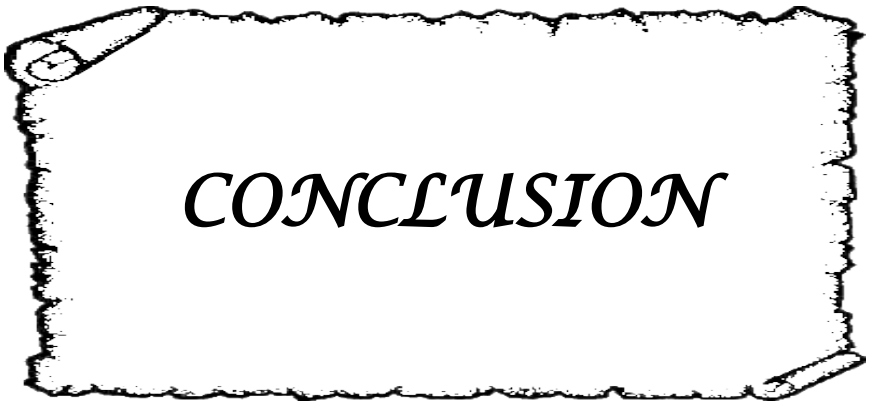
Séries	Nombre des patients au début de l'étude	Nombre de décès	Taux de décès (%)
Ongoren et al. (145)	21	4	19,04%
Quintas-Cardama et al. (146)	23	7	30%
Garg et al. (147)	34	4	8,33%
Ribeiro et al. (148)	25	4	11,76%
Notre série	10	0	0%

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude et à la lumière des difficultés rencontrées au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, nous proposons les recommandations suivantes aux acteurs de la santé :

S'engager dans la lutte contre les hémopathies malignes au même titre que les maladies infectieuses, et cela par :

- ✓ La formation davantage de spécialistes en hématologie dans l'espoir de régionaliser les structures de diagnostiques et de prise en charge des hémopathies garant d'un diagnostic précoce.
- ✓ Faciliter l'accès aux moyens diagnostiques pour l'ensemble des patients.
- ✓ Mettre en place un système de sécurité sociale aidant à la prise en charge des patients souffrant d'hémopathies à titre général
- ✓ Promouvoir la recherche scientifique sur la LMC
- ✓ Instaurer davantage de laboratoires spécialisés dans l'étude génétique.
- ✓ Elaborer une politique sanitaire permettant une meilleure couverture médicale et rendant le traitement disponible et accessible dans les différents centres d'onco-hématologies : universitaires, régionaux et pourquoi pas provinciaux.
- ✓ Eduquer les patients sur l'importance de la réalisation des bilans périodiques et du suivi correcte des instructions médicales



CONCLUSION

Depuis longtemps la leucémie myéloïde chronique constitue un modèle en oncohématologie car c'était la première anomalie chromosomique décrite dans une affection maligne, mais dont la leucémogenèse a été particulièrement bien étudiée permettant ainsi des avancées thérapeutiques majeures.

Elle est associée à une anomalie génétique récurrente : le chromosome Philadelphie, translocation réciproque équilibrée t(9 ; 22), qui aboutit à un gène de fusion BCR-ABL, puis une protéine anormale à activité tyrosine kinase, responsable de la transformation leucémique

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, néanmoins la résistance à ce médicament a donné naissance au développement des ITK de deuxième génération : la dasatinib ; le nilotinib et le bosutinib qui ont fait preuve pour la plupart des mutations, sauf la redoutable mutation T315I. Ceci a conduit les scientifiques à développer un ITK de troisième génération ; c'est le Ponatinib.

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

Cependant, les ITK ne permettent pas l'éradication de la maladie et l'apparition de mutants résistants a orienté les chercheurs vers de nouvelles pistes thérapeutiques, indépendantes du ciblage de l'oncogène BCR-ABL, notamment l'omacetaxine mepesuccinate.

Pourtant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique reste le seul traitement curatif à l'heure actuelle.

Notre travail confirme les avancées majeures réalisées dans le traitement de la LMC grâce à l'utilisation des ITK.

Cependant il présente quelques limites :

- Son caractère rétrospectif ;
- Faible échantillon dû à la courte période de l'étude ;
- Difficulté à suivre les recommandations du suivi et du switch, caractéristique des études de vraie vie.

Des recommandations nationales sont vivement attendues afin d'harmoniser les pratiques et les adapter au contexte socio-économiques des patients.

RESUMES

Résumé

Notre travail est une étuderétrospective de 10 cas de LMC traités par ITK hospitalisés de Janvier 2015 à décembre 2016, au service de médecine interne de l'hôpital militaireAvicenne de Marrakech.

Dans notre étude l'âge moyen est de 54,5 ans, avec un sexe ratio de 1. La pesanteur de l'hypochondre gauche est la circonstance de découverte la plus fréquente dans 60% des cas. Cliniquement la splénomégalie est présente chez tous nos patients, de façon isolée ou associée à une pâleur cutanéomuqueuse.

Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme, myélogramme, caryotype et recherche du transcrit BCR-ABL par biologie moléculaire. L'hémogramme a objectivé une hyperleucocytosedans 100% des cas, une anémie dans 80% des cas et une thrombocytose dans 60% des cas. Le myélogramme a montré une moelle riche avec un taux de blaste <5% dans 90% des cas, étant ainsi en phase chronique. Au caryotype, tous les patients avaient la translocation t(9 ; 22). La biologie moléculaire a détecté le transcrit BCR-ABL dans 100% des cas.

Selon le score pronostique de sokal, 60% de nos patients étaient à haut risque, 10% à risque intermédiaire et 30% à faible risque.

Sur le plan thérapeutique, 80% de nos patients ont été mis sous hydroxyurée en attente de la confirmation du diagnostic. Tous nos patients ontété mis sous imatinib en première ligne dont 3 (soit 30%) ont nécessités le recours au traitement de deuxième ligne par nilotinib. Parmi ces derniers, 2 ont été mis sous dasatinib comme traitement de troisième ligne.

Sur le plan évolutif aucun cas de décès ou de progression de la maladie n'a été objectivé.

Abstract

Our work is a retrospective study of 10 cases of CML treated by TKI between January 2015 and December 2016, carried out at the Internal Medicine Department of the Avicenna Military Hospital of Marrakech.

In our study, the average age is 54.5 years with a sex ratio of 1. The heaviness of the left hypochondrium is the most common circumstance of discovery in 60% of cases. Clinically, splenomegaly is present in all patients, either alone or associated with cutaneomucous pallor.

All patients had a haemogram, myelogram, karyotype, and a BCR-ABL transcript search by molecular biology. The haemogram shows leukocytosis in 100% of cases, anemia in 80% and thrombocytosis in 60% of cases. The myelogram shows a rich marrow with a blast rate <5% in 90% of the cases, being, thus, in the chronic phase. At karyotype, all patients had the translocation t (9; 22). Molecular biology detected the BCR-ABL transcript in 100% of cases.

According to sokal prognostic score, 60% of our patients were at high risk, 10% at intermediate risk and 30% at low risk.

Therapeutically, 80% of our patients were put on hydroxyurea, pending confirmation of the diagnosis. All our patients were put on imatinib in the first line, 3 (or 30%) of which required the use of second line treatment with nilotinib, 2 of them were treated with dasatinib as third line treatment.

On the evolutionary level, no cases of death or progression of the disease have been documented.

ملخص

يعد عملنا هذا دراسة استعادية لـ 10 حالات من الإبيضاض النقوي المزمن و التي تمت معالجتها بمثبطات التيروزين كيناز و ذلك بين الفترة الممتدة بين يناير 2015 إلى ديسمبر 2016 ، في قسم الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

يناهز متوسط الأعمار في دراستنا هذه 54.5 سنة. يعتبر ثقل الناحية المراقية اليسرى ظرف الاكتشاف الأكثر شيوعًا في ٪60 من الحالات. و بحسب التشخيص السريري ، يتواجد تضخم الطحال لدى جميع المرضى ، إما منفردا أو مرتبطا بشحوب مخاطي جلدي.

استفاد جميع المرضى من فحص للصيغة الدموية ، وصف للنخاع ، خريطة صبغية و بحث عن نسخة BCR-ABL بواسطة البيولوجيا الجزيئية. تبين الصيغة الدموية عن تكاثر للكريات البيضاء بنسبة ٪100 من الحالات, و فقر الدم في ٪80 من الحالات, و كثرة الصفيحات في ٪60 من الحالات. و أظهر وصف النخاع نخاعا غنيا مع معدل أقل من ٪5 من الخلايا الأرومية في ٪90 من الحالات وبذلك صُنفوا في الطور المزمن. في الخريطة الصبغية ، كان لدى جميع المرضى الإزفاء ما بين الصبغيين 9 و22. في البيولوجيا الجزيئية تم العثور على النسخة BCR-ABL في ٪100 من الحالات.

حسب التصنيف التوقعي Sokal, فقد كانت ٪60 من الحالات ذات خطورة عالية, و ٪10 ذات خطورة متوسطة في حين أن ٪30 كانت ذات خطورة منخفضة.

على المستوى العلاجي, تم علاج ٪80 من مرضانا بدواء "hydroxyurée" في انتظار تأكيد التشخيص. بعد التشخيص تم وضع جميع مرضانا على "imatinib" كعلاج الخط الأول , 3 (٪30) منهم تطلبوا استخدام علاج الخط الثاني ب "nilotinib". و من بين المرضى الثلاث, تمت معالجة مريضين ب "dasatinib" كعلاج الخط الثالث.

على مستوى تطورالحالات لم يتم تسجيل أي حالة وفاة أو تطور للمرض.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

- **Identité :**
- **Age :**
- **Sexe :** M /_/ F /_/
- **Origine :**
- **Couverture sociale :**
- **Antecedants :**
  - Tabagisme /_/
  - Prise médicamenteuse /_/
  - Exposition aux rayons ionisants /_/
  - Intoxication aux hydrocarbures /_/
  - Autres
- **Circonstances de découverte :**
  - Fortuite /_/
  - Pesanteur du flanc gauche /_/
  - Syndrome anémique /_/
  - Syndrome hémorragique /_/
  - Signes généraux :
    - Fièvre /_/
    - Amaigrissement /_/
    - Sueurs nocturnes /_/
    - AEG /_/
- **Examen clinique :**
  - Syndrome anémique /_/ Syndrome infectieux /_/
  - Splénomégalie /_/ Hépatomégalie /_/
  - Adénopathies /_/
- **Bilan :**
  - *Hémogramme + frottis sanguin :*
    - ✓ GB :
    - ✓ PNN :
    - ✓ PNB :
    - ✓ PNE :
    - ✓ HB : GR : Hématocrite :
    - ✓ PQ :
    - ✓ Myélémie :
    - ✓ Blastes :
  - *Myélogramme :*
    - ✓ Lignée granuleuse :

- ✓ Lignée érythrocytaire :
- ✓ Lignée mégacaryocyaire :

- *Caryotype +/- FISH :*
  - ✓ Translocation t (9 ; 22) :
  - ✓ Autres anomalies cytogénétiques :
- *Recherche de la mutation BCR-ABL par biologie moléculaire :*
  - ✓ Positive :
  - ✓ Négative :
  - ✓ IS :

- **Phase d'évolution au moment du diagnostic :**
  - ✓ Chronique /_/
  - ✓ Accélérée /_/
  - ✓ Blastique :
    - LAM /_/
    - LAL /_/
- **Score de Sokal :**
- **Traitement :**
  - **Première ligne :**
    - Symptomatique :
      - ✓ Antalgique :
      - ✓ Antibiotique :
      - ✓ Transfusion :
    - Préphase :
      - ✓ Dose :
      - ✓ Durée :
    - Inhibiteur de la tyrosine kinase :
      - ❖ Type :
      - ❖ Dose :
  - **Deuxième ligne :**
    - Inhibiteur de la tyrosine kinase :
      - ❖ Type :
      - ❖ Dose :
  - **Troisième ligne :**
    - Inhibiteur de la tyrosine kinase :
      - ❖ Type :
      - ❖ Dose :
  - **Allogreffe :**
- **Suivi :**
  - **Réponse au traitement (ELN 2013) :**

- 1ère ligne :

	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Réponse hématologique					
Réponse cytogénétique					
Réponse Moléculaire					

- 2ème ligne :

1 / Cause :

- Intolérance :
- Résistance :
  - Mutation /_/
  - Perte de réponse sans mutation /_/

2/

	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Réponse hématologique					
Réponse cytogénétique					
Réponse Moléculaire					

- 3ème ligne :

1 / Cause :

- Intolérance :
- Résistance :
  - Mutation /_/
  - Perte de réponse sans mutation /_/

2 /

	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Réponse hématologique					
Réponse cytogénétique					
Réponse Moléculaire					

- Tolérance :
  - Toxicité hématologique :
  - Toxicité non hématologique :
  - Décès :
    - Suite à la maladie :
    - Autre :

BIBLIOGRAPHIE

1. **Vardiman J. W., Thiele J. , Arber D. A., Brunning R. D., Borowitz M. J. , Porwit A., et al.**
The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.
Blood. 2009;114(5):937-51.

2. **Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J. , Le Beau M.M., et al.**
The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.

3. **Société Française d'Hématologie.**
Leucémie myéloïde chronique. Hématologie. 2007;13(5): 328-30.

4. **Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M.**
Chronic myeloid leukaemia. Lancet. 2007;370(9584):342-50.

5. **Druker B. J. , Tamura S. , Buchdunger E. , Ohno S. , Segal G. M., 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(5):561-6.

6. **Mahon F.X., Saußele S.**
Discontinuation or Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response. Chronic Myeloid Leukemia: Springer; 2016. p. 197-206.

7. **Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A., Robertson J.E., et al.**
Prognostic discrimination in" good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984;63(4):789-99.

8. **Sokal J.E., 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):1352-7.

9. **Baccarani M. , Deininger M. W., Rosti G. , Hochhaus A. , Soverini S., Apperley J. F., et al.**
European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872-84.

10. **Chomel J. C. , Sorel N. , Mayeur-Rousse C., Turhan A. G.**
Les syndromes myéloprolifératifs. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2009;24(2):69-85.

11. Goldman John M.
Chronic Myeloid Leukemia: A Historical Perspective. Seminars in Hematology.47(4):302-11.

12. Spain Peter D., Kadan-Lottick N.
Observations of unprecedented remissions following novel treatment for acute leukemia in children in 1948. Journal of the Royal Society of Medicine. 2012;105(4):177-81.

13. Virchow R.
Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin: Meidinger; 1856.

14. Nowell P.C.
Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. The Journal of clinical investigation. 2007;117(8):2033-5.

15. Rowley J.D.
A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature. 1973;243(5405):290.

16. Fialkow P.J., Jacobson R.J., Papayannopoulou T.
Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. The American journal of medicine. 1977;63(1):125-30.

17. Groffen J., Stephenson J.R., Heisterkamp N., de Klein A., Bartram C.R., Grosveld G.
Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell. 1984;36(1):93-9.

18. Leguay T., Mahon F.X.
Leucémie myéloïde chronique. EMC-Hématologie. 2005;2(3):187-205.

19. Elidrissi Errahhali M., Elidrissi Errahhali M., Boulouiz R., Seddik R., Andaloussi KS., Nafl H., et al.
Epidemiological, Clinical, Biological and Therapeutic Characteristics of Myeloproliferative Neoplasms in Eastern Morocco. Journal of Hematology & Transfusion. 2016;4(2):1046.

20. Harrison S.J., Johnson P.R., Holyoake T.L.
The Scotland Leukaemia Registry audit of incidence, diagnosis and clinical management of new patients with chronic myeloid leukaemia in 1999 and 2000. Scottish medical journal. 2004;49(3):87-90.

21. **Höglund M., Sandin F., Hellström K., Björeman M., Björkholm M., Brune M., et al.**
Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. Blood. 2013;122(7):1284-92.

22. **Chen Y., Wang H., Kantarjian H., Cortes J.**
Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. Leukemia & lymphoma. 2013;54(7):1411-7.

23. **Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J., Lindörfer D., Burgstaller S., Sertic D., et al.**
The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336.

24. **Société Algérienne d'Hématologieet de Transfusion Sanguine.**
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE: Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie. 2010;3:6-10.

25. **Rohrbacher M., Hasford J.**
Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). Best Practice & Research Clinical Haematology. 2009;22(3):295-302.

26. **Rohrbacher M., Berger U., Hochhaus A., Metzgeroth G., Adam K., Lahaye T., et al.**
Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. Leukemia. 2009;23(3):602.

27. **Corm S., Micol J., Leroyer A., Daudignon A., Preudhomme C., Poulain S., et al.**
Kinetic of chronic myeloid leukaemia (CML) prevalence in Northern France since the introduction of imatinib. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(15_suppl):7088-.

28. **Jabbour E., Kantarjian H.M., Jones D., Shan J., O'Brien S., Reddy N., 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.

29. **Segbena A.Y., Kueviakoe I.M.D., Agbetiafa K., Padaro E., Layibo Y., Dorkenoo A., et al.**
Leucémie myéloïde chronique et imatinib, expérience du CHU Campus de Lomé au Togo. Médecine et Santé Tropicales. 2012;22(3):307-11.

30. **Smith A.G., Painter D., Howell D.A., Evans P., Smith G., Patmore R., et al.**
Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. BMJ open. 2014;4(1):e004266.

31. **Bade M-A., Andia A., Djibrilla A., Beydou S., Brah S., Daou M., et al.**
Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase dans le Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique: Expérience du Niger. HEALTH SCIENCES AND DISEASES. 2015;16(3).

32. **Mertelsmann R., Engelhardt M., Berger D.P., Moreau P.**
Précis d'hématologie et d'oncologie: Springer Science & Business Media; 2011.

33. **Deininger M., Bose S., Gora-Tybor J., Yan X., Goldman J.M., Melo J.V.**
Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. Cancer research. 1998;58(3):421-5.

34. **Turhan Ali G.**
Leucémie myéloïde chronique: actualités biologiques et thérapeutiques. Bulletin du cancer. 2005;92(1):75-82.

35. **Daley G.Q., Van Etten R.A., Baltimore D.**
Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science. 1990;247(4944):824-30.

36. **Pignon J.M., editor**
Translocation bcr-abl: méthodes diagnostiques et intérêt clinique. Annales de Biologie Clinique; 1998.

37. **Espinoza J. P., Cardenas V. J., Jimenez E. A., Angulo M. G., Flores M. A., Garcia J. R.**
A complex translocation (9;22;16)(q34;q11.2;p13) in chronic myelocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 2005;157(2):175-7.

38. **De Klein A., Van Kessel A.G., Grosveld G., Bartram C.R., Hagemeijer A., Bootsma D., et al.**
A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. Nature. 1982;300(5894):765.

39. **Hantschel O., Superti-Furga G.**
Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. Nature reviews Molecular cell biology. 2004;5(1):33.

40. **Goldman J.M., Melo J.V.**
Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. New England Journal of Medicine. 2003;349(15):1451-64.

41. **Melo J.V.**
The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype [editorial; comment]. Am Soc Hematology; 1996.

42. **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)[see comments]. Blood. 1996;88(7):2410-4.

43. **Deininger M., Goldman J.M., Melo J.V.**
The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;96(10):3343-56.

44. **Lemare F., Cazin J.L., Limat S., Aulagner G.**
Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie: Elsevier Masson; 2016.

45. **Gordon M.Y., Dowding C.R., Riley G.P., Goldman J.M., Greaves M.F.**
Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. Nature. 1987;328(6128):342.

46. **Pendergast A.M., Muller A.J., Havlik M.H., Maru Y., Witte O.**
BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine-dependent manner.
Cell. 1991;66(1):161-71.

47. **Oda T., Heaney C., Hagopian J.R., Okuda K., Griffin J.D., Druker B.J.**
Crkl is the major tyrosine-phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. Journal of Biological Chemistry. 1994;269(37):22925-8.

48. **Pelicci G., Lanfrancone L., Salcini A.E., Romano A., Mele S., Grazia M.B., et al.**
Constitutive phosphorylation of Shc proteins in human tumors. Oncogene. 1995;11(5):899-907.

49. **De Groot R.P., Raaijmakers J., Lammers J.J., Jove R., Koenderman L.**
STAT5 activation by BCR-Abl contributes to transformation of K562 leukemia cells. Blood. 1999;94(3):1108-12.

50. **Skorski T., Bellacosa A., Nieborowska-Skorska M., Majewski M., Martinez R., Choi J., et al.**
Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI-3k/Akt-dependent pathway. The EMBO journal. 1997;16(20):6151-61.

51. **Del Peso L., González-García M., Page C., Herrera R., Nuñez G.**
Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. Science. 1997;278(5338):687-9.

52. **Amarante-Mendes G.P., Kim C.C., Liu L., Huang Y., Perkins C.L., Green D.R., 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(5):1700-5.

53. Faderl S., Talpaz M., Estrov Z., O'Brien S., Kurzrock R., Kantarjian H.M.
The biology of chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 1999;341(3):164-72.

54. Kantarjian H Thompson PA, Cortes JE, editor
Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. Mayo Clinic proceedings; 2015: Elsevier.

55. Treuil Pascal.
La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. Actualités Pharmaceutiques. 2008;47(473):25-30.

56. Speck B., Bortin M.M., Champlin R, Goldman J.M., Herzig R.H., Mcglave P.B., et al.
Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. The Lancet. 1984;323(8378):665-8.

57. Guilhot F.
Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr-abl. Hématologie. 1995;1(2):133-44.

58. Mukiihi J.M., Nyirenda C.M., Paul B., Aduwuyi J.O., Mzula E.I.B, Malata H.N.
Chronic myeloid leukaemia in central Africans. East African medical journal. 2003;80(9):470-5.

59. Mupepe M.D., Ngwala D., Kabengele O.B., Mpwate K.S.
Profil épidémioclinique, aspects thérapeutiques et évolutifs de la Leucémie Myéloïde chronique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. Annales Africaines de Médecine. 2013;6(3).

60. Kohobo C.
Leucémie myéloide chronique: experience du service d'hematologie Clinique de l'hopital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Thèse de medecine N°346, Rabat 2016 2016.

61. Agharbi F-Z.
La leucémie myéloïde chronique, avancées diagnostiques et thérapeutiques (à propos de 23 cas), Thèse de medecine N°86 , FES 2008.

62. Benaouda A.
Approches épidémiologiques de la leucémie myéloïde chronique à Tlemcen: UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD 2010.

63. **Mbethe G.G., Mounguengui D., Magne C., Ondounda M., Yboutsi L., Ibaba J., et al.**
Évaluation de l'imatinib dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique au Gabon À propos de dix-sept cas. Médecine et Santé Tropicales. 2016;26(2):184-8.

64. **Chemegni B.C., Nlend M.C.N., Dime P.A.N., Ndom P.**
Survie des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Traitement par Imatinib à Yaounde. HEALTH SCIENCES AND DISEASES. 2016;17(3).

65. **El Mouhidi G.**
Les aspects ciniques et cytogenetiques de la leucemie myloide chronique, thèse de medecine N°186, FES 2015.

66. **Lang A. S., Mounier M., Roques M., Chretien M. L., Boulin M.**
A retrospective study of the prescribing and outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia over a period of more than 10 years. J Clin Pharm Ther. 2015;40(4):391-7.

67. **Baccar M.N.**
Prise en Charge de la Leucémie Myéloïde Chronique par les Inhibiteurs de la Tyrosine-Kinase : Expérience tunisienne & Revue de litératture. Faculté de Médecine de Tunis 2013.

68. **Tardieu S., Brun-Strang C., Berthaud P., Michallet M., Guilhot F., Rousselot P., et al.**
Management of chronic myeloid leukemia in France: a multicentered cross-sectional study on 538 patients. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14(8):545-53.

69. **Tulliez M.**
Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique: L'imatinib (glivec®) implications pour l'approche diagnostique et le suivi biologique de la maladie. Revue Francaise des Laboratoires. 2003;2003(358):45-50.

70. **Hernández J. M., del CañizoM. C., Cuneo A., García J. L., Gutiérrez N. C., González M., et al.**
Clinical, hematological and cytogenetic characteristics of atypical chronic myeloid leukemia. Annals of Oncology. 2000;11(4):441-4.

71. **Ledoux M-P., Natarajan-Ame S.**
Leucémie myéloïde chronique: des réponses et des questions. Médecine thérapeutique. 2013;19(2):128-38.

72. **Dine G., . Rehn Y, Brahimi S., Ammar N.A., Gaillard B., Bocq Y., et al.**
Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2013;28(4):201-6.

73. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J.C., et al.
A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(11):850-9.

74. Gratwohl A., Hermans J., Goldman J.M., Arcese W., Carreras E., Devergie A., et al.
Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. The Lancet. 1998;352(9134):1087-92.

75. Bories D., Devergie A., Gardembas-Pain M., Kuentz M., Legros L., Mahon F-X., et al.
Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Hématologie. 2003;9(6):497-512.

76. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., Guilhot J., Saussele S., Rosti G., et al.
Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score.
Blood. 2011;118(3):686-92.

77. Rousselot P., Rochant H., Turhan A.G., Bernheim A., Bories D., Recher C., et al.
Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. Médecine thérapeutique. 2000;6(2):129-40.

78. Eclache V., Lejeune F.
Détection du chromosome Philadelphie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique: Places respectives de la cytogénétique de l'hybridation in situ en fluorescence et de l'analyse moléculaire par RT-PCR. Revue Française des Laboratoires. 2002;2002(339):27-31.

79. McGlave P.B., De Fabritiis P., Deisseroth A., Goldman J., Barnett M., Reiffers J., et al.
Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: results from eight transplant groups. The Lancet. 1994;343(8911):1486-8.

80. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., et al.
Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-51.

81. Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J., Kolb H.J., Pralle H., Hossfeld D.K., et al.
Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group [see comments]. Blood. 1994;84(12):4064-77.

82. **Ohnishi K., Ohno R., Tomonaga M., Kamada N., Onozawa K., Kuramoto A., et al.**
A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood. 1995;86(3):906-16.

83. **Kang E.M., Hsieh M.M., Metzger M., Krouse A., Donahue R.E., Sadelain M., et al.**
Busulfan pharmacokinetics, toxicity, and low-dose conditioning for autologous transplantation of genetically modified hematopoietic stem cells in the rhesus macaque model. Experimental hematology. 2006;34(2):132-9.

84. **Madaan K., Kaushik D., Verma T.**
Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy. Expert review of anticancer therapy. 2012;12(1):19-29.

85. **Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J., Kolb H. J., Pralle H., Hossfeld D. K., et al.**
Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. Blood. 1993;82(2):398-407.

86. **Kujawski L.A., Talpaz M.**
The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. Cytokine & growth factor reviews. 2007;18(5-6):459-71.

87. **Paul M.K., Mukhopadhyay A.K.**
Tyrosine kinase-role and significance in cancer. International journal of medical sciences. 2004;1(2):101.

88. **Roskoski R.J.**
Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. Pharmacological research. 2015;94:9-25.

89. **Bardina C., Tafzi N., Declèves X., Huet E., Chast F.**
Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. Revue Francophone des Laboratoires. 2007;2007(395):31-5.

90. **Delbaldo C.**
Pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD) de l'imatinib (Glivec®). Therapie. 2007;62(2):87-90.

91. **Peng B., Lloyd P., Schran H.**
Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clinical pharmacokinetics. 2005;44(9):879-94.

92. **Merlin J-L.**
Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. La Lettre du pharmacologue. 2008;22(2):51-62.

93. **Labussière H., Hayette S., Tigaud I., Michallet M., Nicolini F-E.**
Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. Bulletin du Cancer. 2007;94(10):863-9.

94. **Medeiros B.C., Possick J., Fradley M.**
Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. Blood reviews. 2018.

95. **Hartmann J.T., Haap M., Kopp H-G., Lipp H-P.**
Tyrosine kinase inhibitors-a review on pharmacology, metabolism and side effects. Current drug metabolism. 2009;10(5):470-81.

96. **Jabbour E., Kantarjian H., Cortes J., editors.**
Chronic myeloid leukemia and second-generation tyrosine kinase inhibitors: when, how, and which one? Seminars in hematology; 2010: Elsevier.

97. **Nicolini F-E., Ducastelle S., Corm S.**
Résistances à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la leucémie myéloïde chronique. Quelle stratégie adopter? Hématologie. 2007;13(6):457-64.

98. **Roche-Lestienne C., Preudhomme C.**
Résistance au Glivec®: actualités. Hématologie. 2007;13(1):43-53.

99. **Pavey T., Hoyle M., Ciani O., Crathorne L., Jones-Hughes T., Cooper C., et al.**
Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. 2012.

100. **Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., Bhalla 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(10):3540-6.

101. **O'Hare T., Walters D.K., Deininger M.W. N., Druker B.J.**
AMN107: Tightening the grip of imatinib. Cancer Cell. 2005;7(2):117-9.

102. Van Erp N. P., Gelderblom H., Guchelaar H. J.
Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev. 2009;35(8):692-706.

103. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia UK: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta426.

104. Tal E., Dan J., Michal A., Yulia V., Haim M.
Nilotinib-Associated Acute Pancreatitis. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(1):e3-e.

105. Xu C., Reck B.H., Xue Z., Huang L., Baker K. L., Chen M., et al.
Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. Br J Cancer. 2010;102(9):1371-7.

106. Rosti G., Castagnetti F., Gugliotta G., Palandri F., Baccarani M.
Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. Cancer Treat Rev. 2012;38(3):241-8.

107. Lindauer M., Hochhaus A.
Dasatinib. Recent Results Cancer Res. 2010;184:83-102.

108. Cortes J.E., Jimenez C.A., Mauro M.J., Geyer A., Pinilla-Ibarz J., Smith B.D.
Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2017;17(2):78-82.

109. Uz B., Dolasik I.
An unexpected and devastating adverse event of dasatinib: Rhabdomyolysis. Leuk Res Rep. 2016;5:1-2.

110. Haouala A., Widmer N., Duchosal M. A., Montemurro M., Buclin T., Decosterd L. A.
Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood. 2011;117(8):e75-87.

111. Khoury H. J., Cortes J. E., Kantarjian H. M., Gambacorti-Passerini C., Baccarani M., Kim D. W., et al.
Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood. 2012;119(15):3403-12.

112. **Doan V., Wang A., Prescott H.**
Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. Am J Health Syst Pharm. 2015;72(6):439-47.

113. **Stansfield L., Hughes T. E., Walsh-Chocolaad T. L.**
Bosutinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. Ann Pharmacother. 2013;47(12):1703-11.

114. **Isfort S., Keller-v Amsberg G., Schafhausen P., Koschmieder S., Brummendorf T. H.**
Bosutinib: a novel second-generation tyrosine kinase inhibitor. Recent Results Cancer Res. 2014;201:81-97.

115. **Moguillansky N. I., Fakih H. A. M., Wingard J. R.**
Bosutinib induced pleural effusions: Case report and review of tyrosine kinase inhibitors induced pulmonary toxicity. Respir Med Case Rep. 2017;21:154-7.

116. **Cortes J. E., Gambacorti-Passerini C., Kim D. W., Kantarjian H. M., Lipton J. H., Lahoti A., et al.**
Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(10):684-95.e6.

117. **Gainor J. F., Chabner B. A.**
Ponatinib: Accelerated Disapproval. Oncologist. 2015;20(8):847-8.

118. **O'Hare T., Shakespeare W. C., Zhu X., Eide C. A., Rivera V. M., Wang F., et al.**
AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. Cancer Cell. 2009;16(5):401-12.

119. **Massaro F., Molica M., Breccia M.**
Ponatinib: A Review of Efficacy and Safety. Curr Cancer Drug Targets. 2017.

120. **Miller G. D., Bruno B. J., Lim C. S.**
Resistant mutations in CML and Ph(+)ALL - role of ponatinib. Biologics. 2014;8:243-54.

121. **Poch Martell M., Sibai H., Deotare U., Lipton J. H.**
Ponatinib in the therapy of chronic myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2016;9(10):923-32.

122. **Muller M. C., Cervantes F., Hjorth-Hansen H., Janssen J.J.W.M., Milojkovic D., Rea D., et al.**
Ponatinib in chronic myeloid leukemia (CML): Consensus on patient treatment and management from a European expert panel. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;120:52-9.

123. **Dorer D. J., Knickerbocker R. K., Baccarani M., Cortes J. E., Hochhaus A., Talpaz M., et al.**
Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. Leuk Res. 2016;48:84-91.

124. **Cortes J., Digumarti R., Parikh P. M., Wetzler M., Lipton J. H., Hochhaus A., et al.**
Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2013;88(5):350-4.

125. **Alvandi F., Kwitkowski V. E., Ko C. W., Rothmann M. D., Ricci S., Saber H., et al.**
U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Omacetaxine Mepesuccinate as Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. Oncologist. 2014;19(1):94-9.

126. **Khoury H. J., Cortes J., Baccarani M., Wetzler M., Masszi T., Digumarti R., et al.**
Omacetaxine mepesuccinate in patients with advanced chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to tyrosine kinase inhibitors. Leuk Lymphoma. 2015;56(1):120-7.

127. **Kurtin S. E., Matta L.**
Omacetaxine Mepesuccinate: A New Treatment Option for Patients With Chronic Myelogenous Leukemia. J Adv Pract Oncol. 2013;4(4):257-62.

128. **Gandhi V., Plunkett W., Cortes J. E.**
Omacetaxine: a protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res. 2014;20(7):1735-40.

129. **Chen Y., Li S.**
Omacetaxine mepesuccinate in the treatment of intractable chronic myeloid leukemia. Onco Targets Ther. 2014;7:177-86.

130. **Cortes J. E., Nicolini F. E., Wetzler M., Lipton J. H., Akard L., Craig A., et al.**
Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors including imatinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(5):584-91.

131. **Eskazan A.E., KeskinD.**
Radotinib and its clinical potential in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: an update. Therapeutic advances in hematology. 2017;8(9):237-43.

132. **Kim S-H., Menon H., Jootar S., Saikia T., Kwak J-Y., Sohn S-K, et al.**
Efficacy and safety of radotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors. Haematologica. 2014:haematol. 2013.096776.

133. Rea D.
Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Ann Hematol. 2015;94 Suppl 2:S149-58.

134. S.G. O'Brien, Guilhot F., Goldman J.M., Hochhaus A., Hughes T.P., Radich J.P., et al.
International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM). Blood. 2008;112(11):186-.

135. Jiang Q., Zhao D., Jin J., Wu D., Meng F., Hu J., et al.
A prospective, multi-centre clinical trial to evaluate the early clinical efficacy and safety of a generic imatinib in treating patients with chronic phase of chronic myelogenous leukemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2015;36(8):651-5.

136. Entasoltan B., Bekadja M. A., Touhami H., Mehalhal N., Zouaoui Z., Mesli N., et al.
Outcome of Frontline Treatment with "Generic" Imatinib In Adult Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Algerian Population: A Multicenter Study. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017;9(1):e2017062.

137. Kantarjian H. M., Giles F., Gattermann N., Bhalla 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(10):3540-6.

138. Shabneez H., Shaikh M.U.
Response and adverse effects of nilotinib in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients: data from a developing country. Clinical therapeutics. 2015;37(11):2449-57.

139. Cony-Makhoul P., Gardembas M., Coiteux V., Carpentier N., Pommier C., Violet I., et al.
Nilotinib after imatinib first-line: a real-life longitudinal cohort of patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase. British journal of haematology. 2018;180(3):356-64.

140. Neelakantan P., Gerrard G., Lucas C., Milojkovic D., May P., Wang L., 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.

141. Hughes T.P., Hochhaus A., Branford S., Müller M.C., Kaeda J.S., Foroni L., et al.
Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood. 2010;116(19):3758-65.

142. **Alvarado Y., Kantarjian H., O'Brien S., Faderl S., Borthakur G., Burger J., et al.**
Significance of Suboptimal Response to Imatinib, as Defined by the European LeukemiaNet, in the Long-Term Outcome of Patients With Early Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. Cancer. 2009;115(16):3709-18.

143. **Hanfstein B., Muller M. C., Hehlmann R., Erben P., Lauseker M., Fabarius A., et al.**
Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia. 2012;26(9):2096-102.

144. **Kim D.D., Lee H., Kamel-Reid S., Lipton J.H.**
BCR-ABL1 transcript at 3 months predicts long-term outcomes following second generation tyrosine kinase inhibitor therapy in the patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase who failed Imatinib. British Journal of Haematology. 2013;160(5):630-9.

145. **Ongoren S., Eskazan A.E., Suzan V., Savci S., Erdogan Ozunal I., Berk S., et al.**
Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. Hematology. 2017:1-9.

146. **Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Jones D., Nicaise C., O'Brien S., Giles F., et al.**
Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. Blood. 2007;109(2):497-9.

147. **Garg R.J., Kantarjian H., O'Brien S., Quintas-Cardama A., Faderl S., Estrov Z., et al.**
The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood. 2009;114(20):4361-8.

148. **Ribeiro B.F., Miranda E., de Albuquerque D.M., Delamain M.T., Oliveira-Duarte G., Almeida M.H., et al.**
Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors-a single center experience. Clinics. 2015;70(8):550-5.

قسم الطبيب

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلة وسْعِي في انقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلة رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإِنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغرَني، وأكون أختاً لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبِّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيدا

كليـــــــة الـطـب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

أطروحة رقم 107 سنة 2018

مثبطات التيروزين كيناز في الإبيضاض النقوي المزمن نموذج ناجح للعلاج الموجه.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **2018/05/02**

من طرف

الآنسة جمال الدين أمال

المزدادة في30 ماي 1991 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الإبيضاض النقوي المزمن- الصبغي فيلاديفيا - مثبطات التيروزين كيناز

اللجنة

السيدة	**ل. السعدوني** أستاذة في الطب الباطني.	**الرئيس**
السيد	**م. الزياني** أستاذ مبرز في الطب الباطني.	**المشرف**
السيد	**م. إ. التازي** أستاذ مبرز في أمراض الدم السريرية.	**الحكام**
السيدة	**ل. بن الجيلالي** أستاذة مبرزة في الطب الباطني.	
السيد	**س. قدوري** أستاذ مبرز في الطب الباطني.	