

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 08

**LES ASPECTS CYTOHÉMATOLOGIQUES DE
LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE ET
LEURS IMPACTS PRONOSTIC**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. NIHAL ZEKKARI

Née le 03 FEVRIER 1988 à TETOUAN

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : leucémie myéloïde chronique – granulopoïèse – cytologie
– score pronostic.

MEMBRES DE JURY

Mr. S. MRANI

Professeur de Virologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr. S. AMZAZI

Doyen de la faculté des sciences de Rabat

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. I. RATBI

Professeur Agrégée en Génétique médicale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الْعَلِيمِ الْحَكِيمِ

(الآية: 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRA OUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHRAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Saïd
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

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



Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie



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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

AVRIL 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AMMAR Haddou *

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

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL



Pr. AOUFI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha *
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine Aéronautique



Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID SAMIR
 Pr. AIT EL CADI MINA
 Pr. AMRANI HANCI LAILA
 Pr. AMOR MOURAD
 Pr. AWAB ALMAHDI
 Pr. BELAYACHI JIHANE
 Pr. BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN
 Pr. BENCHEKROUN LAILA
 Pr. BENKIRANE SOUAD
 Pr. BENNANA AHMED*
 Pr. BENSEFFAJ NADIA
 Pr. BENSNGHIR MUSTAPHA *
 Pr. BENYAHIA MOHAMMED *
 Pr. BOUATIA MUSTAPHA
 Pr. BOUABID AHMED SALIM*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB ALI *
 Pr. DENDANE TAREK
 Pr. DINI NOUZHA *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation



Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL HARTI JAOUAD
 Pr.EL JAOUDI RACHID *
 Pr.EL KABABRI MARIA
 Pr.EL KHANNOUSSI BASMA
 Pr.EL KHLOUFI SAMIR
 Pr.EL KORAICHI ALAE
 Pr.EN-NOUALI HASSANE *
 Pr.ERRGUIG LAILA
 Pr.FIKRI MERYIM
 Pr.GHANIMI ZINEB
 Pr.GHFIR IMADE
 Pr.IMANE ZINEB
 Pr.IRAQI HIND
 Pr.KABBAJ HAKIMA
 Pr.KADIRI MOHAMED *
 Pr.LATIB RACHIDA
 Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA
 Pr.MEDDAH BOUCHRA
 Pr.MELHAOUI ADYL
 Pr.MRABTI HIND
 Pr.NEJJARI RACHID
 Pr.OUKABLI MOHAMED *
 Pr.RAHALI YOUNES
 Pr.RATBI ILHAM
 Pr.RAHMANI MOUNIA
 Pr.REDA KARIM *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN HANAN
 Pr.ROSTOM SAMIRA
 Pr.ROUAS LAMIAA
 Pr.ROUIBAA FEDOUA *
 Pr.SALIHOUN MOUNA
 Pr.SAYAH ROCHDE
 Pr.SEDDIK HASSAN *
 Pr.ZERHOUNI HICHAM
 Pr.ZINE ALI *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
 Pr.GHOUNDALE OMAR *
 Pr.ZYANI MOHAMMAD*
 * Enseignants Militaires

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

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



Dedicaces



Je dédie cette thèse...



A ceux qui me sont les plus chers :

Ma mère : Chafika EL ASRAOUI

Je ne trouverai de mots assez forts pour vous exprimer mon affection et mon estime pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis ma naissance.

Mon père Mustapha ZEKKARI

Aucune expression, aussi élaborée qu'elle soit, ne pourrait traduire ma profonde gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices et de dévouement pour mon instruction et mon bien être.

Que Dieu, vous accorde la prospérité, la santé et la longévité.

J'espère que je sois à la hauteur de vos sacrifices et que votre bénédiction m'accompagne toujours.





A Mes sœurs

Hanane : mon âme sœur.

Zainab : la petite dynamo de la famille.

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

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

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

Que dieu vous protège et vous réserve un bon avenir.





Ces dédicaces ne seraient pas complètes sans une pensée pour ma grande famille, mes amis et pour les personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.



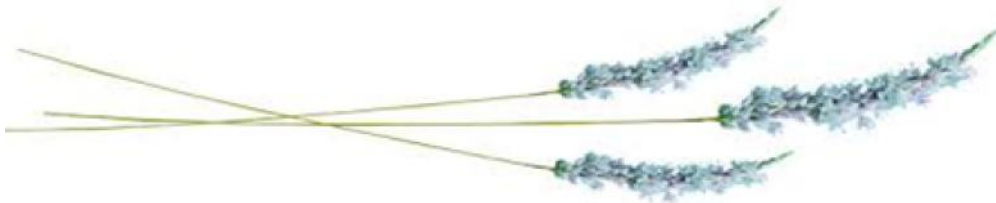
Remerciements





A DIEU

*Je remercie le bon Dieu tout puissant qui m'a donné
la force et la volonté d'achever cette thèse et je lui
rends grâce.*



*A notre Maître et Président de thèse
Monsieur Le Professeur Saàd MRANI
Professeur de Virologie*

*Vous nous avez honorablement, fait preuve de votre
qualité de maître, en acceptant de présider le jury de
notre thèse.*

*Nous avons, pendant longtemps, bénéficié de votre
savoir, votre manière d'enseignement et votre
bienveillance.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profond
respect et notre grande reconnaissance.*



*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur Le Professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie*

*Nous vous sommes également très reconnaissantes
pour nous avoir confiés un sujet aussi passionnant,
ainsi que pour tout le temps, la confiance et la liberté
que vous nous avez accordés tout le long de
l'élaboration de ce travail.*

*Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil
aimable et une gentillesse sans égale.*

*Qu'il nous soit permis d'exprimer notre profonde
reconnaissance et notre grande admiration pour votre
compétence et vos immenses qualités humaines et
professionnelles .*



*A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur Saaid AMZAZI
Doyen de la faculté des sciences de Rabat*

*L'honneur que vous nous faites ne fait que renforcer
notre estime pour vous.*

*Nous restons très touchées par la gentillesse avec
laquelle vous nous avez accueillies.*

*Que ce travail soit un témoignage de notre
considération et notre profonde gratitude.*



A notre Maître et Juge de thèse
Madame Le Professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie biologique

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Nous avons été très touchées par l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé.

Vos qualités professionnelles et humaines, votre ardeur et lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre.

Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance.



A notre Maître et Juge de thèse
Madame Le Professeur Ilham RATBI
Professeur Agrégée en Génétique Médicale

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger.

Nous restons très émues par l'amabilité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accueillies.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre grand respect et ma profonde admiration.



TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	HISTORIQUE DE LA LMC.....	3
III.	GENERALITE SUR LA LMC.....	6
	1. Epidémiologie.....	6
	2. Etiologie.....	7
	3. Physiopathologie.....	8
	3.1. Chromosome de Philadelphie et son équivalent moléculaire.....	8
	3.2. Leucémogénèse.....	10
IV.	RAPPEL SUR L'HEMATOPOIESE.....	12
V.	CIRCONSTANCES DE DECOUVETRTE.....	15
	1. Examen clinique.....	15
	1.1. Phase chronique.....	15
	1.2. Phase d'accélération.....	17
	1.3. Phase d'acutisation.....	17
	2. Examen cytologique.....	19
	2.1. Hémogramme.....	19
	2.1.1. Aspect du sang prélevé.....	19
	2.1.2. Paramètres hématologiques quantitatifs de la LMC.....	21
	2.1.3. Paramètres hématologiques qualitatifs de la LMC.....	23
	2.2. Myélogramme.....	32
	2.3. Biopsie ostéo-médullaire.....	36
	3. Examens Cytogénétiques.....	38
	3.1. Caryotype.....	38

3.2. FISH.....	39
4. Examen moléculaire.....	41
5. Autres examens biologiques.....	42
VI. PLACE DE LA LMC DANS LES HEMOPATHIES MALINES.....	43
1. Classification de l’OMS des hémopathies malines.....	43
2. Diagnostic différentiel.....	46
2.1. Lors de la phase chronique.....	46
2.2. Lors de la phase aiguë.....	48
VII. UTILITE DES DONNEES CYTOHEMATOLOGIQUES DANS LE SYSTEME DE SCORING DE LA LMC.....	49
1. Score de Sokal.....	50
2. Score européen de Hasford.....	52
3. Score de Gratwohl.....	53
4. Autres scores.....	55
VIII. TRAITEMENT DE LA LMC.....	57
1. Historique du traitement de la LMC.....	57
2. Traitements actuellement disponibles de la LMC.....	59
3. Intérêt des systèmes de scoring dans la prise en charge de la LMC.....	64
4. Prise en charge de la LMC.....	65
5. Suivi du traitement de la LMC.....	67
IX. CONCLUSION.....	71

LISTE DES ABREVIATIONS

ABL : gène d'Abelson.

ADN : acide désoxyribonucléique.

AEG : altération de l'état général.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ARN : acide ribonucléique.

ATP : adénosine triphosphate.

ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

BCR : breackpoint cluster region.

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique.

ELN : European LeukemiaNet.

FISH : fluorescence in situ hybridation.

IFN- : interféron alpha.

IM : imatinib mésylate.

ITK: inhibiteur de la tyrosine kinase.

LAI : leucémie aiguë indifférenciée.

LAL : leucémie aiguë lymphoïde.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LMC : leucémie myéloïde chronique.

MGG : May-Grünwald-Giemsa.

MO : moelle osseuse.

OMS : organisation mondiale de santé.

PDGFRA : platelet derived growth factor A

PDGFRB : platelet derived growth factor B

FGFRI : fibroblast growth factor receptor 1

PEG : polyéthylène glycol.

PFS : progression-free survival.

Ph : Philadelphie.

PV : polyglobulie de Vaquez.

RCyC : Réponse cytogénétique complète.

RCym : Réponse cytogénétique minime ou mineure.

RCyP : Réponse cytogénétique partielle.

RMM : réponse moléculaire majeure.

RQ-PCR : real-time quantitative polymerase chain reaction.

SMD : syndrome myélodysplasique.

SRC : sarcome.

TE : thrombocytémie essentielle.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs.....	4
Figure 2 : Pictogramme d'une radiation ionisante.....	7
Figure 3 : Formule développée du benzène.....	7
Figure 4 : La translocation réciproque t(9;22) responsable de la formation du chromosome Philadelphie.....	9
Figure 5 : Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure.....	9
Figure 6 : Voies de signalisation cellulaire de la protéine Bcr-abl.....	11
Figure 7 : L'hématopoïèse : la formation des lignées cellulaires.....	13
Figure 8 : La lignée granuleuse.....	14
Figure 9 : Echantillons de sang : à gauche : sujet normal. À droite : sujet souffrant de LMC.....	20
Figure 10 : Courbe de la myélémie en fonction de la leucocytose.....	22
Figure 11 : Cellules présentes dans le sang en cas de myélémie.....	23
Figure 12 : Polynucléaire neutrophile mature.....	24
Figure 13 : Myélocyte neutrophile.....	24
Figure 14 : Polynucléaire basophile mature.....	25
Figure 15 : polynucléaire basophile dégranulée lors de transformation blastique d'une LMC.....	25
Figure 16 : Polynucléaire éosinophile mature: noyau bilobé (en pince-nez); des vacuoles sont parfois visibles.....	26

Figure 17 : Eosinophile immature: noyau arrondi, cytoplasme contenant des granulations orangées et d'autres plus immatures (gris -rose).....	26
Figure 18 : Plaquettes normales.....	27
Figure 19 : Micromégacaryocyte.....	27
Figure 20 : Hématies matures.....	28
Figure 21 : Erythroblaste.....	28
Figure 22 : Frottis sanguin : LMC en phase chronique : Hyperleucocytose (100G/L) : polynucléose neutrophile et myélémie.....	29
Figure 23 : Frottis sanguin: LMC en accélération.....	29
Figure 24 : Transformation Myéloïde de la LMC.....	30
Figure 25 : Transformation Lymphoïde de la LMC.....	30
Figure 26 : L'évolution de quelques paramètres hématologiques au cours des différents stades de la LMC.....	31
Figure 27 : Myélogramme d'un patient atteint de LMC : Histiocyte bleu de mer.....	33
Figure 28 : Myélogramme : LMC phase chronique.....	34
Figure 29 : Myélogramme au cours d'une phase blastique de LMC : aspect évocateur de LAL.....	34
Figure 30 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO d'un excès de grands myéloblastes.....	35
Figure 31 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO de micromégacaryocytes et de blastes peu différenciés.....	35

Figure 32 : Comparaison d'une biopsie ostéomédullaire provenant d'un sujet sain et d'un sujet atteint de LMC: on constate la disparition des adipocytes.....	37
Figure 33 : Phase d'acutisation d'une leucémie myéloïde chronique : coupes sagittales pondérées en T1 (a) et T2 (b), coupe frontale pondérée en T1 après injection de gadolinium (c). Notez l'infiltration hétérogène de la moelle osseuse, notamment en pondération T2 et après de gadolinium.....	37
Figure 34 : L'anomalie Ph1 : translocation t(9;22)(q34;q11).....	38
Figure 35 : Sonde 5' BCR- 3'ABL : FISH sur chromosomes (FISH métaphasique) LMC Ph1.....	40
Figure 36 : Sonde 5' BCR- 3'ABL FISH sur noyaux (FISH interphasique). Cytospins de cellules de moelle triées CD34+.....	40
Figure 37 : Amplification BCR-ABL.....	41
Figure 38 : Classification des néoplasies myéloïdes selon l'organisation mondiale de la santé en 2008.....	44
Figure 39 : Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes.....	45
Figure 40 : Démarche du diagnostic différentiel de la SMP.....	48
Figure 41 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique.....	58
Figure 42 : Mécanisme d'action de l'imatinib.....	61
Figure 43 : Propositions thérapeutiques possibles pour la leucémie myéloïde chronique en 2007.....	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Incidences des symptômes de la LMC en phase chronique.....	16
Tableau II : Récapitulation de la symptomatologie clinique de la LMC.....	18
Tableau III : Les différents stades de la LMC en fonction des variations des taux des blastes selon l’OMS.....	22
Tableau IV : Score pronostic de sokal.....	51
Tableau V : Score de Hasford	52
Tableau VI : Score de Gratwohl.....	53
Tableau VII : Résultat selon le score de Gratwohl.....	54
Tableau VIII : Mode de calcul du Score de Hammersmith hôpital.....	56
Tableau IX : Critères de réponses au traitement et modalités de surveillance..	68
Tableau X : Définition des réponses initiales au traitement par imatinib d’après ELN 2009.....	69
Tableau XI : Signaux d'alarme chez les patients traités par l’imatinib.....	70

I. INTRODUCTION :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs (ou néoplasies myéloprolifératives selon la classification OMS 2008). Elle est caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique touchant les cellules hématopoïétiques, cette anomalie est due à une translocation réciproque équilibrée t (9 ; 22) (q34 ; q11) conduisant à la formation du chromosome Philadelphie (Ph1). 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.

La LMC présente généralement trois phases cliniques, une « phase chronique » relativement bénigne suivie d'une « phase d'accélération » de pronostic sombre et, enfin, d'une « Phase d'acutisation » fatale en absence de traitement qui se base essentiellement sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Une analyse cytohématologique est indispensable pour diagnostiquer la LMC, pour déterminer la phase de la maladie et aussi pour évaluer son pronostic afin de choisir le schéma thérapeutique adéquat au patient.

Dans ce travail, nous nous proposons de mettre la lumière sur les aspects cytohématologiques de la LMC et leur impact pronostic en répondant à ces questions :

- Quels sont les critères cytohématologiques de la LMC ?
- Quels sont les paramètres cytohématologiques permettant de caractériser une LMC et d'établir un diagnostic différentiel ?
- Quels sont les constantes logarithmiques utilisées pour évaluer le pronostic d'une LMC et quelle est l'utilité des données cytohématologiques dans les systèmes de scoring ?
- Quel sont les paramètres cytohématologiques utilisés dans le suivi thérapeutique des patients atteints de la LMC ?

II. HISTORIQUE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE :

La LMC a été premièrement décrite par Hughes Bennett, un médecin d'Edinburgh qui pensait que la maladie était une infection [1]. Quelques semaines plus tard, R. Virchow, qui a publié un cas similaire, a postulé que la maladie n'était pas infectieuse et il a estimé que la cause de la maladie était une altération dans l'hématopoïèse et a inventé le terme descriptif « Weisses blut » ou « sang blanc » qui est devenu en allemand « Leukämie » [2]. Le fait que les cellules leucémiques proviennent de la moelle osseuse a été reconnu par Neumann seulement en 1870. 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 ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de LMC, auquel ils ont donné le nom de la ville d'origine de sa découverte: le chromosome Philadelphie (Ph) [3]. Ce fut la première fois qu'une anomalie chromosomique a été associée à une maladie maligne.

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 [4].

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 [5]. La présence de la translocation t(9;22) dans

presque toutes les cellules de la moelle osseuse des patients atteints de LMC a montré que cette anomalie génétique était impliquée dans l'initiation de la maladie.

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 [6].

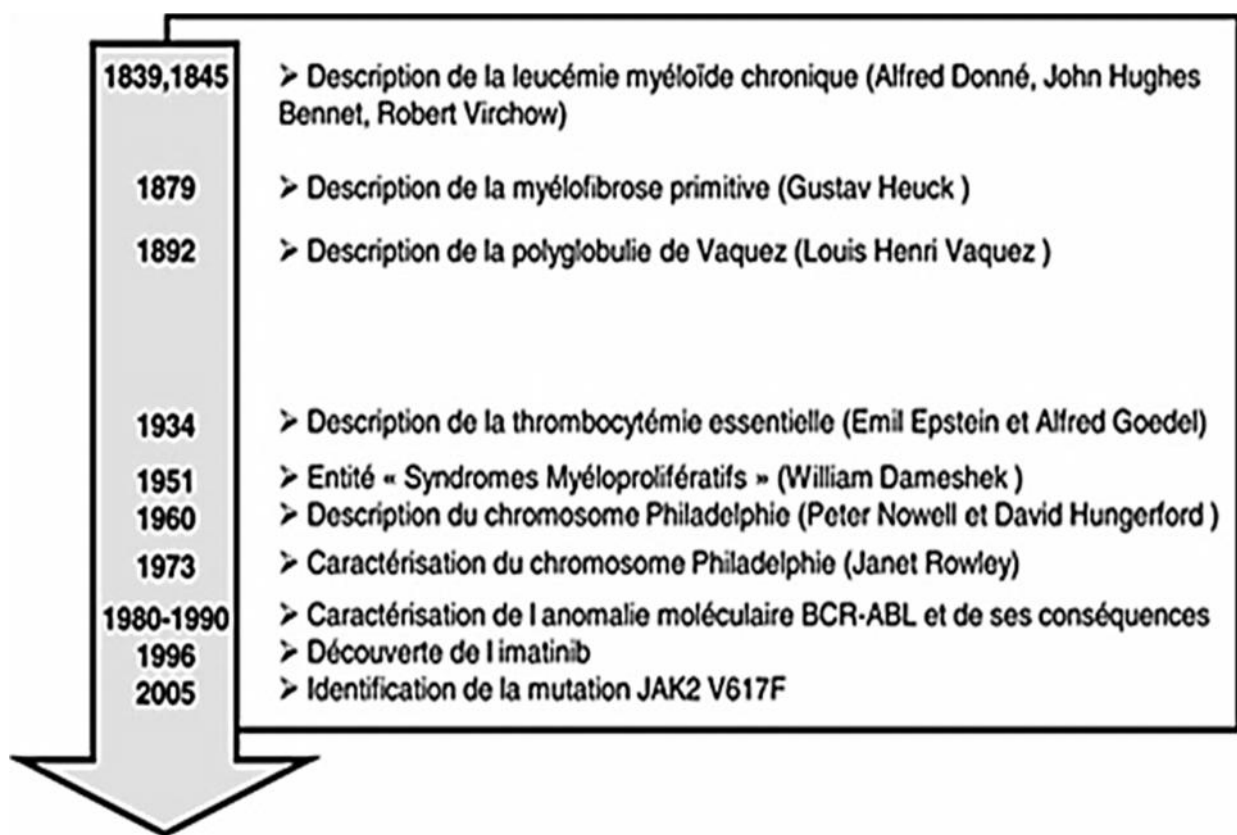


Figure 1 : Découvertes majeures dans les syndromes myéloprolifératifs [7].

Dernièrement, les recherches se concentrent essentiellement sur le développement du traitement de la LMC :

- **2006** : Le dasatinib a obtenu l'AMM en deuxième ligne pour les LMC en phase chronique.
- **2007** : Le nilotinib a obtenu l'AMM en deuxième ligne dans les LMC en phase chroniques et accélérées (mais non blastiques).
- **2008** : l'OMS a donné une nouvelle classification des SMP avec une nouvelle appellation encore peu utilisée : les « néoplasmes myéloprolifératifs ».
- **2010** : Le dasatinib et le nilotinib ont reçu l'AMM en première ligne de traitement de la LMC en phase chronique, suite à la publication de deux essais de phase III multicentriques randomisés ouverts évaluant l'efficacité de l'ITK 2 en comparaison à l'imatinib. [8]
- **2013** : La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché pour le bosutinib valide dans toute l'Union européenne [9].
Le ponatinib est commercialisé en France, depuis le 1er octobre sous le statut d'ATU [10].

III. GENERALITES SUR LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE :

1. Epidémiologie :

La leucémie myéloïde chronique a une incidence évaluée à un nouveau cas pour 100.000 habitants par an en France, avec une incidence annuelle de 600 nouveaux cas et une prévalence de 1 sur 17.000 français.

Sa fréquence représente 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 7 à 15 % des leucémies de l'adulte.

L'âge médian au diagnostic est de 50 ans. Chez l'adulte, elle concerne en moyenne les personnes de 30 ans à 60 ans avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans.

Cette maladie touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio proche de 2: entre 1,4 et 2,2 hommes sont touchés pour une femme. On note une surmortalité supérieure pour les hommes durant les quatre premières années puis l'évolution devient similaire pour les deux sexes. [11, 12]

Le taux de survie dans les pays développés est deux fois plus important que celui dans les pays en voie de développement. Cela peut être imputé au manque ou à la complexité d'accès aux soins dans ces pays.

2. Etiologie :

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 modérément plus important de développer une LMC [13].

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



Figure 2 : pictogramme d'une radiation ionisante [15].

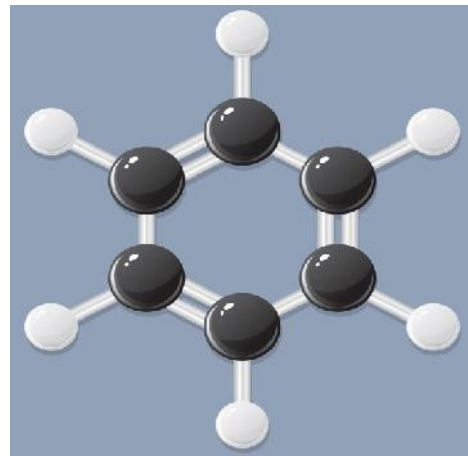


Figure 3 : Formule développée du benzène [16].

3. Physiopathologie :

La LMC est un syndrome myéloprolifératif, concerne essentiellement la lignée granuleuse, lié à un processus monoclonal affectant la cellule souche hématopoïétique pluripotente qui est une cellule souche très primitive. Une anomalie cytogénétique est associée à cette prolifération : c'est le chromosome Philadelphie (Ph 1).

3.1. Chromosome de Philadelphie et son équivalent moléculaire :

Le chromosome Philadelphie est retrouvé chez 95 % des cas, il résulte d'une translocation acquise réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22, cette translocation provoque la fusion du proto-oncogène c-ABL présent sur le chromosome 9 avec l'extrémité interrompue de la région BCR du chromosome 22, sa formulation est: t(9;22)(q34;q31).

L'objet de cette translocation aboutit au raccourcissement du bras long de l'un des deux chromosomes 22 dénommé en cytogénétique chromosome Philadelphie (Figure : 4) [17, 18].

Le gène chimérique BCR-ABL situé sur le chromosome Ph est transcrit en un ARNm qui sera traduit par la suite en une protéine oncogénique Bcr-abl doté d'une forte activité enzymatique de type tyrosine kinase conduira à la transformation leucémique (Figure : 5) [19].

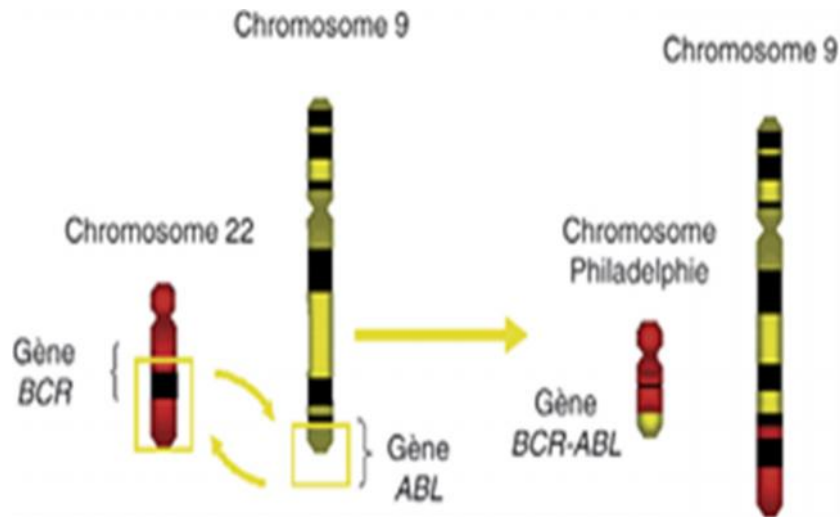


Figure 4 : La translocation réciproque t(9;22) responsable de la formation du chromosome Philadelphie [11].

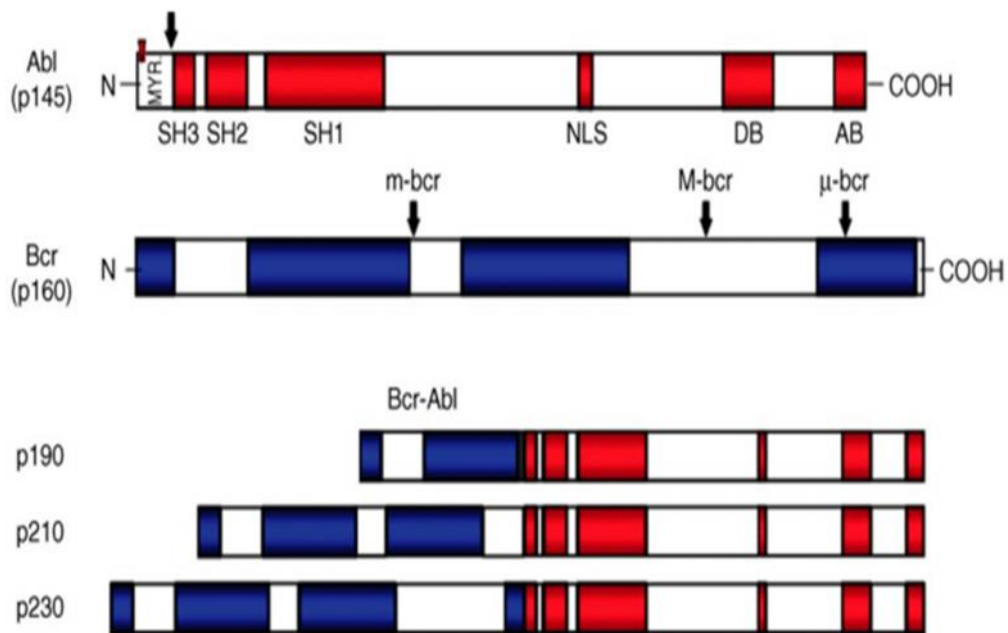


Figure 5 : Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure. Les différents points de cassure dans le gène BCR conduisent à la synthèse de trois variants protéiques différents [11].

3.2. Leucémogénèse :

La protéine Bcr-Abl induit une phosphorylation d'un nombre très important de substrats ce qui est responsable des propriétés de la cellule leucémique (Figure 6). Cette phosphorylation excessive active différentes voies de signalisation cellulaire et les conséquences vont être multiples au niveau hématologique :

- Altération des propriétés d'adhésion des cellules tumorales immatures au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire.
- Activation de signaux mitotiques par l'induction d'un signal prolifératif et antiapoptotique.
- Inhibition de l'apoptose.
- Dégradation de protéines par le protéasome, parmi ces protéines ceux participant à la réparation de l'ADN, ce qui pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques BCR-ABL positives.
- Instabilité génomique ou génétique et l'apparition d'une activité mutationnelle très intense [11, 19, 20].

Une étude des voies intracellulaires responsables de l'autorenouvellement cellulaire, a montré que les progéniteurs des patients en phase blastique pouvaient s'autorenouveler, propriété qui normalement concerne exclusivement la cellule souche [21].

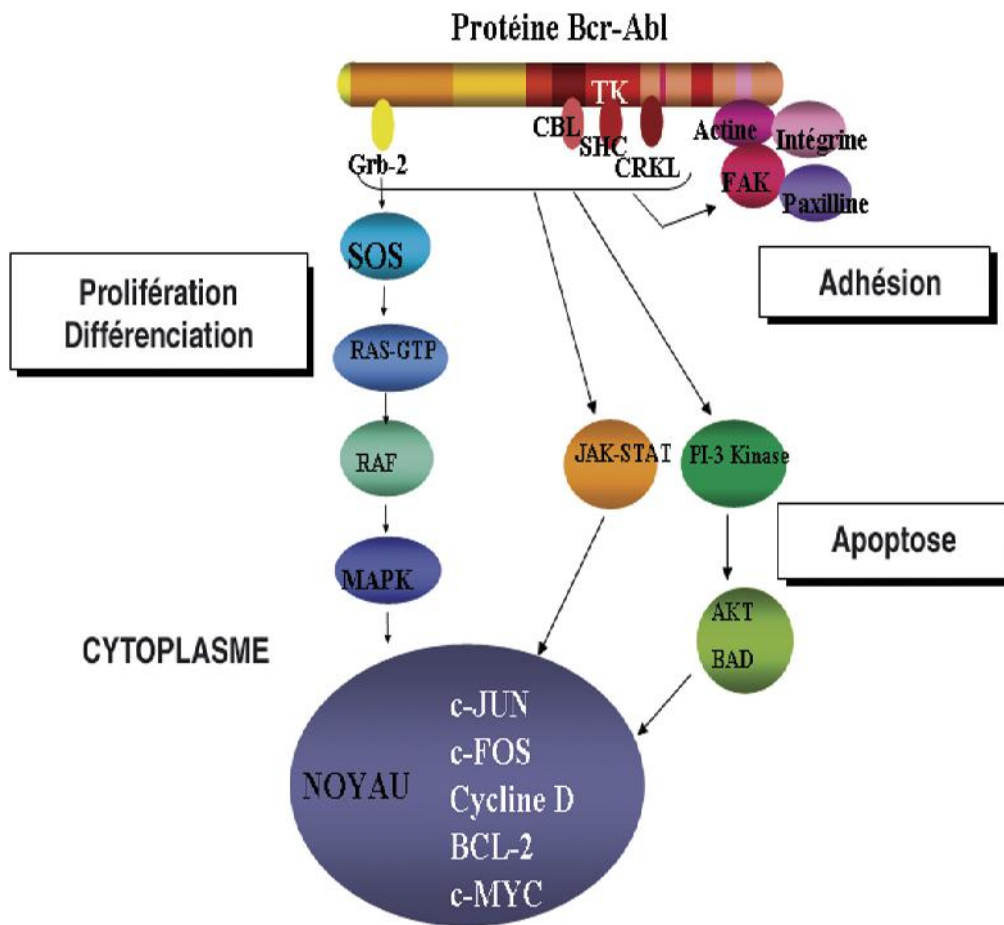


Figure 6 : Voies de signalisation cellulaire. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation. Pour simplifier sont représentées ici les principales. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de Bcr-Abl [11].

IV. RAPPELLE SUR L'HEMATOPOIESE :

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au renouvellement continu et régulé des cellules sanguines.

Cette activité de production a pour origine une cellule souche commune totipotente qui va se différencier vers la voie myéloïde ou vers la voie lymphoïde. Dans le premier cas, elle va donner des progéniteurs qui se différencieront vers les cellules myéloïdes que sont les globules rouges, plaquettes, granulocytes et monocytes. Dans le deuxième cas, la différenciation aboutira aux lymphocytes (figure : 7).

L'hématopoïèse doit être contrôlée afin de maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines malgré des variations de consommation importantes liées à des circonstances physiologiques (infections, hémorragies...). Cette régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux (facteurs de croissance, interleukines) qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse.

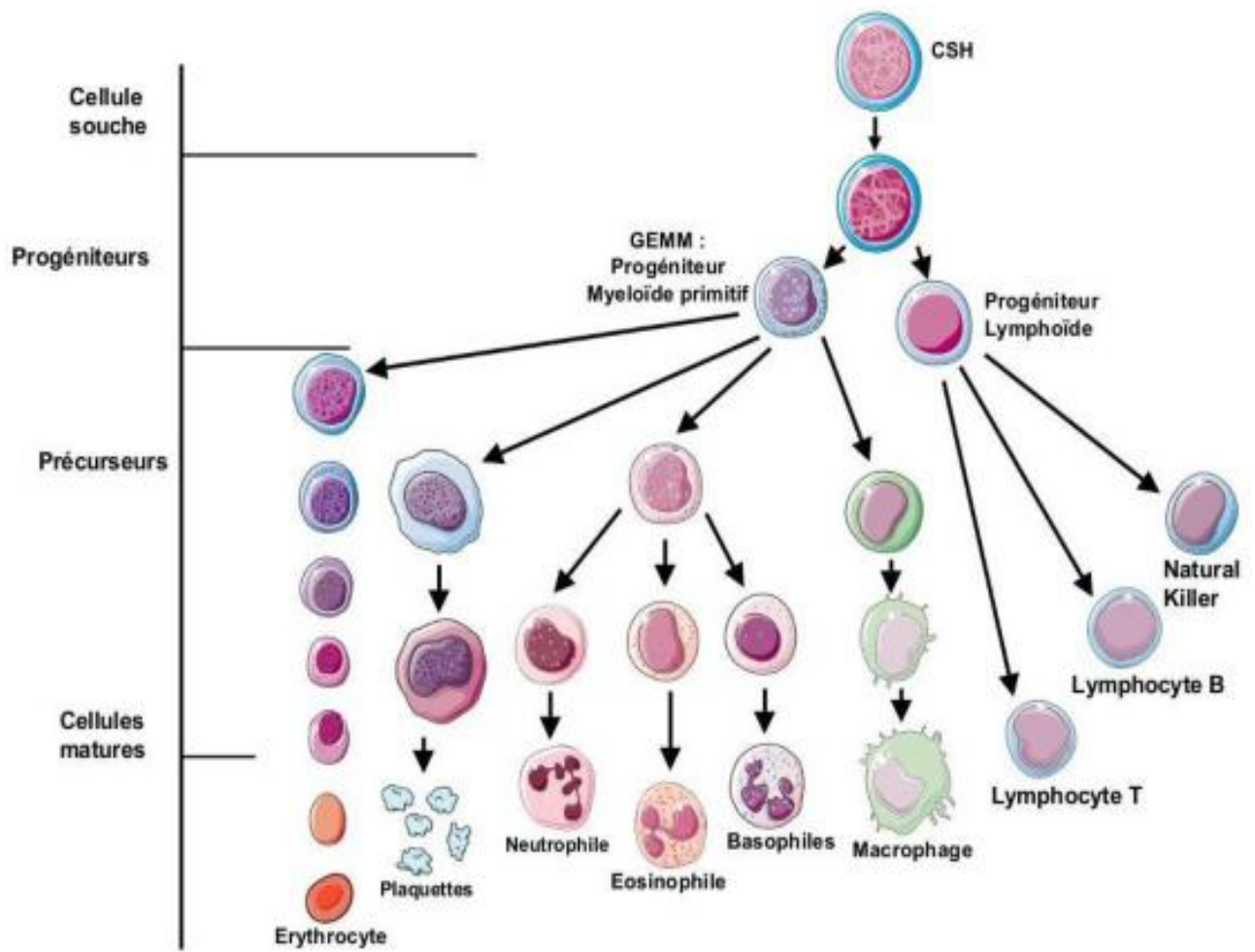
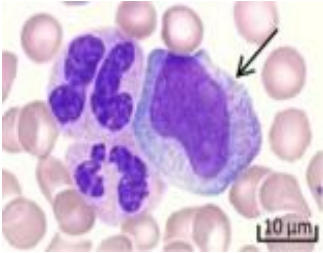
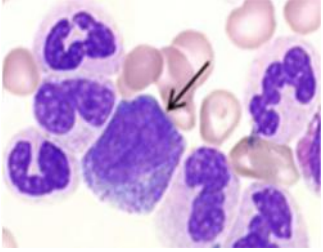


Figure 7 : L'hématopoïèse : la formation des lignées cellulaires [22].

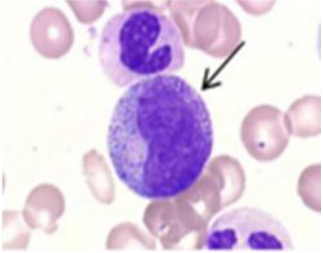
Granulocytes à différents stades de maturation :



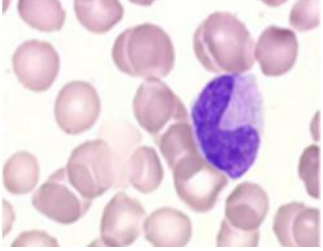
Myéloblaste



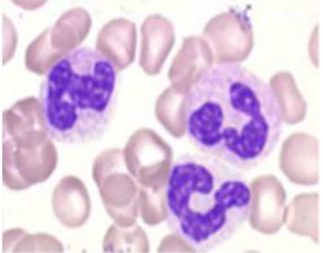
Promyélocyte



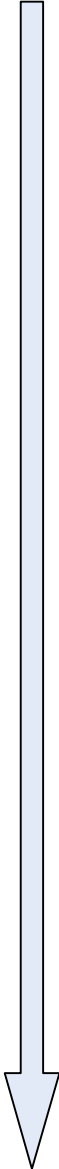
Myélocyte



Métamyélocyte



Polynucléaires neutrophiles



Maturation granuleuse

Figure 8 : La lignée granuleuse : coloration MGG ; grossissement : 10 × 100 [23].

V. CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :

1. Examen clinique :

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

1.1. Phase chronique :

Le diagnostic est généralement porté à cette phase qui est stable pendant en moyenne de 4 à 5 ans. Durant cette phase les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic qui est suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40 % des cas). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

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

Tableau I : Incidences des symptômes de la LMC en phase chronique :

SYMPTOMES	INCIDENCE
<i>Signes généraux :</i>	
Asthénie	83 %
Amaigrissement	61 %
Fièvre	11 %
<i>Signe en rapport avec la splénomégalie :</i>	
Splénomégalie	50 % à 70 %
Hepatomegalie	48 %
Apesanteur abdominal	38 %
Douleurs abdominales (ballonnement)	33 %

Moins de 10 % des malades se plaignent également de maux de tête ou infections [11, 24, 25].

1.2. Phase d'accélération :

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

1.3. Phase d'acutisation ou crise blastique :

C'est le mode naturel de terminaison de la maladie après 3 à 4 ans d'évolution en absence de traitement.

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 peut être accompagnée d'un syndrome tumoral, de signes d'insuffisance médullaire, d'une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous. Dans la phase blastique l'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois.

Les deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique, dans ce cas l'installation de la phase blastique est souvent plus lente après une phase d'accélération bien documentée. Et le un tiers est de phénotype lymphoblastique caractérisé par une phase d'accélération courte voire absente et une altération souvent brutale de l'état général et des paramètres biologiques.

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. [11, 26, 27]

Tableau II : Récapitulation de la symptomatologie clinique de la LMC [28] :

Symptômes Phase de la LMC	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase blastique
Altération de l'état général (AEG)	Fièvre Pâleur Perte de poids Asthénie	↑ Fièvre ↑ ± marquée des autres signes	AEG +++ ↑ Fièvre Sueurs nocturnes
Syndrome tumoral	Splénomégalie	↑ Splénomégalie	Splénomégalie+++ Hépatomégalie Adénopathies Douleurs osseuses
Autres manifestations cliniques	- Leucostase pulmonaire ou cérébrale, - Hyperviscosité : confusion mentale, - Accident vasculo-cérébral, - Hyperuricémie : crise de goutte.	- Début de l'évolution cytogénétique, - Début de la résistance au traitement.	- Lésions hémorragiques, - Proliférations blastiques extramédullaire.

↑ : Augmentation ; ± : Plus ou moins ; +++ : Très importante.

2. Examen cytologique :

2.1. Hémogramme :

Le diagnostic de la LMC est souvent évoqué devant un hémogramme systématique, et on ne compte plus les histoires cliniques, où l'annonce se fait dans le contexte très particulier d'un don du sang, d'un bilan prénuptial, de médecine professionnelle pour assurance ou pour emprunt [29].

L'hémogramme est l'examen clé, car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic de la LMC. Il se fait sur un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube EDTA. Il est réalisé par un automate d'hémogramme et complété par un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG).

3.2.1. Aspect du sang prélevé :

Après la centrifugation d'un échantillon du sang, on note la formation d'une couche leucocytaire épaisse qui traduit une augmentation considérable de la fraction des globules blancs dans le sang du sujet atteint de la LMC par rapport au sang d'un sujet normal (Figure : 9) [18].

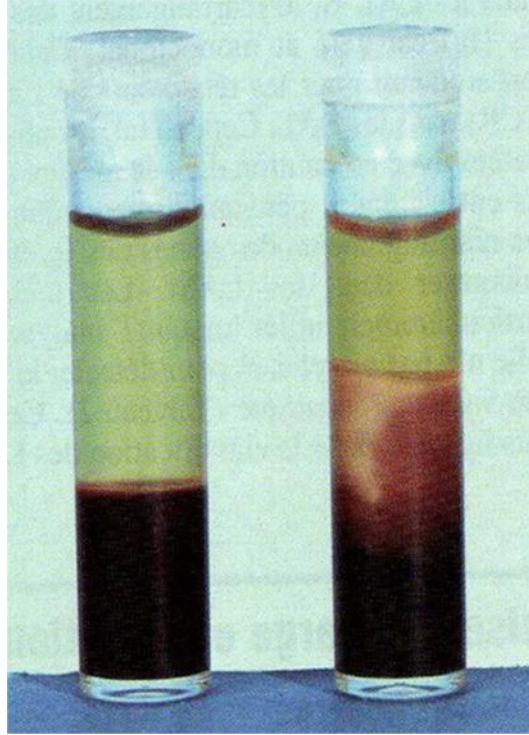


Figure 9 : Echantillons de sang : à gauche : sujet normal. A droite : sujet atteint de LMC [18].

3.2.2. Paramètres hématologiques quantitatifs de la LMC :

L'hémogramme d'une LMC est souvent caricatural : l'hyperleucocytose et la myélémie permettent d'en évoquer le diagnostic sans risque d'erreur. La composition cellulaire sanguine habituelle comporte des rares myéloblastes, quelques promyélocytes (1 à 5 %), des myélocytes (10 à 25 %), des granulocytes neutrophiles à noyaux non segmentés et segmentés (50 à 60 %), des polynucléaires basophiles (1 à 10 %), éosinophiles (1 à 2 %), des lymphocytes et des monocytes normaux en valeur absolue. Il faut signaler que le taux de la myélémie est proportionnel au taux de la leucocytose (Figure : 10).

Dans la phase chronique où la blastose est inférieure à 10 %, le taux des hématies est normal et le nombre des érythroblastes ne dépasse pas 2 %. Or, une anémie normocytaire normochrome très modérée est présente chez 50 % des cas. La thrombocytose est habituelle et supérieure à 500 Giga/l, elle est parfois très élevée, mais rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée.

Dans la phase d'accélération, la blastose est comprise entre 10 et 19 %, elle est souvent précédée d'une augmentation marquée des basophiles.

Avec la progression de la maladie vers la phase blastique, la blastose augmente pour atteindre des valeurs supérieures à 20 %, la thrombopénie est au-dessous de 100 Giga/l et le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl. Une basophilie prononcée et parfois présence d'une myélémie résiduelle associée à des blastes sont souvent atypiques pour une leucémie aiguë. [11, 20, 30, 31, 32, 33]

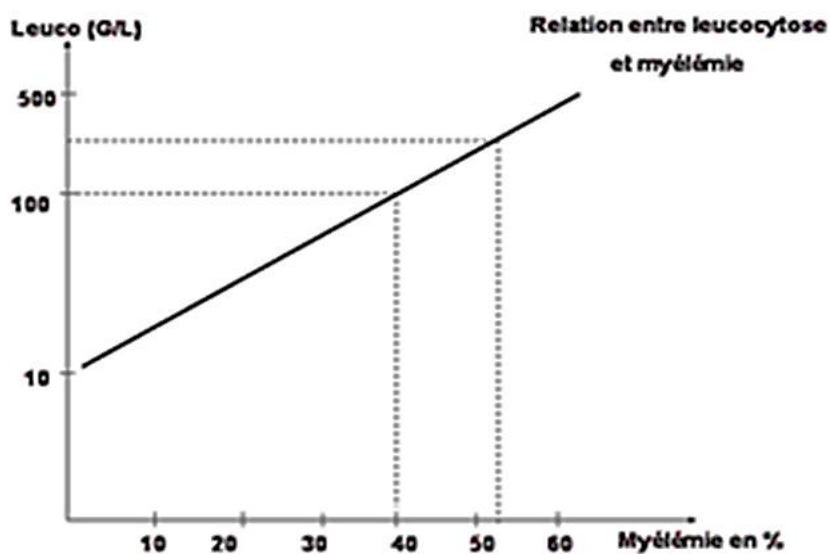


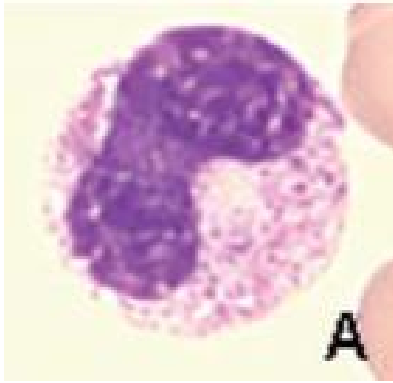
Figure 10 : Courbe de la myélémie en fonction de la leucocytose: L'importance de la myélémie augmente avec l'augmentation leucocytose [34].

Tableau III : Les différents stades de la LMC en fonction des variations des taux des blastes selon l'OMS :

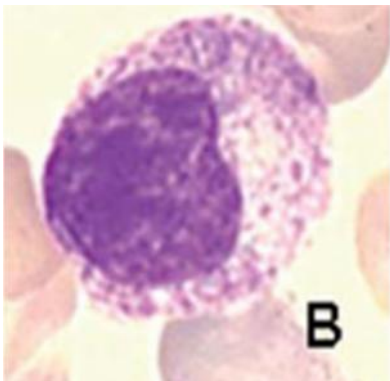
	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase blastique
Taux sanguin ou médullaire des blastes	< 10 %	10 – 19 %	20 %

3.2.3. Paramètres hématologiques qualitatifs de la LMC :

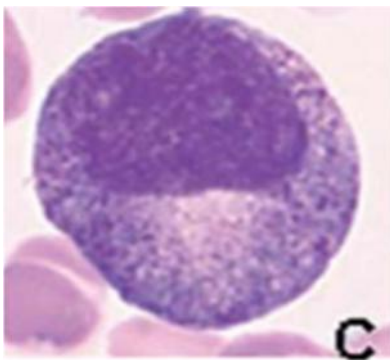
La LMC est caractérisée par une myélémie constante et harmonieuse sans hiatus de différenciation constituée de métamyélocytes, de myélocytes et quelques promyélocytes et plus rarement de myéloblastes.



Métamyélocyte



Myélocyte



Promyélocyte

Figure 11 : Cellules présentes dans le sang en cas de myélémie [35].

- **Polynucléaires neutrophiles :**

Elles sont présentes dans le sang à différents stades de maturation, avec une prédominance des myélocytes. Morphologiquement, elles apparaissent à différents degrés de développement avec des noyaux non segmentés et segmentés et une pycnose nucléaire [30, 36].

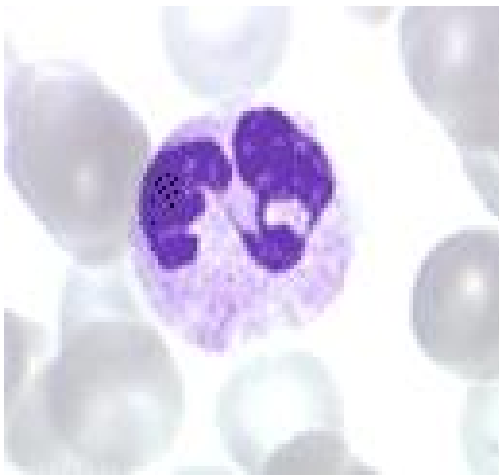


Figure 12 : Polynucléaire neutrophile mature [34].

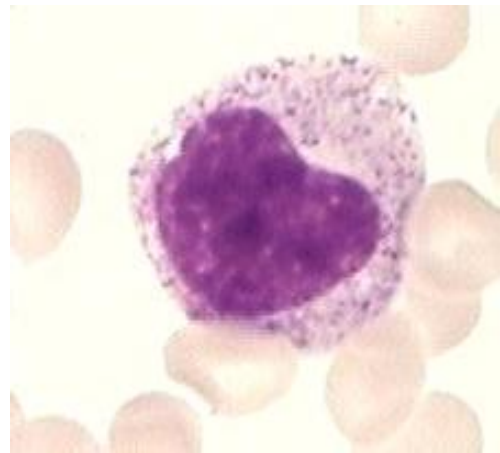


Figure 13 : Myélocyte neutrophile [34].

- **Polynucléaires Basophiles :**

Les basophiles présentent une dégranulation partielle voir complète qui peuvent compliquer leur classement pour l'observateur non expérimenté ; la présence d'un corps d'Auer signe l'origine myéloïde et le caractère malin du blaste [35, 36].

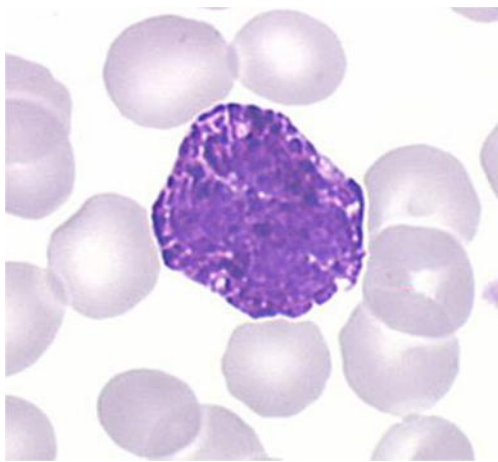


Figure 14 : Polynucléaire basophile mature [34].

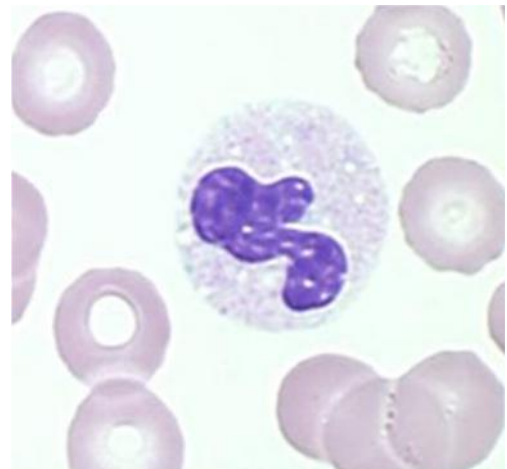


Figure 15 : polynucléaire basophile dégranulée lors de transformation blastique d'une LMC [34].

- **Polynucléaires Eosinophiles :**

Les éosinophiles sont présentes dans le sang avec leurs précurseurs. Morphologiquement, elles portent parfois une granulation basophile atypique qui s'ajoute à leur granulation éosinophile [34].

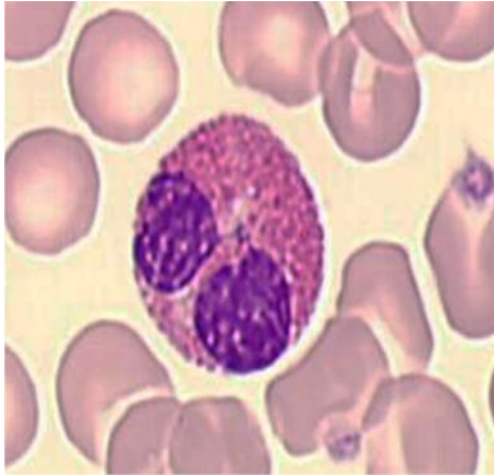


Figure 16 : Polynucléaire éosinophile mature: noyau bilobé (en pince-nez); des vacuoles sont parfois visibles [37].

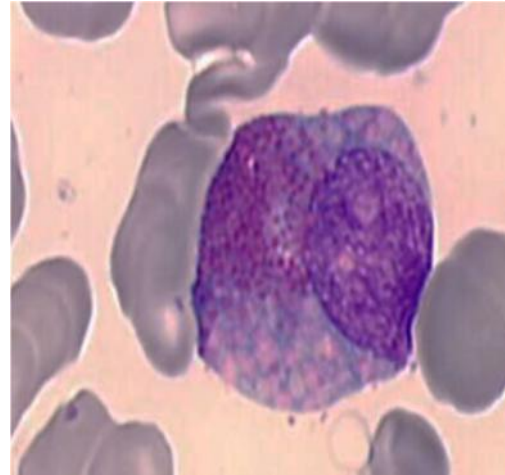


Figure 17 : Eosinophile immature: noyau arrondi, cytoplasme contenant des granulations orangées et d'autres plus immatures (gris - rose) [37].

- **Thrombocytes :**

En cas de LMC, le sang comporte des thrombocytes et des éléments thrombocytaires immatures : de rares mégacaryocytes, micromégacaryocytes et des fragments des noyaux de mégacaryocytes avec une anisocytose et un davantage de formes hypogranulaires [36, 30].

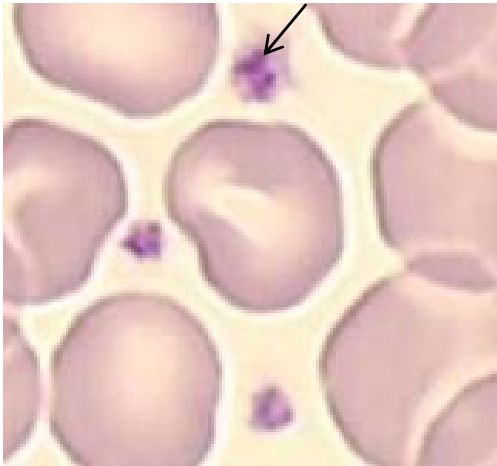


Figure 18 : Plaquettes normales [34].

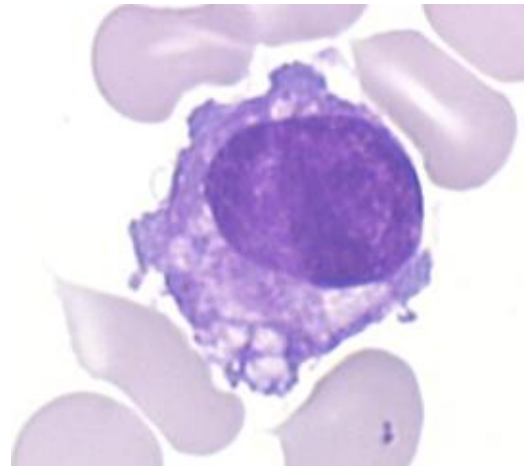


Figure 19 : Micromégacaryocyte [34].

- **Les hématies :**

Généralement, la morphologie des globules rouge est inchangée, mais au cours de la progression de la maladie, elle peut subir des modifications avec l'apparition d'anisocytose ou de po kilocytose associées à une libération des érythroblastes dans le sang [36].

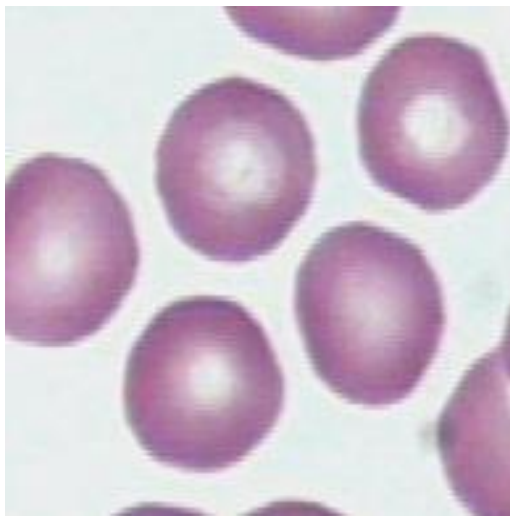


Figure 20 : Hématies matures [34].

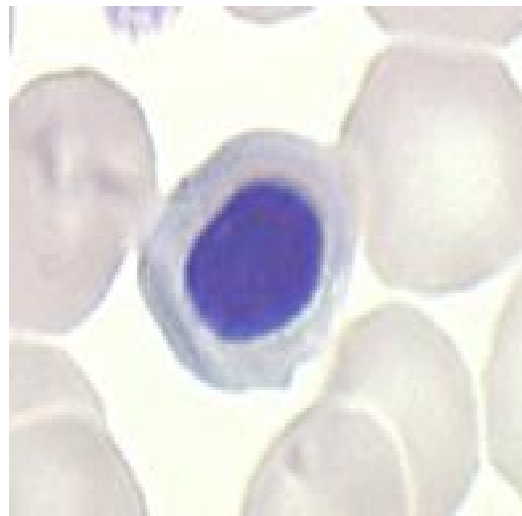


Figure 21 : Erythroblaste [34].

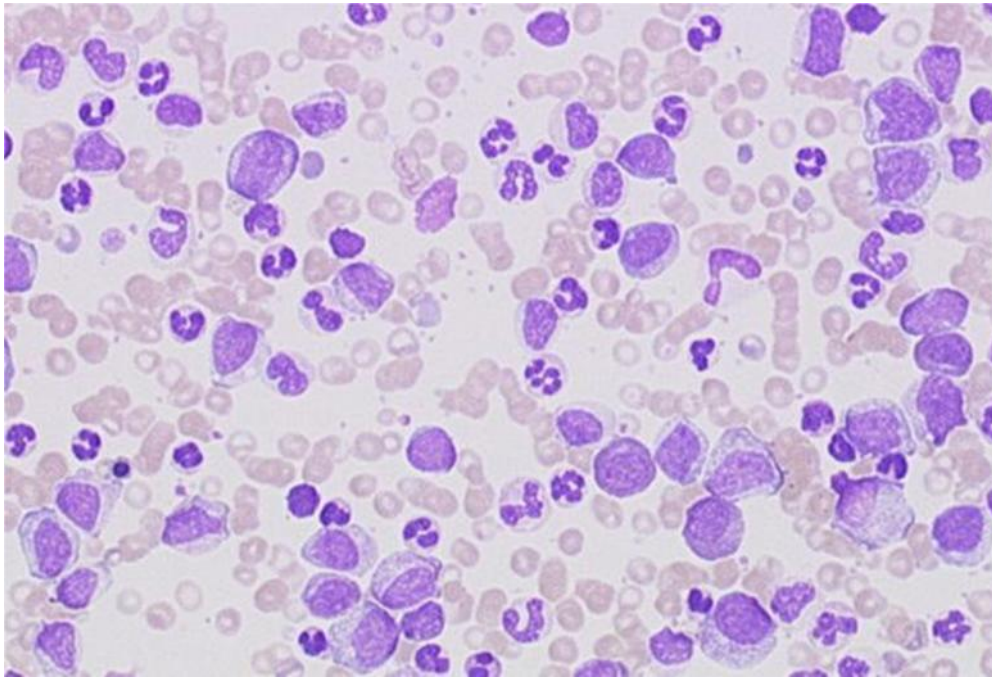


Figure 22 : Frottis sanguin : LMC en phase chronique : Hyperleucocytose (100 Giga/l) : polynucléose neutrophile et myélémie [34].

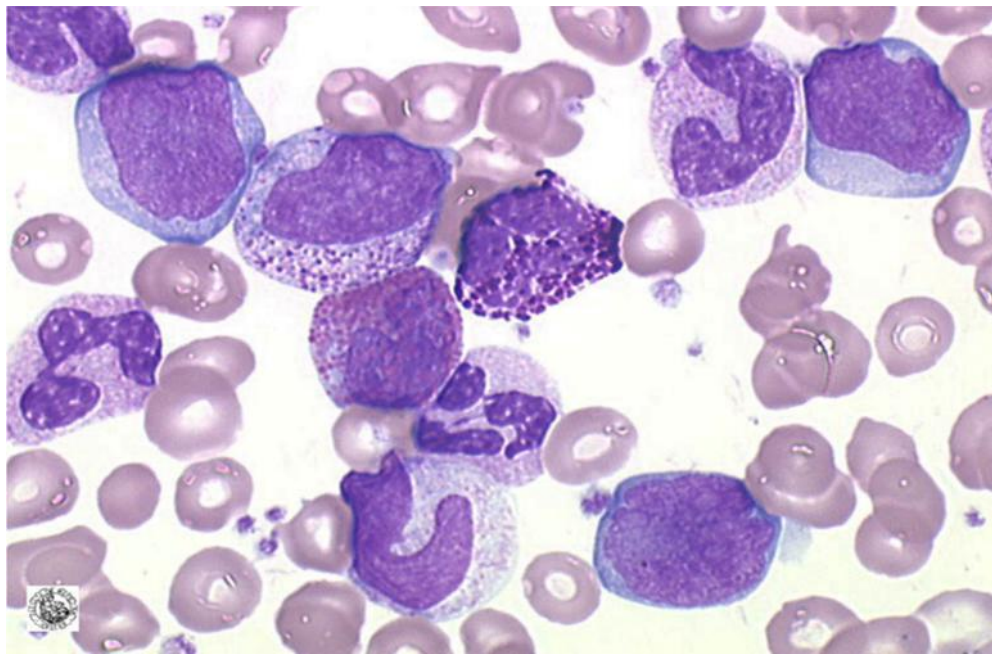


Figure 23 : Frottis sanguin : LMC en accélération [34].

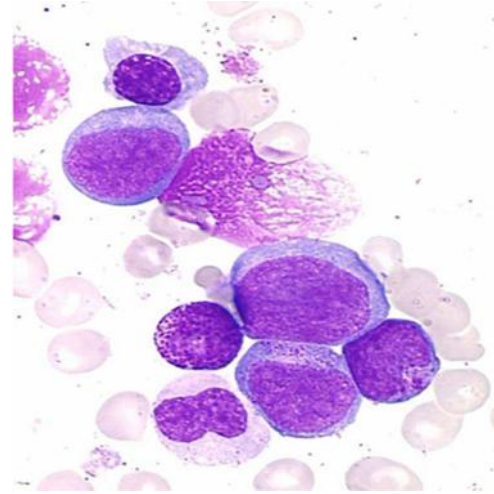
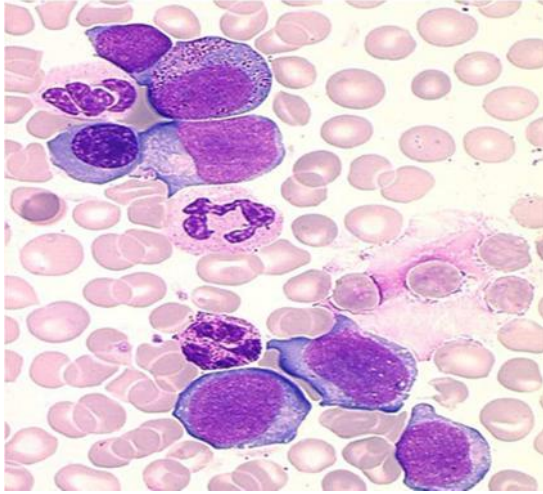


Figure 24 : Transformation Myéloïde de la LMC.

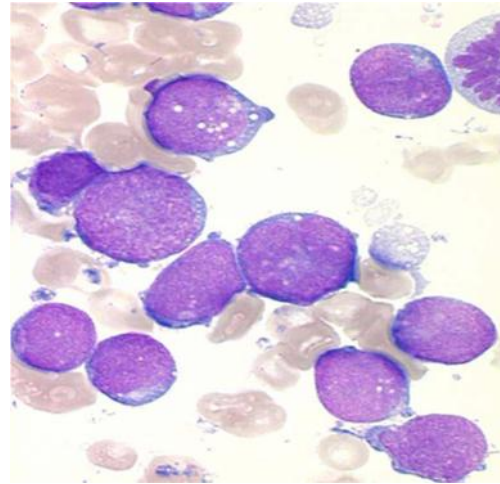
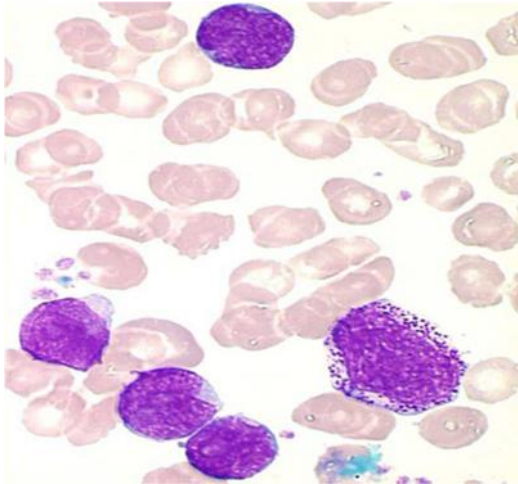


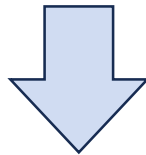
Figure 25 : Transformation Lymphoïde de la LMC : blastose est plus importante.

Frottis de sang : LMC en phase blastique dans les deux cas de transformation myéloïde et lymphoïde [34].

Figure 26 : L'évolution de quelques paramètres hématologiques au cours des différents stades de la LMC [31, 36] :

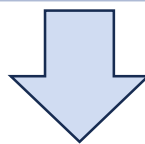
Phase chronique :

- **Leucocytes :**
 - **Hyperleucocytose neutrophile associée à une basophilie et une éosiphilie ;**
 - **Déviati on à gauche de la granulopo èse avec libération des précurseurs myélo de ;**
 - **Blastose < 10 % .**
- **Trombocytes :**
 - **Trombocytose chez 50 % des patients ;**
 - **Eventuellement des micromégacaryocytes et des noyaux de mégacaryocytes ;**
- **Erythrocytes :**
 - **légère anémie normochrome, normocytaire concomitante ;**
 - **Eventuellement quelque rares érythroblastes.**



Phase d'accélération :

- **Augmentation de la leucocytose malgré le traitement ;**
- **Basophilie périphérique > 20 % ;**
- **Blastose périphérique ou médullaire entre 10 et 19 % ;**
- **Thrombocytopénie < 1 000 000/μl ou thrombocytose > à 1 000 000/μl, les deux cas sont indépendant au traitement ;**



Phase d'acutisation :

- **Blastose périphérique ou médullaire > 20 % ;**
- **Regroupement important de blastes sur le biopsie médullaire ;**
- **Présence d'infiltration exramédullaire de blastes (chlorome ou sarcome myéloïde ou granulocytaire).**

3.3. Myélogramme :

3.3.1. Prélèvement :

La ponction de moelle osseuse est effectuée au niveau du manubrium sternal ou des épines iliaques si le sternum est contre indiqué. Le prélèvement est étalé sur lames (frottis médullaire), coloré au May-Grünwald Giemsa puis observé au microscopique [38].

3.3.2. Intérêt :

Le myélogramme est indispensable pour réaliser le caryotype et pour préciser le stade évolutif de la maladie à partir de l'analyse des précurseurs de différentes lignées [39].

3.3.3. Résultat :

Le syndrome myéloprolifératif est affirmé par une moelle très dense à cause de sa richesse en cellules qui prennent la forme d'une nappe cellulaire.

La LMC est confirmé par une moelle qui comporte plus de 80 % des cellules appartenant à la ligné granuleuse, sans hiatus de maturation avec une prédominance de cellules à noyaux non segmentés: promyélocytes, myéloblastes, éosinophiles immatures et micromégacaryocytes.

Les éosinophiles et les basophiles mûrs sont souvent augmentés en nombre. La lignée rouge est souvent relativement épars, l'érythroblasopénie est généralement inférieur à 10 %. Les mégacaryocytes sont augmentés et dystrophiques parfois sous la forme de microcaryocytes avec seulement un à deux noyaux à peine plus grands que ceux des promyélocytes ; leurs cytoplasme

renferme des granulations nuageuses typiques comme au cours de leur maturation normale. Dans 30 % des cas, Les histiocytes peuvent stocker des glucocérebrosides, rappelant l'aspect de cellules de surcharge, ou des lipides sous forme de précipitation bleu de mer d'où l'appellation histiocytes bleu-de-mer ou pseudo-Gaucher (Figure : 27). La blastose médullaire est inférieure à 10 % dans la phase chronique. [11, 30, 40]

Dans la phase blastique à transformation myéloïde, la blastose médullaire est supérieure à 20 %. Une myélofibrose peut s'installer, ce qui rend difficile l'aspiration de la moelle osseuse lors de la réalisation du myélogramme. Aussi, une dysgranulopoïèse est possible, notamment une hyposégmentation du noyau des granulocytes : anomalie « pseudo Pelger-Huët » liée à la présence d'un isochromosome 17q qui est une anomalie chromosomique additionnelle de la LMC.

Dans le cas de la transformation lymphoblastique, la blastose médullaire est souvent massive (supérieure à 80 %), l'excès de granulocytes basophiles n'est pas toujours retrouvé et la dysgranulopoïèse est absente [34].

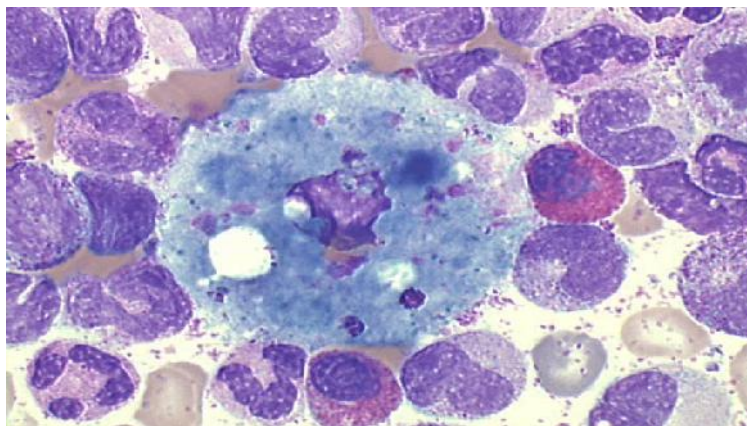


Figure 27 : Myélogramme d'un patient atteint de LMC : Histiocyte bleu de mer [34].

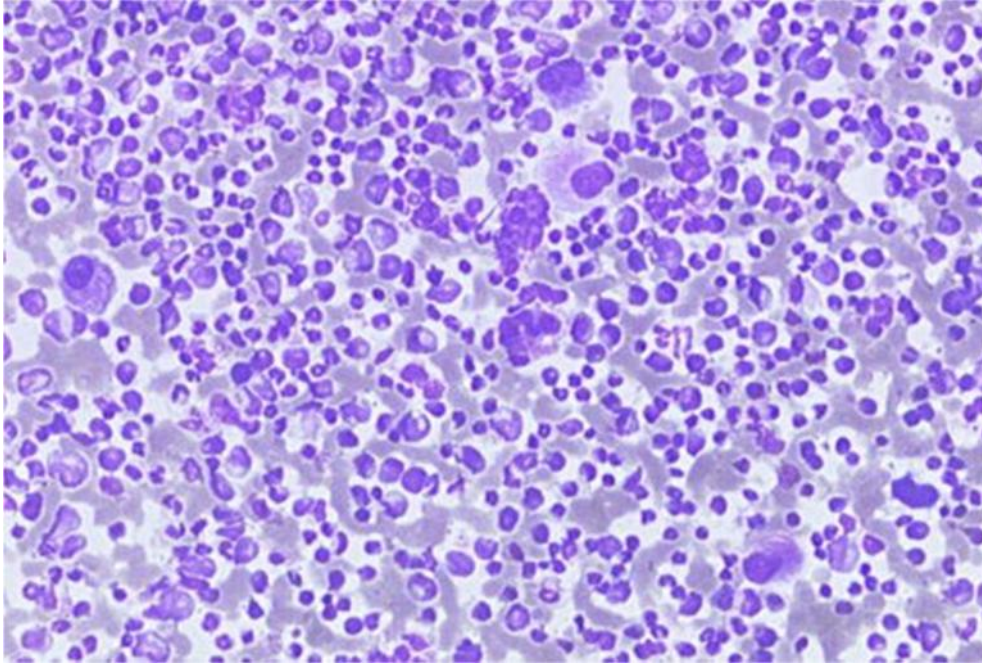


Figure 28 : Myélogramme : LMC phase chronique [34].

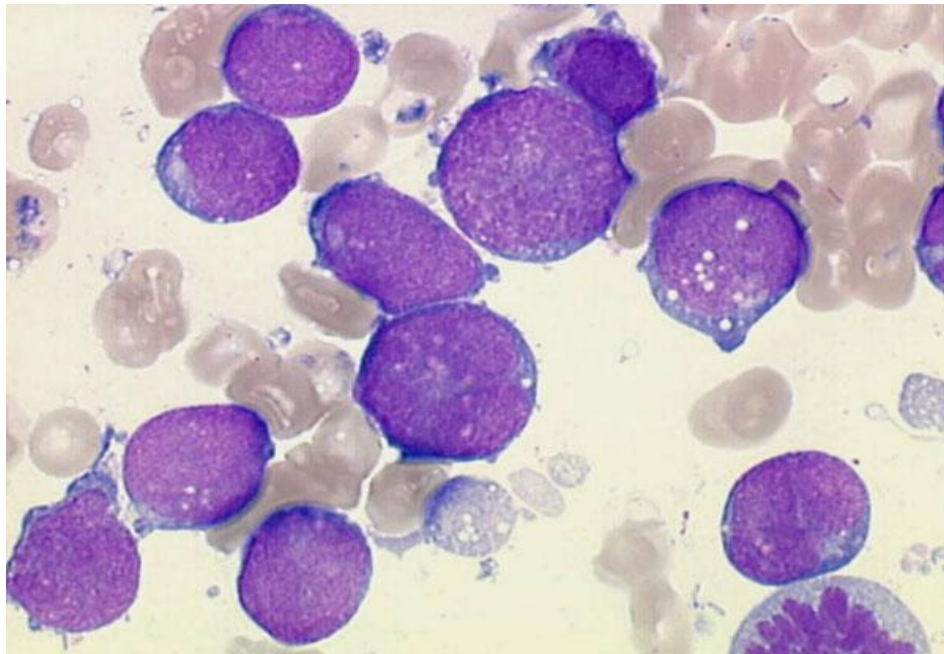


Figure 29 : Myélogramme au cours d'une phase blastique de LMC : aspect évocateur de LAL [34].

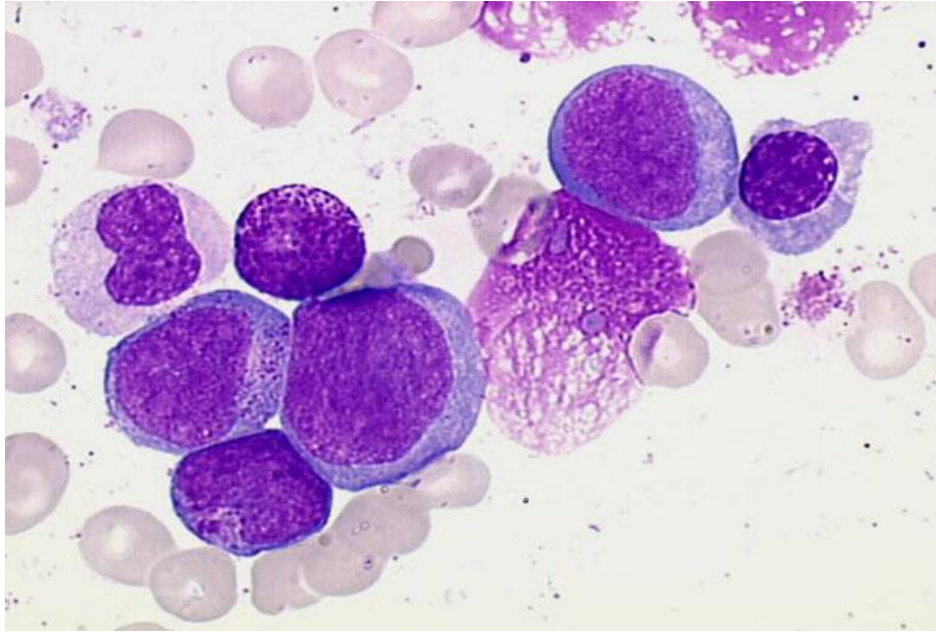


Figure 30 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO d'un excès de grands myéloblastes [34].

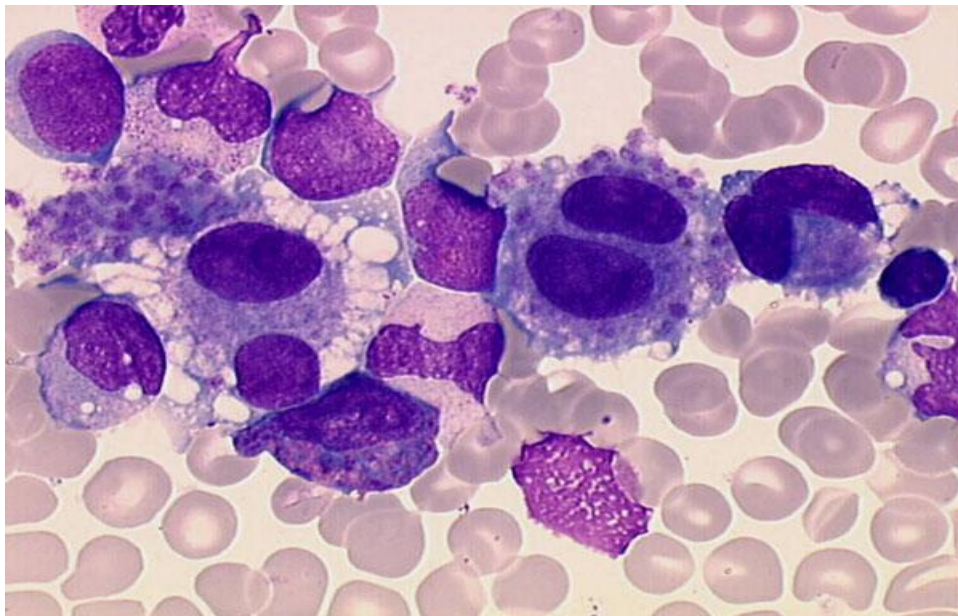


Figure 31 : Phase blastique myéloïde : présence dans la MO de micromégacaryocytes et de blastes peu différenciés [34].

3.4. Biopsie ostéomédullaire :

3.4.1. Prélèvement :

Le site de prélèvement se fait en regard de l'épine iliaque postérosupérieure, vers la zone médiane. L'échantillon d'os, contenant de la moelle osseuse, est donc prélevé [41].

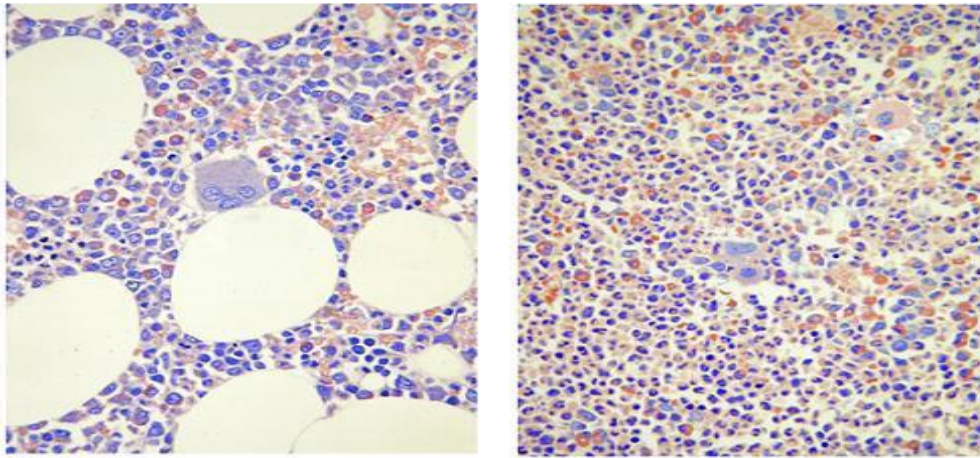
3.4.2. Intérêt :

La biopsie médullaire n'est pas indispensable au diagnostic de LMC, mais elle affirme le diagnostic du syndrome myéloprolifératif et permet de réaliser un caryotype si la myélémie est insuffisante. Habituellement, elle est réservée aux sujets jeunes susceptibles de bénéficier d'une allogreffe pour évaluer le pronostic et de faire une étude histo-cytologique [5, 21, 42].

3.4.3. Résultat :

Le syndrome myéloprolifératif est confirmé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique de la lignée myéloïde en particulier. Les cellules comblent la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules adipeuses (Figure : 32) [43]. Dans le cas de la LMC les cellules granuleuses représentent l'essentiel de cette hyperplasie, les mégacaryocytes sont nombreux et de petite taille et les îlots d'érythroblastes sont très rares. 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 [11, 20, 34].

Moelle Normale LMC Phase Chronique



Biopsie Ostéo médullaire

Figure 32 : Comparaison d'une biopsie ostéomédullaire provenant d'un sujet sain et d'un sujet atteint de LMC: on constate la disparition des adipocytes [44].

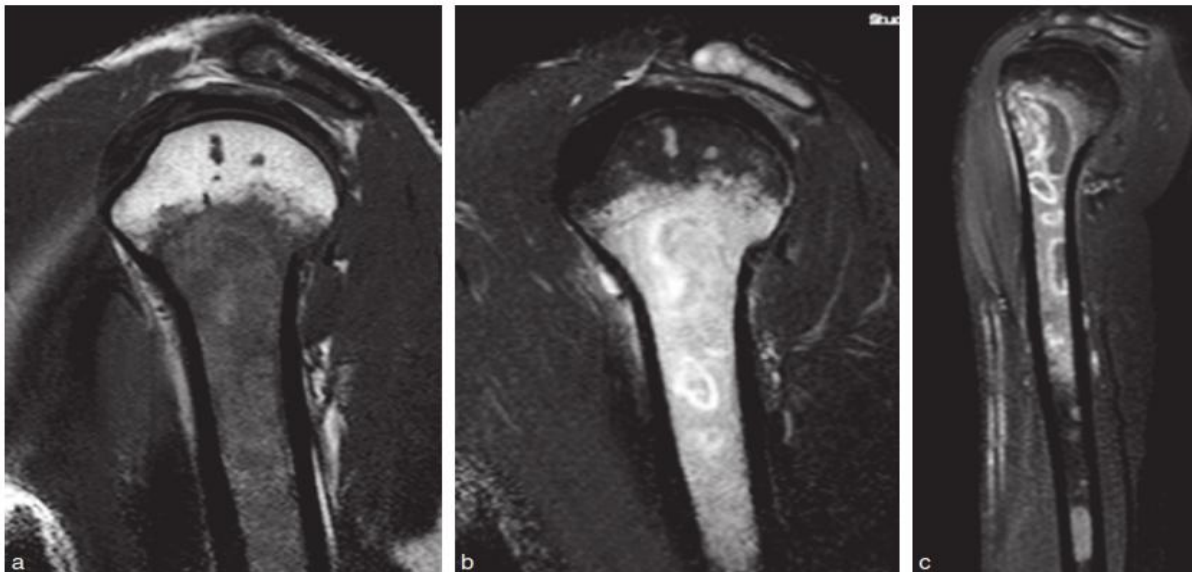


Figure 33 : Phase d'acutisation d'une leucémie myéloïde chronique : coupes sagittales pondérées en T1 (a) et T2 (b), coupe frontale pondérée en T1 après injection de gadolinium (c). Notez l'infiltration hétérogène de la moelle osseuse, notamment en pondération T2 et après de gadolinium [45].

3. Examens cytogénétiques :

3.1. Le caryotype :

C'est un examen indispensable au diagnostic de la LMC, il est réalisé sur un échantillon médullaire ou sur un prélèvement du sang si la myélémie est importante [46].

Le caryotype permet de mettre en évidence le chromosome Ph dans 95 % des cas, et d'évaluer la réponse cytogénétique par la détermination du pourcentage de cellules résiduelles Ph1. Il permet aussi de détecter les anomalies cytogénétiques associées à la t(9 ; 22) dans la clone Ph1 que leur survenue est classiquement précurseur ou associée à l'accélération de la LMC. Les schémas classiques d'évolution clonale incluent l'apparition d'une trisomie 8, trisomie 19, un isochromosome 17q et la duplication du chromosome Ph [11, 47].

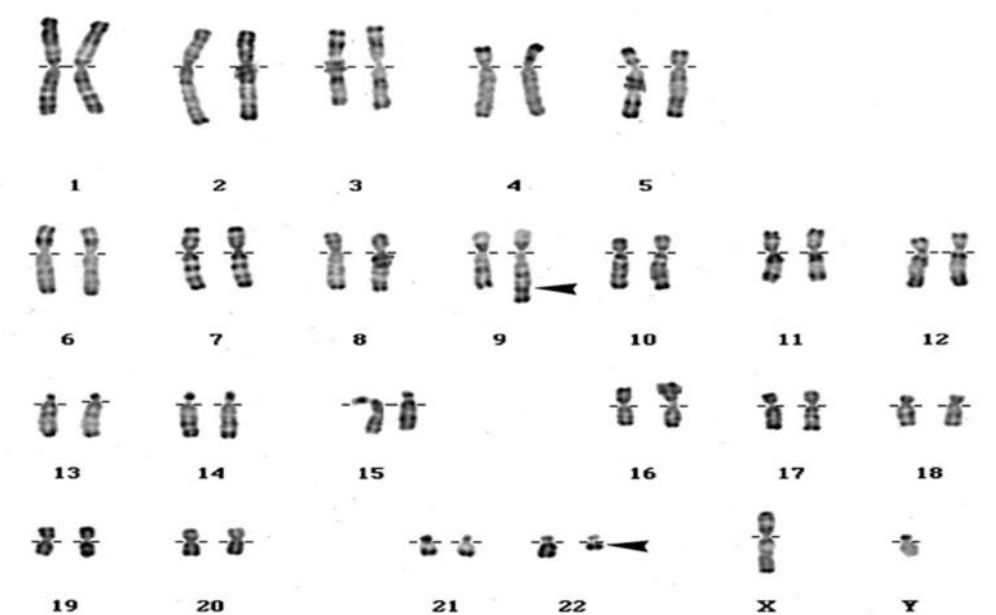


Figure 34 : L'anomalie Ph1 : translocation t(9;22)(q34;q11) [34].

3.2. Fluorescence in situ hybridation ou FISH :

Elle permet de visualiser directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas. L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype. Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. Cependant, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur pronostic péjoratif [47].

FISH n'est pas recommandée de manière systématique pour diagnostiquer la LMC ou pour évaluer sa réponse cytogénétique au traitement, mais cet examen reste indispensable dans le cas de la LMC Ph-négative BCR-ABL positive (5 % des cas) où le caryotype ne permet pas de mettre en évidence le chromosome Ph. La FISH peut parfois être un complément utile quand un nombre insuffisant, voire l'absence, de cellules (sanguines ou médullaires) en métaphases a été obtenu.

Les résultats de la FISH interphasique ne sont pas superposables à ceux de la FISH métaphasique. La FISH métaphasique explore, comme le caryotype, le compartiment des cellules en division alors que la FISH interphasique explore aussi le compartiment des cellules quiescentes [42, 48].

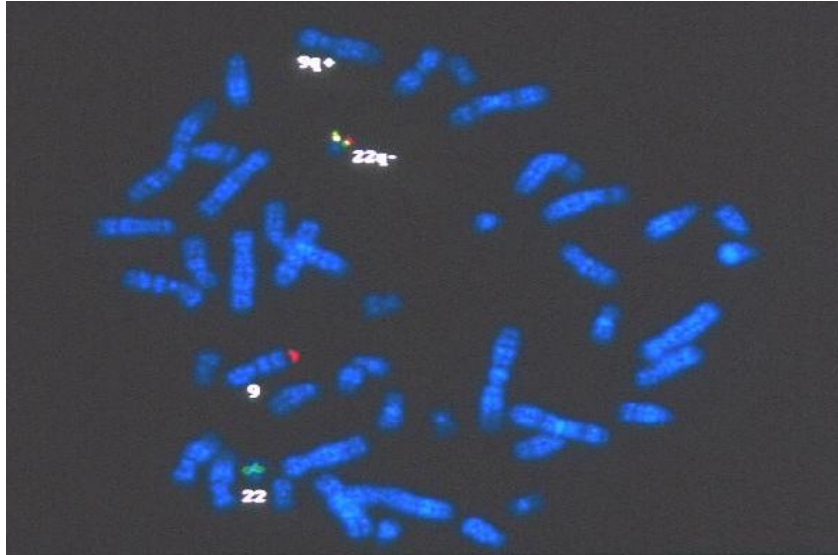


Figure 35 : Sonde 5' BCR- 3'ABL : FISH sur chromosomes (FISH métaphasique) LMC Ph1 [49].

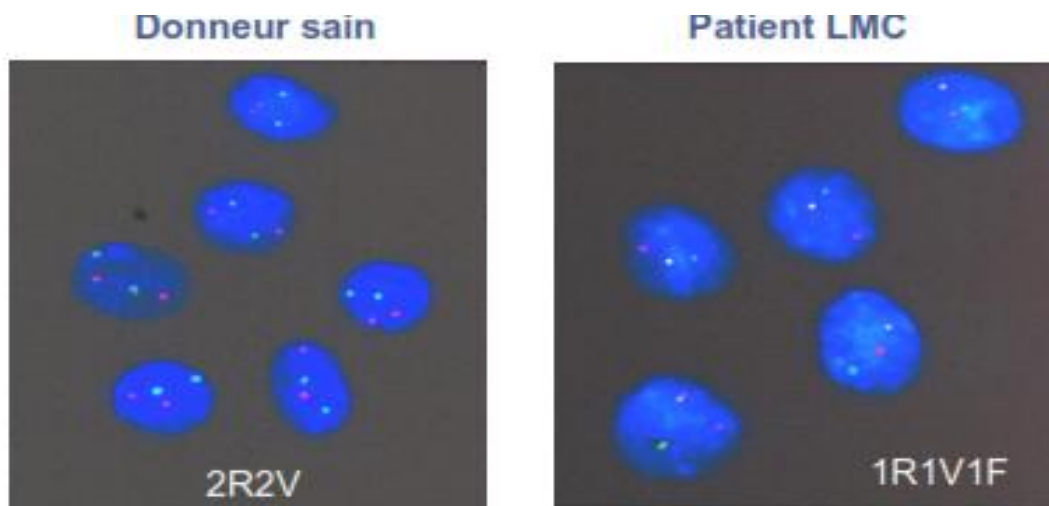


Figure 36 : Sonde 5' BCR- 3'ABL : FISH sur noyaux (FISH interphasique). Cytospins de cellules de moelle triées CD34+ [49].

La sonde de BCR : fluorescence verte. La sonde d'ABL : fluorescence rouge-rosé. La séquence chromosomique appartenant aux gènes BCR-ABL : les deux sondes se retrouvent l'une à côté de l'autre et donnent une couleur tirant vers le jaune [46].

4. Examen moléculaire :

- Real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) :

Cet examen est réalisé à partir des cellules médullaires ou sanguines [50], il permet la détection et la quantification du transcrite 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 [11, 20].

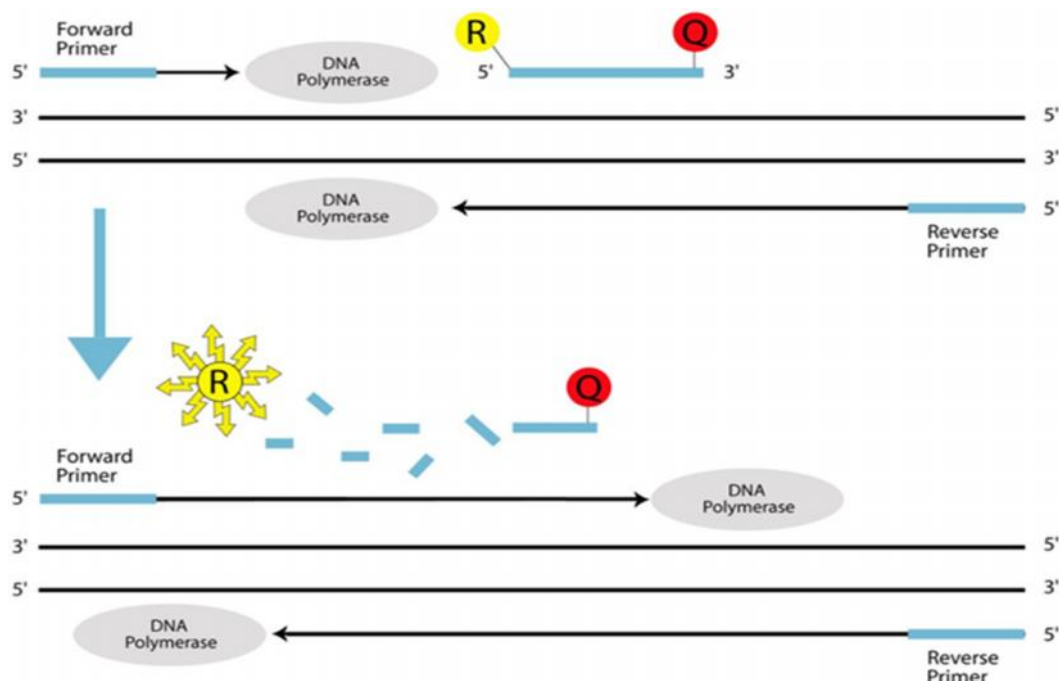


Figure 37 : Amplification BCR-ABL : R = fluorochrome émetteur « reporter » ; Q = fluorochrome suppresseur « quencher » [49].

La RQ-PCR basée sur la détection de la fluorescence générée par amplification : la fluorescence est proportionnelle à la quantité du transcrite présent dans l'échantillon à analyser [51].

5. Autres examens biologiques:

- Uricémie ;
- Lactate déshydrogénase (LDH) sérique ;
- Vitamine B12 sanguine ;
- Lysozyme sérique et urinaire ;
- Phosphatases alcalines leucocytaires. **[34]**

VI. PLACE DE LA LMC DANS LES HEMOPATHIES MALINES :

1. Classification de l'OMS des hémopathies malines :

Les classifications des hémopathies se sont succédées depuis le début des années 1970 pour aboutir à une classification internationale consensuelle publiée en 2008 sous l'égide de l'organisation mondiale de la santé (Figure : 38).

La LMC est classée parmi les néoplasies myéloprolifératives dans le volet des néoplasies myéloïdes selon la classification 2008 de l'OMS [52]. Les néoplasies myéloprolifératives sont des maladies chroniques caractérisées par une prolifération clonale des cellules myéloïdes due à la conjonction d'une augmentation de la prolifération et d'une résistance au phénomène de mort programmée. Au cours de leur évolution naturelle, les néoplasies myéloprolifératives peuvent se transformer en leucémies aiguës aboutissant à un arrêt de la différenciation cellulaire.

Les anomalies moléculaires somatiques à l'origine des néoplasies myéloprolifératives touchent une cellule souche myéloïde avec des conséquences plus ou moins spécifiques sur les lignées : érythroïdes (polyglobulie de Vaquez), mégacaryocytaires (thrombocytémie essentielle) et granulocytaires (leucémie myéloïde chronique) [7].

Figure 38 : Classification des néoplasies myéloïdes selon l'organisation mondiale de la santé en 2008 [52] :

5. Néoplasies myéloprolifératives (NMP)

1.1. Leucémie myéloïde chronique, BCR-ABL1-positive (LMC)

1.2. Polyglobulie de Vaquez (PV)

1.3. Thrombocytémie essentielle (TE)

1.4. Myélofibrose primitive (MFP)

1.5. Leucémie neutrophile chronique (LNC)

1.6. Leucémie chronique à éosinophiles non classé

1.7. Mastocytose

1.8. NMP inclassable

2. Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes associées à une hyperéosinophilie et des anomalies de PDGFRA, PBGFRB et FGFR1

3. Néoplasies myéloprolifératives/myélodysplasiques (NMP/NMD)

3.1. Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

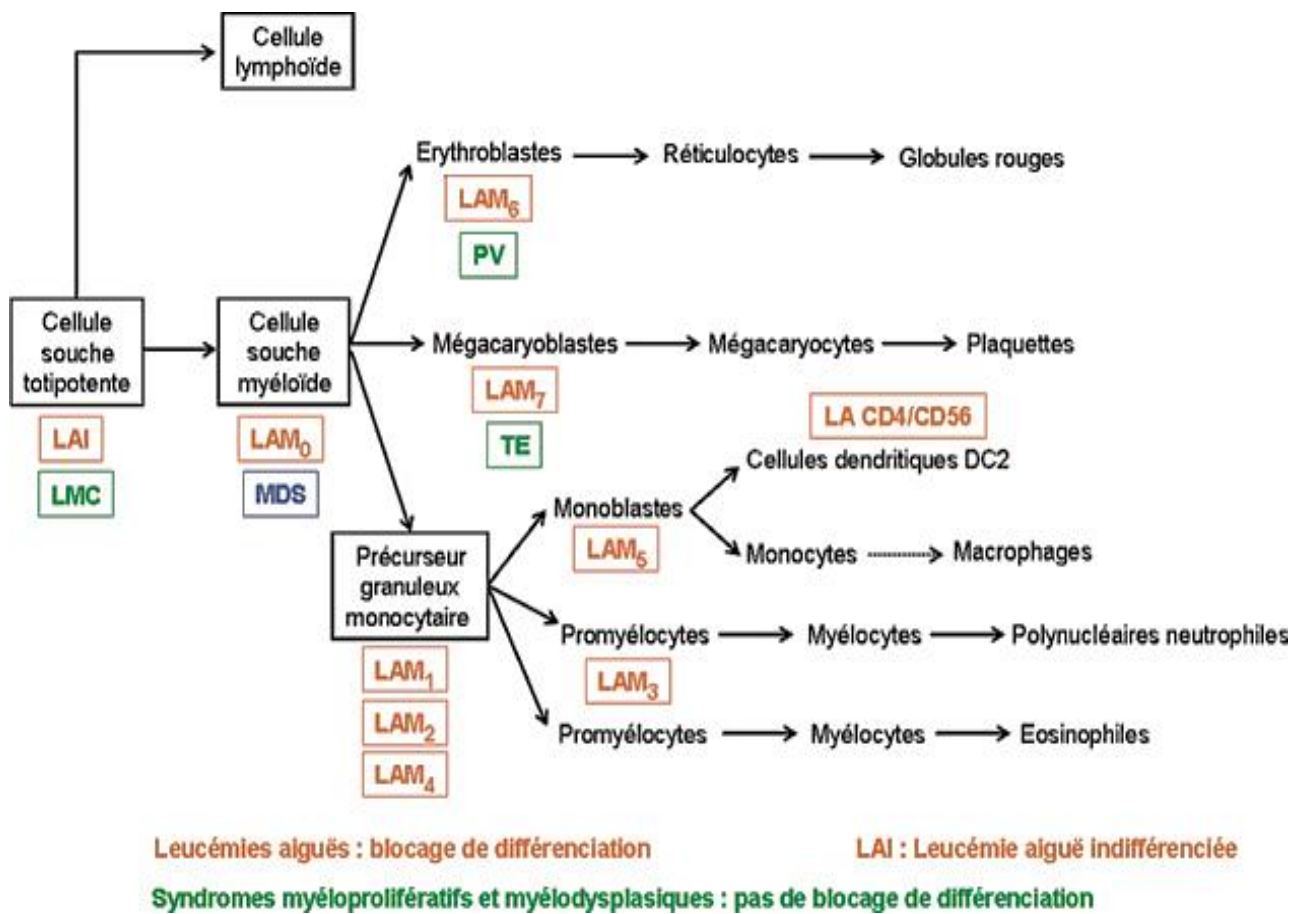
3.2. Leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ)

3.3. Leucémie myéloïde chronique atypique, BCR-ABL-négative (LMCa)

3.4. NMP/NMD inclassable

4. Syndromes myélodysplasique (SMD)

5. Leucémie myéloïde aigues (LMA)



LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; PV : polyglobulie de Vaquez ; TE : thrombocytémie essentielle; LAI : leucémie aiguë indifférenciée ; SMD : syndrome myélodysplasique.

Figure 39 : Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes [53].

2. Diagnostic Différentiel :

2.1. Lors de la phase chronique :

Avant la mise en évidence de la translocation t(9;22) par analyse cytogénétique ou du transcrit de fusion BCR-ABL par biologie moléculaire, le diagnostic différentiel repose essentiellement sur les données cytohématologiques.

2.1.1. 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.

2.1.2. Autres syndromes myéloprolifératifs :

➤ Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive :

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

➤ Thrombocytémie essentielle :

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée. Dans ce cas, 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 et pas d'augmentation de la masse sanguine en faveur d'une polyglobulie vraie.

➤ Polyglobulie de Vaquez :

Elle comporte 2 critères de diagnostic :

- 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.

- 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.

➤ 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 ($> 1000/\text{mm}^3$). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrite de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire.

2.2. Lors de la phase aiguë :

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie 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. [11, 34]

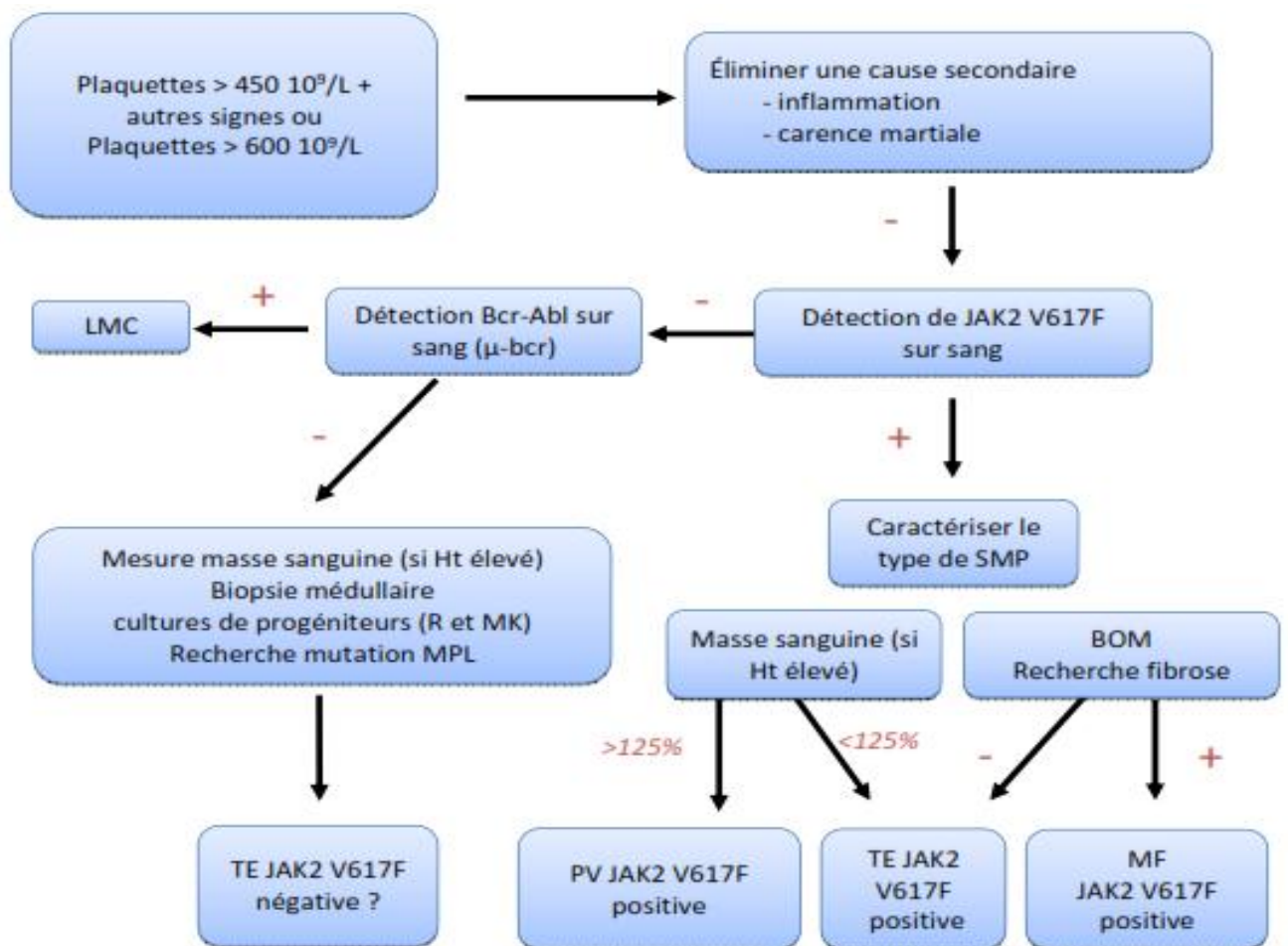


Figure 40 : Démarche du diagnostic différentiel de la SMP [54].

VII. UTILITE DES DONNEES CYTOHEMATOLOGIQUES DANS LES SYSTEMES DE SCORING DE LA LMC :

L'évolution de la maladie est très différente d'un patient à l'autre, dont de nombreuses variations concernant la durée respective des différentes phases de la LMC sont observées. Les statistiques montrent que les patients atteints de LMC ont une moyenne de survie comprise entre 58 et 69 mois, soit environ 5 ans et même plus depuis l'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase qui ont amélioré le pronostic de cette maladie.

L'étude des facteurs pronostiques a un rôle primordial pour déterminer l'issue de la LMC et pour prévoir les chances de guérison ou le risque de réapparition de la maladie.

Pour une meilleure évaluation du pronostic vital et afin de choisir le traitement le mieux adapté au patient atteint de LMC, un certain nombre de scores d'évaluation ont été instaurés, dans lesquels, de différents facteurs pronostiques sont prises en considération dont l'aspect cytohématologique reste le facteur le plus important quelque soit le système de scoring utilisé.

1. Score de Sokal :

Ce score a été défini à partir des résultats cliniques obtenus par l'étude et le suivi dès la phase chronique d'une série de 813 patients sous traitements hétérogènes (hydroxyurée ou busulfan) en 1984 par Sokal et al.

Après avoir analysé de nombreux paramètres biologiques et cliniques, quatre paramètres majeurs sont ressortis :

- L'âge exprimé en année ;
- La taille de la rate en centimètres du rebord costal ;
- Le taux de plaquettes en Giga/l ;
- Le pourcentage de blastes circulants.

Un calcul logarithmique complexe à partir de ces facteurs pronostiques indépendants permet, pour chaque malade, d'avoir une valeur appelée indice de Sokal.

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

Le score de Sokal a subi par la suite une légère modification pour l'adapté aux patients de moins de 45 ans, cette modification prend en compte l'hématocrite et le sexe du patient (1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin), mais ne dépend plus de l'âge.

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

Ce score permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente :

Tableau IV : Score pronostic de sokal :

Risque	Indice calculé	survie médiane
Faible risque	inférieur à 0,8	60 mois
Risque intermédiaire	entre 0,8 et 1,2	44 mois
Haut risque	supérieur à 1,2	32 mois

Même si d'autres scores ont été proposés, le score de Sokal reste l'indice le plus utilisé à l'heure actuelle, par ce qu'il est le plus discriminant concernant l'indication des inhibiteurs de la tyrosine kinase. [55, 56]

2. Score européen de Hasford :

Hasford et al. ont montré, en 1998, chez 1 303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron (INF)- . Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de discriminer mieux les patients traités par les (INF)- en termes de survie [57].

Cet indice est calculé à partir de :

- L'âge : en années ;
- La taille de la rate : en cm sous le rebord costal ;
- Le pourcentage de blastes circulants ;
- Le pourcentage d'éosinophiles circulants ;
- La basophilie : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas ;
- Le taux de plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1 500 Giga/l et 1 dans les autres cas.

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

Le score de Hasford permet de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale :

Tableau V : Score de Hasford :

Risque	Indice calculé	survie médiane
Faible risque	inférieur à 780	98 mois
Risque intermédiaire	entre 780 et 1 480	65 mois
Haut risque	supérieur à 1 480	42 mois

3. Le score de Gratwohl :

Ce score a été défini par Gratwohl et al. en 1998 sur un groupe de 3 142 patients allogreffés, il permet d'estimer la survie à 5 ans des patients qui sont proposés pour une allogreffe de moelle osseuse.

Le score de Gratwohl est utilisé en cas d'indication d'allogreffe conventionnelle lorsqu'il existe un donneur identifié. Il tient compte du donneur de cellules souches, du stade évolutif de la LMC, de l'âge du patient, du sexe du donneur et du receveur et de l'intervalle entre le diagnostic et la greffe (tableau VI). Ce score permet de prédire un taux de survie à long terme sans rechute variant de 25 % à 75 %, et donc de poser au mieux les indications d'une greffe d'emblée (tableau VII).

Tableau VI : Score de Gratwohl :

Score	0	1	2
Age	< 20 ans	20 à 40 ans	> 40 ans
Stade	Phase chronique	Phase d'accélération	Crise blastique
Délai diagnostic/greffe	< 1 an	> 1 an	
Sexe du receveur	Autre	Femme ou homme	
Type de donneur	Géno-identique	Non apparenté	

Tableau VII : Résultat selon le score de Gratwohl : Sept cotes ont été ainsi établies de 0 à 6, sachant que 0 représente le pronostic le plus favorable.

Score	N	LFS	Survie	TRM	Rechute
0-1	634	60 %	72 %	20 %	23 %
2	881	47 %	62 %	31 %	32 %
3	867	37 %	48 %	46 %	31 %
4	487	35 %	40 %	51 %	28 %
5-7	275	18 %	20 %	72 %	35 %

N = nombre de patients ;

LFS = survie sans maladie ;

TRM = mortalité due à la greffe. [42]

4. Autres scores:

- Score d'Eutos :

En 2011 le groupe européen LeukemiaNet a créé un nouveau score pronostic (score EUTOS) développé et testé sur un groupe de 2 060 patients inscrits dans les essais cliniques et traités par l'imatinib en première intention. Ce score est basé sur deux facteurs simples : le pourcentage des basophiles et le volume de la rate, il permet de délimiter deux groupes de patients : un groupe à faible risque et un groupe à haut risque avec des différentes probabilités cumulées d'atteindre RCyC dans 18 mois et de survie sans progression à 5 ans (PFS). Il a été suggéré que la puissance pronostic de score Eutos est supérieure que celle de Sokal.

Après cette publication, de nombreux groupes ont testé le nouveau score sur des cohortes indépendantes de patients, les résultats ont été hétérogènes dont la fiabilité des prédictions n'a été pas toujours satisfaisante.

En raison de la nature rétrospective de tous les rapports publiés, il reste de valider définitivement ce nouveau score par des études prospectives élargies sur un nombre important de patients atteints de LMC [58].

- Score de Hammersmith hôpital :

C'est un score créé pour prédire de réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération [59].

Tableau VIII : Mode de calcul du Score de Hammersmith hôpital :

		Points à attribuer
Meilleure réponse cytogénétique sous imatinib (% de cellules Philadelphie positives au caryotype)	0 % (RCyC)	0
	1-94 %	1
	≥ 95 %	3
Score de Sokal du patient	Bas	0
	Intermédiaire/élevé	0,5
Neutropénie sous imatinib ^a	Oui	1
	Non	0
Score Hammersmith		Risque
< 1,5		Faible
≥ 1,5 et < 2,5		Intermédiaire
≥ 2,5		Élevé

RCyC : réponse cytogénétique complète.

^aNeutropénie de grade 3-4, récurrente malgré une diminution de dose d'imatinib.

- Autres :

Le score défini par Tura de l'Italian Cooperative Study of CML, comprenant de manière originale la taille du foie et la myélémie ; Le score de Kantarjian qui intègre la race, spécifique pour les patients de moins de 45 ans...etc [60].

VIII. TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE :

1. Historique du traitement de la LMC :

L'utilisation de l'arsenic est la seule thérapie bien documentée de la LMC dans le XIXème siècle. Plusieurs préparations à base d'arsenic, en dépit de leur toxicité, ont continué à être utilisées jusqu'à l'introduction de la radiothérapie au début de 1900, et même aussi bien plus tard quand en 1938 Forkner et al. ont recommandé leur utilisation dans certains cas de leucémies qui étaient devenus réfractaires à la radiothérapie [61].

La radiothérapie est restée le traitement standard de la LMC pour plus de 50 ans. Ensuite, l'introduction du busulfan puis de l'hydroxyurée, avait largement remplacé la radiothérapie dans les années 1960 mais ces deux agents n'avaient pas la capacité ni de modifier la survie ni d'induire un certain degré de négativité de Ph [62]. Ensuite, à partir des années 1980, l'allogreffe qui est le seul traitement curatif de la LMC, est devenu un traitement de choix mais applicable chez une minorité de patients en raison de leur âge avancé ou de l'absence de donneur [63, 64]. L'avancée majeure en dehors de la greffe a été l'introduction de l'interféron alpha qui a permis d'obtenir, pour la première fois, un effet antileucémique, avec obtention de rémissions cytogénétiques complètes et durables [65]. Par la suite, un effet synergique entre l'IFN et la cytarabine a été démontré, cette association a représenté le traitement standard hors greffe [66] jusqu'à l'apparition de l'imatinib en 1998 qui a remplacé l'interféron alpha et la greffe comme traitement de première intention pour les patients atteints de LMC en phase chronique.

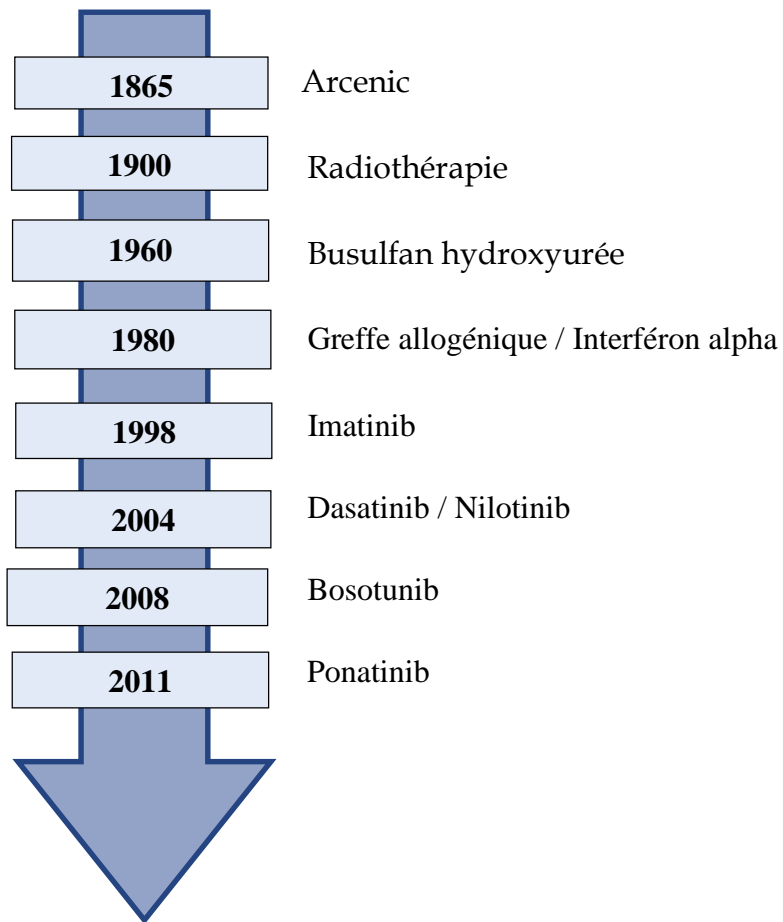


Figure 41 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique [9, 10, 67].

2. Traitements actuellement disponibles de la LMC :

2.1. Chimiothérapie :

2.1.1. Busulfan :

Le busulfan est un agent alkylant utilisé à la dose de 0,1 mg/kg/j. Il 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 %) [68, 69]. Cette thérapeutique est connue par sa toxicité hématologique retardée durable prédominante sur les polynucléaires [70]. Le busulfan est abandonné après la découverte, de l'hydroxyurée [71].

2.1.2. Hydroxyurée :

L'hydroxyurée est prescrite à la posologie de 40 mg/kg/j, c'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, il diminue la synthèse d'ADN. Elle permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes dans 39 à 53 % des cas avec des effets indésirables moins sévères que le busulfan [70].

Aujourd'hui, l'hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique ou de thrombocytose supérieure à 1000 Giga/l. Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée ou d'intolérance aux autres thérapeutiques [11].

2.1.3. Cytarabine :

La cytarabine est un antimétabolite pyrimidique, inhibe la synthèse de l'ADN en s'incorporant à ce dernier, il inhibe aussi directement l'ADN polymérase. Il est indiqué en cas de transformation aigüe de la LMC en association avec l'IFN en seconde intention, après résistance à l'imatinib, à une dose de 120 mg/m²/semaine [70].

2.2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

L'allogreffe, conventionnelle ou à conditionnement atténué, reste toujours en 2013 le seul traitement curatif démontré de la LMC [72]. Cependant, malgré les progrès qui ont permis de réduire la toxicité et la mortalité liées à la greffe, elle s'accompagne toujours d'un taux de mortalité non négligeable qui limite ses indications. Il existe un consensus général pour éviter l'allogreffe en première ligne dans les phases chroniques naïves de tout traitement, sauf pour les patients jeunes de moins de 20 ans à score de risque à la greffe (score de Gratwohl) bas [73]. Par contre, en phase avancée, l'allogreffe conserve toute sa place en cas de non-réponse ou d'échappement aux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou en cas de mutation BCR-ABL T315I notamment [74].

2.3. Interféron alpha :

L'INF- est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales. L'INF « interfère » dans le système immunitaire mais son mécanisme d'action dans la LMC demeure largement inconnu. Elle permet d'obtenir des réponses hématologiques dans 50 à 80 % des cas [75] et aussi des réponses cytogénétiques dans 20 à 50 % des cas [76].

Une dose de 5 MU/m²/j administrée voie sous-cutanée est habituellement préconisée, elle s'accompagne d'effets secondaires gênants, pouvant conduire à une diminution de la posologie dans 30 à 50 % des cas, voire à un arrêt du traitement dans 15 à 20 % des cas [77]. Actuellement, quelques firmes pharmaceutiques ont développé une forme retard d'INF- en le combinant à du polyéthylène glycol (PEG). Le rythme d'administration de cette forme « PEG-INF- » est d'une fois par semaine, mais l'efficacité et la tolérance ne sont toujours pas définies [11].

2.4. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase ont inauguré une nouvelle classe pharmacologique en cancérologie. Ils agissent directement sur la protéine Bcr-abl par inhibition compétitive de son activité tyrosine kinase [78].

2.4.1. Inhibiteurs de la tyrosine kinase de première génération :

Imatinib mésylate : GLIVEC®

L'imatinib mésylate est le traitement de référence et de première ligne pour la LMC, il agit par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de la kinase maintenant la protéine Bcr-abl dans la conformation inactive sans activité de phosphorylation (Figure 42) [20, 79]. L'imatinib a bouleversé favorablement la prise en charge de la LMC dans ses différentes phases avec des taux de réponse hématologique complète supérieurs à 90 %, de réponse cytogénétique complète supérieurs à 70 % et de survie à 5 ans de 87 % en phase chronique, mais, son efficacité est plus faible dans les phases avancées de la maladie et il ne peut pas entraîner, lui seul, une disparition totale des cellules leucémiques et donc parvenir à une guérison de la maladie [78, 80].

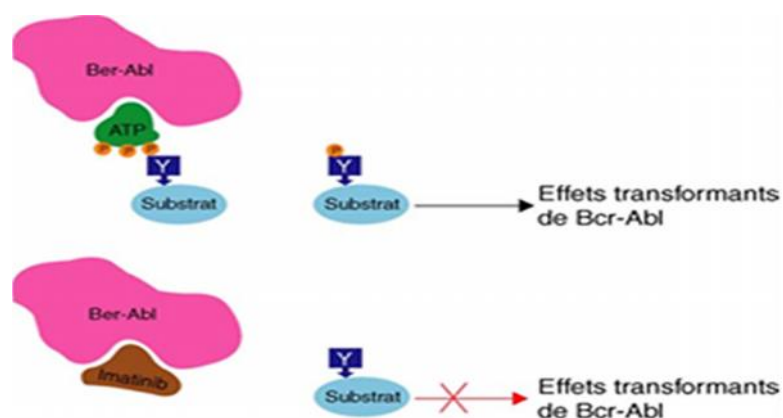


Figure 42 : Mécanisme d'action de l'imatinib [11].

2.4.2. Inhibiteurs de tyrosine-kinase de deuxième génération :

a. Dasatinib : SPRYCEL®

Le dasatinib est un composé original, indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib [81, 82].

Le dasatinib est environ 300 fois plus puissant *in vitro* que l'imatinib, 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 [78, 83]. La dose recommandée est de 100 mg une fois par jour en phase chronique et de 140 mg une fois par jour dans les phases accélérée ou blastique. 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 [81].

b. Nilotinib : TASIGNA®

Un dérivé de l'imatinib, sa structure a été modifiée pour en faire un inhibiteur plus sélectif et plus puissant de la protéine Bcr-abl dont il est 25 fois plus puissant *in vitro* que l'imatinib [84]. Une étude restante a montré que le nilotinib est plus puissant que l'imatinib *in vivo* dans le traitement de la LMC [85].

Cette molécule se fixe uniquement sur la forme inactive de la protéine Bcr-Abl [86]. Or, Ses caractéristiques et sa structure chimique lui permet de contourner les mutations de site Abl-kinase à l'exception de la mutation T315I [87].

Le nilotinib est indiqué dans le traitement de la LMC avec une posologie de 400 mg deux fois par jour chez les patients en phase chronique et accélérée

résistants ou intolérants à l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients en crise blastique ne sont pas disponibles [78, 88].

c. Bosutinib : BOSULIF®

Une « autorisation conditionnelle » a été délivrée le 27 mars 2013 pour Bosulif qui a montré une capacité de bloquer l'action des kinases de la famille SRC et l'oncoprotéine Bcr-abl.

Bosutinib est indiqué pour le traitement de la LMC dans ses trois phases, lorsque l'imatinib et les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. La dose recommandée est de 500 mg une fois par jour, elle peut être augmentée jusqu'à 600 mg/jour ou diminuée voir interrompue en fonction de la réponse du patient au traitement et des effets indésirables qu'il ressent [9].

2.4.3. Inhibiteurs de la tyrosine kinase de troisième génération :

Ponatinib : ICLUSIG®

C'est un nouveau médicament, appartient à la classe des inhibiteurs de la tyrosine-kinase Bcr-Abl et commercialisé depuis le 1er octobre 2013 en France. Il est indiqué chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique, phase accélérée ou phase blastique, qui présentent une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour ceux qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. La posologie initiale recommandée de ponatinib est de 45 mg une fois par jour [10, 89].

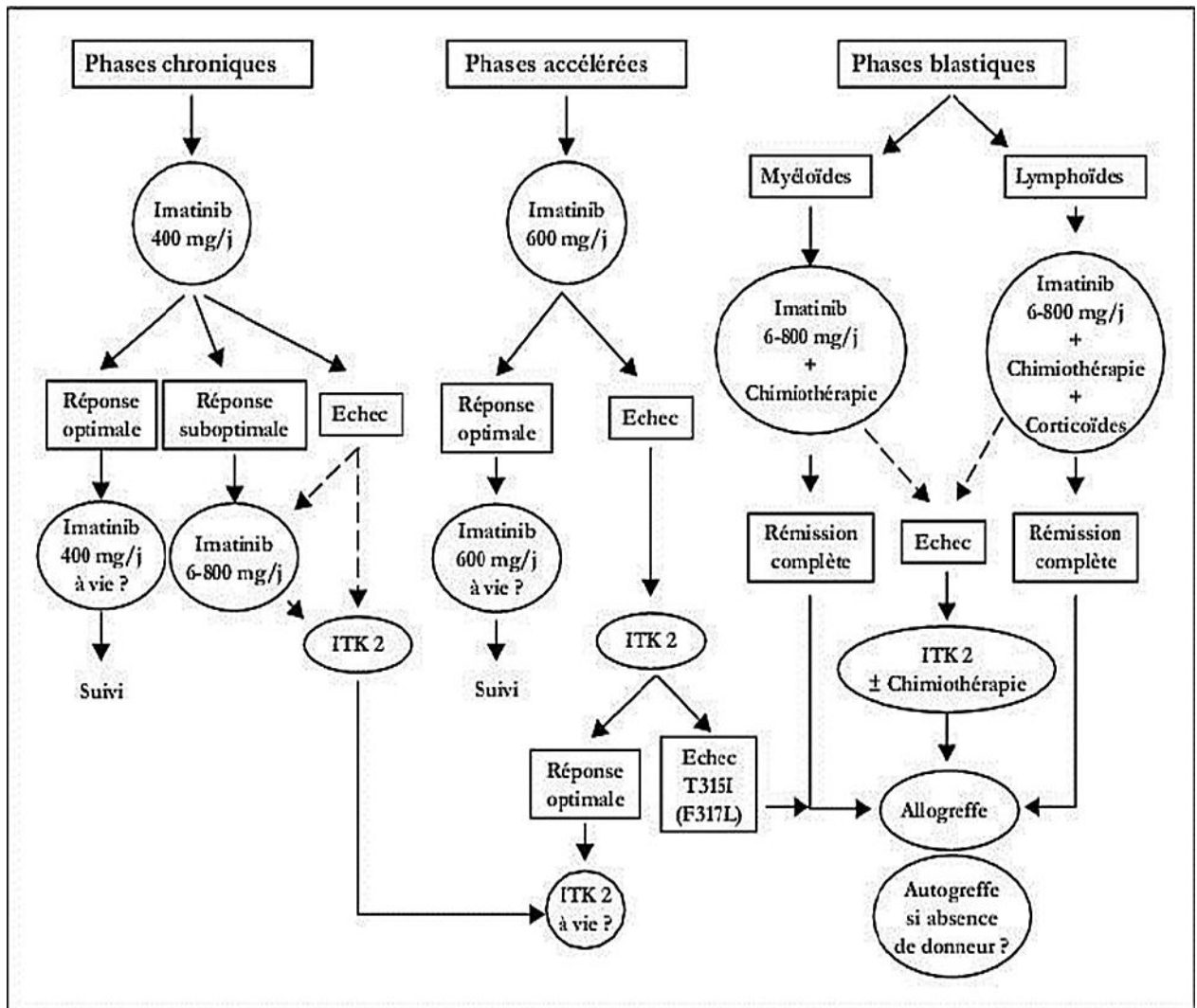
3. Intérêt des systèmes de scoring dans la prise en charge de la LMC :

Les stratégies thérapeutiques dans la LMC ont été considérablement améliorées grâce au développement des scores pronostiques qui permettent de faire une prédiction statistique quant à l'évolution de la maladie dès le diagnostic en se fondant sur des critères cliniques et biologiques. Ces scores sont exploités d'une manière complémentaire selon le type de traitement envisagé. Les deux scores les plus utilisés pour leur pouvoir pronostique discriminant avant la mise en route d'un traitement sont le score de Sokal et le score de Hasford, le premier étant plus discriminant pour le traitement par l'imatinib mésylate seul en termes de taux de rémission cytogénétique complète (RCyC) et de survie sans progression de la maladie à un an [18], aussi, il a un pouvoir discriminant pour le traitement par hydroxyurée et par IFN- en termes de survie sans progression. Le score européen de Hasford discrimine mieux les patients traités par IFN- seul en termes de survie. Ces deux scores sont équivalents pour la réponse à l'association IFN- et aracytine. Pour les patients chez qui une greffe allogénique est envisageable, le score de Gratwohl est extrêmement utile pour l'appréciation pronostique de l'évolution post-greffe [90, 91].

L'ensemble de ces scores pronostiques permet de proposer les traitements les plus adaptés aux patients. Ils doivent être calculés directement après le diagnostic, afin de dégager les indications thérapeutiques susceptibles de détruire les cellules Ph1 positives et par conséquent d'obtenir la rémission cytogénétique et si possible, la rémission moléculaire [92, 93].

4. La prise en charge de la LMC :

L'imatinib est le traitement de première intention pour les patients de risque « standard » c'est-à-dire ayant un score de sokal faible ou intermédiaire [94]. Pour les patients résistant aux inhibiteurs de la tyrosine kinase et ayant progressé vers une phase d'accélération ou une phase blastique, l'allogreffe médullaire constitue le seul traitement efficace actuellement [39]. Le recours à l'allogreffe médullaire est encore justifié par l'apparition de la mutation T315I (20 % de toutes les mutations) qui représente un problème important conduisant, pour l'instant, à une impasse thérapeutique [95, 96]. Si l'allogreffe est impossible, le patient peut être inclus dans une étude de phase II de nouvelles molécules actives contre la mutation T315I [97].



ITK 2 : inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération

Figure 43: Propositions thérapeutiques possibles pour la leucémie myéloïde chronique en 2007 [98].

5. Suivi du traitement de la LMC :

Comme avec n'importe quelle maladie, la mesure ultime de l'efficacité d'une thérapie est la survie. Cependant, pour une maladie avec un parcours relativement long comme la LMC, des marqueurs indirects sont souvent utilisés pour permettre une évaluation précoce de l'efficacité. Trois niveaux de contrôle de la maladie peuvent être définis dans la LMC [99]:

- **Réponse hématologique** : repose sur les données de l'hémogramme (taux des plaquettes, des leucocytes, des basophiles et la myélémie) et la taille de la rate.
- **Réponse cytogénétique** : se base sur la proportion de cellules portant le chromosome Philadelphie issue de l'analyse du caryotype médullaire.
- **Réponse moléculaire** : s'appuie sur le ratio « BCR-ABL/gène de contrôle » calculé à partir des résultats de l'examen moléculaire.

Tableau IX : Critères de réponses au traitement et modalités de surveillance [96] :

Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
<ul style="list-style-type: none"> • Plaquettes < 500 Giga/l • Leucocytes < 10 Giga/l • Pas de myélémie • Basophiles < 5 % • Pas de splénomégalie 	Complète (RCyC) Ph+ 0 % Partielle (RCyP) Ph+ 1-35 % Mineure (RCym) Ph+ 36-65 % Minimale Ph+ 66-95 % Aucune Ph+ > 95% Majeure = complète + partielle (RCyM)	Ratio BCR-ABL/gène de contrôle <ul style="list-style-type: none"> • Réponse majeure 0,10 % (PMM) • Réponse moléculaire «complète» (RMoC) = transcrits BCR-ABL non quantifiables et non détectables
Suivi : <ul style="list-style-type: none"> • Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC • Puis tous les 3 mois 	Suivi : <ul style="list-style-type: none"> • Au diagnostic à 3 et 6 mois • Tous les 6 mois jusqu'à RCyC 	Suivi : <ul style="list-style-type: none"> • Tous les 3 mois jusqu'à RMM • Puis tous les 6 mois
<p>Recherche de mutation : en cas d'échec, de réponse suboptimale, d'augmentation significative du transcrit et avant tout changement de traitement.</p>		

Un suivi régulier des patients atteints de LMC est nécessaire et des analyses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires doivent être régulièrement effectuées pour identifier ceux qui ne répondent pas au traitement. Le tableau X résume les réponses à l'imatinib selon les définitions de l'European LeukemiaNet (ELN) en 2009 :

Tableau X: Définition des réponses initiales au traitement par imatinib d'après ELN 2009 [100]:

	Réponses optimales	Réponses suboptimales	Echecs
Mois 3	RHC et au moins RCy mineure	Pas de RCy	< RHC
Mois 6	Au moins RCyP	< RCyP	Pas de RCy
Mois 12	RCyC	RCyP	< PCyP
Mois 18	RMM	< RMM	< RCyC
Tout le temps	RMM à RMC	Perte de RMM Mutation encore sensible à l'imatinib	Perte de RHC Perte de RCyC Mutation peu sensibles à l'imatinib ACC/Ph+
<p>RHC : réponse hématologique complète – RCy : réponse cytogénétique. RCyP : réponse cytogénétique partielle – RCyC : réponse cytogénétique complète. RMM : réponse moléculaire majeure – ACC : anomalie cytogénétique.</p>			

D'autres critères ou des signaux d'alarme pouvant survenir à tout moment ont également été précisés. Ces critères définissent une résistance ou une réponse suboptimale à l'imatinib mésylate (Tableau XI). L'absence ou la perte d'un ou de plusieurs de ces facteurs peut affecter de manière cruciale la survie sans progression.

Tableau XI: Signaux d'alarme chez les patients traités par l'imatinib [101, 102] :

Lors du diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - Risque élevé selon les scores de Sokal; - Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph1 positives.
12 mois	Absence de réponse moléculaire majeure (BCR-ABL/ABL \geq 0,1 %).
A n'importe quel moment au cours du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du taux de transcrit BCR-ABL ; - Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph1 positives.

IX. CONCLUSION :

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome méloprolifératif caractérisé par une expansion néoplasique de la lignée myéloïde, notamment de la lignée granuleuse. L'hyperleucocytose neutrophile associée à une basophilie, une éosinophilie et une myélemie sont les caractères les plus évocateurs de la LMC surtout dans sa phase chronique la plus souvent asymptomatique, c'est pourquoi, plus de la moitié des cas sont dépistés fortuitement lors d'un hémogramme de routine dont le biologiste, de première ligne, a un rôle capital pour piloter le diagnostic.

Le laboratoire de biologie médicale et précisément le laboratoire d'hématologie porte la responsabilité d'exploration et d'interprétation des anomalies cytohématologiques à partir des données quantitatives et qualitatives de l'hémogramme et du myélogramme afin d'établir le diagnostic, de déterminer le stade évolutif de la maladie et d'évaluer son pronostic pour orienter, par conséquent, le clinicien vers le traitement le plus adapté au patient et de faire un suivi thérapeutique.

RESUME

Titre : Aspects cytohématologiques de la leucémie myéloïde chronique et leurs impacts pronostic.

Auteur : Nihal ZEKKARI.

Mots clé : leucémie myéloïde chronique – granulopo èse – cytologie – score pronostic.

La leucémie myéloïde chronique est une néoplasie myéloproliférative rare, caractérisée par une anomalie chromosomique « chromosome Philadelphie » aboutissant à une protéine Bcr-abl qui présente une activité tyrosine kinase dérégulée responsable de la maladie.

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

Les aspects cytohématologiques de la leucémie myéloïde chronique sont très caractéristiques soit sur le plan qualitatif ou quantitatif. La réalisation d'un hémogramme et d'un myélogramme est indispensable pour le diagnostic de la maladie, la détermination de son stade évolutif et l'évaluation de son pronostic. Ce dernier est élaboré grâce aux plusieurs systèmes de scoring qui sont inventés afin d'orienter le clinicien vers le traitement le plus adapté au patient. Les données cytohématologiques sont aussi nécessaires dans le suivi thérapeutique car elles permettent de faire une appréciation de la réponse au traitement.

On conclut que l'examen cytohématologique réalisé par un laboratoire d'hématologie qualifié et piloté par un biologiste expérimenté est une condition sine qua none pour la prise en charge d'une leucémie myéloïde chronique.

SUMMARY

Title : Cytohématologiques aspects of chronic myeloid leukemia and their prognostic impact

Author : Nihal ZEKKARI

Operative word : chronic myeloid leukemia – granulopoiesis – cytology – prognostic score.

Chronic myeloid leukemia is a rare myeloproliferative neoplasm caused by a chromosomal abnormality "Philadelphia chromosome" resulting in Bcr-abl protein, characterized by a deregulated tyrosine kinase activity which is responsible for the disease.

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

The cytohematologicals aspects of chronic myeloid leukemia are highly characteristics either qualitatively or quantitatively. The realization of a hemogram and a myelogram is essential for diagnosing the disease, determining its stage and assessing the prognosis of disease. This latter is elaborate through several scoring systems invented to guide the clinician to the most appropriate treatment for the patient. The cytohematological aspects are also importents to make a therapeutic monitoring.

In conclusion, the cytohematological examination performed by a qualified hematologic laboratory, led by an experienced biologist is a prerequisite for taking charge of chronic myeloid leukemia.

تقييم ابيضاض

_____ :

_____ : نهال

_____ الأساسية : ابيضاض - الخلايا - الخلايا -

ايضا	ايضا	ايضا	ايضا
أهم	هذا	يصنف	ايضا
فيلاذيلفيا، هذا الأخير	كيناز	البروتين Bcr-abl	يقوم
غير	يسبب ظهور	يتميز	أعراضه
يتطور هذا	يشخص	روتيني	السريية
النقوي له	خلوية دموية مميزة	الناحية الكمية	النوعية.
تقييم	خطورته، تحديد هذا الأخير يتم	تشخيص	تحديد
توجيه الطبيب	حيث	المريضة له.	التقييم
أيا	مهما	مؤهل	ايضا
الأخير يتبين	ايضا	ايضا	ايضا
بإحيائي	ايضا	ايضا	ايضا

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg* 1845; J64:413–23. Virchow R. Weisses blut. *Frorieps Notizen* 1845; 36:151–6.
2. Neumann E. A case of leukemia with bone marrow disease. *Archives of Medicine* 1870.
3. Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 32: 1497.
4. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290–3.
5. Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: Clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte / macrophage. *Am J Med* 1977; 63 (1):125–30.
6. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984; 36:93–9.
7. J.-C. Chomel, N. Sorel, C. Mayeur-Rousse, A.G. Turhan. Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2009) 24, 69-85
8. Marine Demarquet, Hélène Labussière-Wallet, Emmanuelle Nicolas-Virelizier, Franck-Emmanuel Nicolini. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. Volume 98. N 8. août 2011. John Libbey Eurotext.
9. European medicines agency. Science medicines health. Résumé EPAR à l'intention du public. Bosulif. EMA/42251/2013. EMEA/H/C/002373.
10. David Paitraud. ICLUSIG comprimé pelliculé (ponatinib) : recommandations concernant les risques d'événements vasculaires occlusifs <http://www.vidal.fr/actualites/13484>. 06 Décembre 2013.
11. T. Leguay, F.-X Mahon. Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie* 2 (2005) 187-205.

12. Thierry Lavabre-Bertrand, Eric Jourdan, Jean Paul Bureau, Pierre Blanc. Foie et syndromes myéloprolifératifs. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 136-145.
13. R. Mertelsemenn, M. Engelhardt, D.P. Berger. Précis d'hématologie et d'oncologie. Springer-Verlag France, Paris 2011.
14. Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res* 1998; 58: 421-5.
15. Panneaux de signalisation <http://travaux.bricovideo.com/secureite>
16. American physical society <http://physics.aps.org>
17. Ali G. TURHAN. Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques *Bull Cancer* 2005 ; 92 (1) : 75-82.
18. Martin R. Howard, Peter J. Hamilton. *Hématologie*. Campus illustré 2002. P 44-45.
19. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 172-83.
20. G. Dine, Y. Rehn, S.Brahimi, N. Ali Ammar, B. Gaillard, Y. Bocq, G. Fumagalli. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2013).
21. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 2004; 351: 657-67.
22. Fabrice Jardin, Philippe Ruminy, Dominique Penther, Micro-RNA en hématologie. *Hématologie*. Volume 14, Numéro 2, 117-28, mars-avril 2008, Revue. DOI : 10.1684/hma.2008.0234.
23. T. Francia, J. Hanna, O. Hérault. Revues générales et analyses prospectives: Apport du laboratoire d'analyses de biologie médicale à l'exploration des hyperleucocytoses. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2013) 28, 216-222
24. Sebahoun G. *Hématologie clinique et biologique*. Arnette groupe liaisons SA, Rueil-Malmaison 2005 ; 578 pages.
25. Treuil P. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. *Act Pharm* 2008 ; 474 : 25-30.

26. Gérard Sébahoun, Hématologie Clinique et biologique 2ème Edition. Groupe Liaison 2005. ISBN : 2-7184-1053-1. P 219-220.
27. Guilhot F. Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr-abl. Hématologie 1995 ; 1 : 133-144.
28. Guilhot F. Diagnostic and Pre-treatment Work-up. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet.
29. J.-M. Cayuela, F. Huguet. Le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique en 2012. Oncologie DOI 10.1007/S 10269-012-2211-4 ;
30. HARALD THEML. Atlas de poche d'hématologie. Diagnostic pratique, morphologique et clinique. ISBN : 2-257-10132-4. Pages: 112- 119.
31. J.F. Morère et al., Thérapeutique du cancer. Springer-Verlage France 2011. Chapitre 43. H.J. Olney. Leucémie myéloïde chronique. P 746.
32. Damien Roos-Weil, Michèle Imbert. Un piège diagnostique à éviter : à propos d'un cas d'hyperplaquettose de découverte fortuite. CAS clinique. Revue francophone des laboratoires. Septembre- octobre 2009 - N°415.
33. M. Lessard, L. Mauvieux, R. Herbrecht. La leucémie myéloïde chronique. Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine - 2005/2006 - DCEM3 - Module 17 - Maladies du Sang et Transfusion.
34. La Faculté de Médecine de Angers, France <http://hematocell.univ-angers.fr/>
35. Michèle Imbert. Difficultés de détection et d'interprétation de cellules anormales circulantes. Revue francophone des laboratoires. Novembre 2008 - N°406.
36. Annette Steiger, Roman Fried. Résultats d'hématologie dans la leucémie myéloïde chronique. Point de vue hématologie. MQZH 2011-03.
37. Site de cytologie sanguine et médullaire. <http://cytologie-sanguine.com/>
38. Société Française d'Hématologie, Groupe Français d'Hématologie Cellulaire, Collège d'Hématologie des Hôpitaux, Syndicat National des Biologistes Hospitaliers. Guide de bonnes pratiques des ponctions médullaires (Juin 2003).
39. Michel Tulliez. Traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007.nouvelles approches diagnostic et thérapeutique en hématologie. Revue francophone des laboratoires. septembre-octobre 2007. N° 395.

40. R. Lacroix, F. Sabatier, F. Dignat-george, J.Sampol. Laboratoire d'immunologie et d'hématologie, UFR de pharmacie, Aix-Marseille Université. La leucémie myéloïde chronique. Hématologie clinique.Tome 2.
41. Société Française de Rhumatologie. Gestes et traitements expliqués. Biopsie ostéomédullaire.
42. Dominique Bories, Agnès Devergie, Martine Gardembas-Pain, Mathieu Kuentz, Laurence Legros, François-Xavier Mahon, Franck Nicolini, Claude Preudhomme, Sophie Raynaud, Françoise Rigal-Huguet, Philippe Rousselot, Ali Turhan, Jacqueline Van Den Akker, François Guilhot. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Hématologie. Volume 9, Numéro 6, 497-512, Novembre-Décembre 2003, Revue.
43. Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. Arnette groupe liaisons SA, Rueil-Malmaison 2005; 578 pages.
44. France intergroupe de la leucemie myéloide chronique <http://www.lmc-cml.org/fr>
45. W. Siemons, G. Petyt, C. Berton, F. Morschhauser, A. Moraux, A. Cotten. Chapitre 20. Néoplasies lymphoïdes et myéloïdes. Imagerie musculosquelettique-Pathologies générales, 2ème édition 2013
46. Pignon JM. Translocation bcr-abl : méthodes diagnostiques et intérêt clinique. Ann Biol Clin 1998 ; 56 : 57-63.
47. Huntly BJ, Bench A, Green AR. Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. Blood 2003; 102: 1160–8.
48. Chrystele Bilhou-Nabera, Carole Barin, Alain Bernheim, Nicole Dastugue, Virginie Eclache, Claude Léonard, Sophie Raynaud, Christine Terre, Jacqueline Van Den Akker. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). Pathologie Biologie 52 (2004) 238–240.

49. Marina Lafage-Pochitaloff. MCU-PH en Hématologie. Explorations complémentaires en Hématologie Cellulaire. Laboratoire de Cytogénétique Onco-Hématologique. Département de Génétique. Aix-Marseille Université. CoursL3 Médecine. 4 Octobre 2012.
50. Branford S, Hughes T, Rudzki Z, et al. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics *Br J Haematol* 2003 ; 107 : 587-99.
51. Virginie Eclache, Franooise Lejeune. 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*, janvier 2002, N°339.
52. Ayalew Tefferi, Juergen Thiele, James W. Vardiman. The 2008 World Healthn Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer* September 1, 2009.
53. INSERM: institut national de la santé et de la recherche médicale. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_16.html
54. Pascal Lenain. Les syndromes myéloproliférative Bcr-abl négatifs. Centre Henri Becquerel Rouen. Deauville le 15 Octobre 2011.
55. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63: 789–99.
56. Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rozman C, et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. *Blood* 1985; 66:1352–7.
57. Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon- . *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-8.
58. Editorial : The pros and cons of new prognostic eutos score for chronic myeloid leukemia patients. *LeukemiaResearch* 37 (2013) 1436-1437

59. Marine Demarquet, Hélène Labussière-Wallet, Emmanuelle Nicolas Virelizier, Franck-Emmanuel Nicolini. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. *Bulletin du cancer* : volume 98. N° 8. Août 2011.
60. Bories D, Devergie A, Grandembas-Pain M. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 2003; 9: 497-512.
61. Forkner CE. *Leukemia and allied disorders*. New York: Macmillan; 1938. p. 126–35.
62. Galton DA. Myleran in chronic myeloid leukaemia; results of treatment. *Lancet* 1953; 264: 208–13.
63. Savage DG, Goldman JM. Allografting for chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 1997; 4:369–76.
64. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, Chauncey TR, Clift RA, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338:962–8.
65. Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R, Trujillo JM, Gutterman JU. Interferon alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann Intern Med* 1991; 114: 532–8.
66. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 223–9.
67. R. Nasr, A. Bazarbachi Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés *Pathologie Biologie* 60 (2012) 239–245.
68. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994; 84:4064–77.

- 69.** 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; 86:906–16.
- 70.** Ph. DOROSZ. Gide pratique des médicaments. 22ème édition. 2002
- 71.** P. Rousselot, H. Rochant, A.G. Turhan, A. Bernheim, D. Bories, C. Recher, J. Brière, A. Najman, L. Sutton, A. Buzyn, A. Devergie. Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. *Médecine thérapeutique*. Volume 6, Numéro 2, 129-40, Février 2000.
- 72.** M. Benakli, RM. Hamladji, R. Ahmed-nacer. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué. *Société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine*. Jan 26, 2013.
- 73.** Guilhot F. Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr-abl. *Hématologie* 1995 ; 1 : 133-144.
- 74.** Labussière H, Hayette S, Tigaud I, Michallet M, Nicolini FE. Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Bull Cancer* 2007 ; 94 : 863-869.
- 75.** Guilhot F, Roy L, Guilhot J, Millot F. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 584-603.
- 76.** Lacotte-Thierry L, Guilhot F. Interféron et hématologie. *Rev Med Interne* 2002; 23 : 481-488.
- 77.** Sebahoun G. *Hématologie clinique et biologique*. Arnette groupe liaisons SA, RUEIL-MALMAISON 2005 ; 578 pages.
- 78.** Cristophe Badin, naïma Tafzi, Xavier Declèves, Estelle Huet, François Chast. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue francophone des laboratoires*. Septembre-octobre 2007. N°395.
- 79.** Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *NatMed* 1996; 2:561–6.
- 80.** Philippe Rousselot. Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*. Volume 13, 51-4, Numéro spécial : Compte rendu du 48e congrès de l'ASH, Revue. DOI : 10.1684/hma.2007.0095.

- 81.** Buxeraud J, Skrzypek A. Sprycel® - dasatinib. Act pharm 2008; 471.
- 82.** Innovations thérapeutiques hors ATU. Dossier dispensation. Act pharm hospitalières 2007 ; 12.
- 83.** Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science 2004; 305:399-401.
- 84.** O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P., Jia T., Manley P.W., Mestan J., Cowan-Jacob S.W., Lee F.Y., Heinriche M.C., Deininger M.W., Druker B.J., in vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN 107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 65 (2005) 4500-4505.
- 85.** R. A. Larson, D. Kim, G. Rosti, L. Stenke, R. Pasquini, A. Hoenekopp, R. E. Blakesley, N. J. Gallagher, A. Hochhaus, T. P. Hughes, G. Saglio and H. Kantarjian. Comparison of nilotinib and imatinib in patients with newly diagnosed CML in chronic phase: ENESTnd 24-month follow-up. Journal of Clinical Oncology. Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 6511.
- 86.** Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, CowanJacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell 2005;7:129-41.
- 87.** Rosti G. A phase II study of nilotinib administered to imatinib resistant and intolerant patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase, ASCO Annual meeting (2007) abstract 7007.
- 88.** Talpaz M, Shah N.P., Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia, N. Engl.J.Med.354 (2006). 2531-25.
- 89.** Lettre du laboratoire Ariad aux professionnels de santé. ICLUSIG (ponatinib) : nouvelles recommandations concernant les risques d'évènements vasculaires occlusifs. Décembre 2013.
- 90.** O'Brien S, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348: 994-1004.

91. Hughes T, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1423-32.
92. JM Andrieu & P Colonna Ed. *Cancers : évaluation, traitement et surveillance*. ESTEM, Paris 1997.
93. Michel Arock, Gilbert Chemla, Jean-Paul Chemla. *Autoformation et aide au diagnostic en hématologie*. ISBN-13 : 978-2-287-77135-4 Springer-Verlag France, Paris, 2008. Pages : 137, 138.
94. S. Giraudier. *Imatinib en première ligne dans la LMC en 2012 : un traitement « dépassé » ?*. Oncologie. Springer-Verlag France 2012. DOI 10.1007/s10269-012-2221-2.
95. Nicolini F.E., Bachy E., Corm S., Lé O.H., Hayette S., Bories D., Tullier M., Sorel N., Guilhot F., Legros L., Mahon F.X., Maloisel F., Kiladjian J.J., Roche-Lestienne C., Preudhomme C., Michallet M., Clinical outcome of 27 imatinib mesylate resistant CML patients harbouring a T315I BCR-ABL mutation, blood (ASH Annual meeting abstracts).
96. Michel Tulliez. *aitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011*. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUIN 2011 - N°433.
97. Giles F.J., Cortes J., Jones D., Bergstrom D., Kantarjan H., Freedman S.J., MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with CML or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation, *Blood* 109 (2) (2007) 500-502.
98. Hélène Labussière, Sandrine Hayette, Isabelle Tigaud, Mauricette Michallet, Franck-Emmanuel Nicolini. *Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007*. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (10) : 863-9.
99. 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.
100. Allan E, Jorgensen HG, Michaels S, et al. Omacetaxine cytotoxic activity in chronic myeloid leukaemia stem cells, EHA 2009 (Abstract 1052).

- 101.** Catherine Roche-Lestienne, Claude Preudhomme. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate. *Hématologie*. Volume 12, 11-18, Numéro spécial 5 : Hémopathie malignes à Ph1. Revue. DOI : 10. 1684/hma. 2006. 0064.
- 102.** Bacarani M, Saglio G, Goldman J, Hochaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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





جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"



– السويسي -
كلية الطب والصيدلة بالرباط

08 :

2014 :

تقييم ابيضاض

علانية يوم:

: نهال

03 فبراير 1988

لنيل شهادة في الصيدلة
الأساسية : ابيضاض - الخلايا - الخلايا -

رئيس

. السيد :
الفيروسات

: السيد

. السيد :

عميد كلية

: السيد . بنكيران

البيولوجي

. السيد :

الطبية