

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté de Médecine
Département de Médecine



THESE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

Présentée à la faculté de médecine de Sétif

Par

Dr Touil Fatima Zohra

Maitre - Assistante en Hématologie

**Monitoring Moléculaire par le GeneXpert de la Leucémie Myéloïde
Chronique Chez les patients Traités par le Nilotinib(Tasigna ®)**

Jury de thèse

Directrice de thèse : **Pr. HAMDI-LEZZAR SELMA** : Université Ferhat Abbas 1 de Sétif

Président du Jury : **Pr. LAKHDARI NORDINE** : Université Abderrahmane Mira de Bejaïa

Assesseurs :

Pr. MESLI NAIMA : Université Abou BarkBelkaid de Tlemcen
Pr. OUCHENANE ZAHRA : Université Salah Boubnider de Constantine
Pr. HAMOUDA HAKIM : Université Ferhat Abbas 1 de Sétif

2022

Remerciements

Je remercie Dieu pour m'avoir donné la force d'accomplir ce modeste travail.

A notre Maitre et Directrice de Thèse le Professeur HAMDI –LEZZAR Selma

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la direction de notre thèse.

Je vous remercie de m'avoir dirigée durant ce travail. Merci pour votre encadrement, vos directives, le temps que vous m'avez accordé et vos précieux conseils. Sans vous cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect

A notre Maitre et Président de jury de Thèse le Professeur LAKHDARI Nordine

Vous nous aviez fait l'honneur d'accepter la présidence de jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères et respectueux remerciements. Votre modestie jointe à vos compétences professionnelles et humaines, sera pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

A notre Maitre et Juge de Thèse le Professeur MESLI Naima

Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Nous tenons à vous remercier aussi pour votre gentillesse, votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect

A notre Maitre et Juge de Thèse le Professeur OUCHENANE Zahra

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profonde estime.

A notre Maitre et Juge de Thèse le Professeur HAMOUDA Hakim

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect. Nous vous remercions pour votre aide et vos conseils qui nous ont été très utiles. Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

A mes parents et ma famille

Pour votre soutien et votre amour. Merci pour vos bons conseils et votre disponibilité.

PARTIE THEORIQUE

1. INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE	1
2. DEFINITION	3
3. HISTORIQUE	3
4. EPIDEMIOLOGIE	4
5. LES FACTEURS ETIOLOGIQUES	5
6. PHYSIOPATHOLOGIE	5
6.1 Conséquences moléculaires	5
6.1.1 Translocation (9 ; 22) (q34 ; q11)	6
6.1.2 Gènes impliqués dans la translocation	6
6.1.2.1 Gene ABL et sa protéine	6
6.1.2.1.1 L'oncogène Abelson (c-Abl)	6
6.1.2.1.2 Protéine ABL	6
6.1.2.2 Gène BCR et sa protéine	7
6.1.2.2.1 Le gène BCR	7
6.1.2.2.2 La protéine BCR	8
6.1.2.3 Gene BCR-ABL et la protéine de fusion	8
6.1.2.3.1 Le gène BCR-ABL	8
6.1.2.3.2 La protéine chimérique BCR-ABL	9
6.1.2.4 Réarrangement BCR-ABL	9
6.1.2.5 Conséquences cellulaires (oncogenèse de BCR-ABL)	10
6.1.2.5.1 Activation constitutive des voies de signalisation mitotiques	11
6.1.2.5.2 Inhibition de l'apoptose	11
6.1.2.5.3 Altération des propriétés d'adhésion	11
6.1.2.5.4 Instabilité génomique	11
7. DIAGNOSTIC CLINIQUE	12
7.1 Circonstances de découverte	12
7.2 Examen clinique	12
8. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	13
8.1 Hémogramme	13
8.2 Myélogramme	13
8.3 Biopsie ostéomédullaire	14
8.4 Techniques d'identification de la translocation t (9 ; 22)	14
8.4.1 Caryotype médullaire	14
8.4.2 Fluorescence in situ hybridation ou FISH	15

8.4.3	La RT-PCR Multiplex (Real Time –PCR).	16
8.4.4	La RT –qPCR	16
9	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	17
9.1	Leucocytoses réactionnelles	17
9.2	Syndromes paranéoplasiques	17
9.3	Autre syndromes myéloprolifératifs	17
9.4	Leucémie à polynucléaires neutrophiles	18
9.5	Leucémie chronique à éosinophiles ou syndrome d’hyper éosinophile	18
9.6	Syndromes myélodysplasiques (SMD)	18
9.6.1	Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	18
9.6.2	Leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa)	18
9.6.3	Leucémie aigue primitive à Ph+	18
10	EVOLUTION	19
10.1	Phase chronique	19
10.2	Phase accélérée	19
10.3	Phase blastique	19
11	COMPLICATIONS	21
11.1	Thrombose	21
11.2	Leucostase	21
11.3	Complications métaboliques	21
11.4	Hémorragies	21
12	EVALUATION PRONOSTIC	21
12.1	Score de Sokal	22
12.2	Score européen de Hasford	22
12.3	Score d’Eutos	23
12.4	ELTS (EUTOS Long –TERM Survival)	23
12.5	Score de Hammersmith hôpital	24
12.6	Score de Gratwohl ou de l’EBMT	24
12.7	Evaluation des ACA	25
13	TRAITEMENT	25
13.1	Buts	25
13.2	Objectifs thérapeutiques	25
13.3	Moyens	26
13.3.1	Chimiothérapie Conventionnelle	27
13.3.1.1	Busulfan	27
13.3.1.2	Hydroxyurée	27
13.3.1.3	Cytarabine	28
13.3.2	Allogreffe de cellules souches hématopoïétique	28
13.3.3	Interféron alpha	28
13.3.4	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)	28
13.3.4.1	Inhibiteur de Tyrosine Kinase de 1 ^{ere} Génération: Imatinib Mesylate (STI571) ou GLIVEC®	28
13.3.4.1.1	Mécanisme d’action	29

13.3.4.1.2	Pharmacocinétique	29
13.3.4.1.3	Posologie	30
13.3.4.1.4	Contre indication	30
13.3.4.1.5	Effets indésirables	30
13.3.4.1.6	Interactions médicamenteuses	30
13.3.4.1.7	Terrains particuliers	31
13.3.4.1.8	Suivi thérapeutique	31
13.3.4.1.9	Optimisation de la dose de l'IM	32
13.3.4.1.10	Résistances à l'imatinib	33
	a Fréquence	33
	b Type de résistance	33
	c Mécanisme de résistance	34
13.3.4.1.11	Intolérance à l'Imatinib	38
13.3.4.1.12	Etudes cliniques	39
13.3.4.2	Inhibiteur de Tyrosine Kinase de deuxième Génération	40
13.3.4.2.1	Dasatinib (Sprycel®)	40
	13.3.4.2.1.1 Structure chimique	40
	13.3.4.2.1.2 Mécanisme d'action	40
	13.3.4.2.1.3 Pharmacocinétique	41
	13.3.4.2.1.4 Présentation et Posologie	41
	13.3.4.2.1.5 Contre indication	41
	13.3.4.2.1.6 Effets indésirables	41
	13.3.4.2.1.7 Interactions médicamenteuses	41
	13.3.4.2.1.8 Études cliniques	42
13.3.4.2.2	Nilotinib (Tasigna®)	44
	13.3.4.2.2.1 Structure chimique	44
	13.3.4.2.2.2 Mécanisme d'action	45
	13.3.4.2.2.3 Pharmacocinétique	45
	13.3.4.2.2.4 Présentation et Posologie	45
	13.3.4.2.2.5 Contre indication	45
	13.3.4.2.2.6 Effets indésirables	45
	13.3.4.2.2.7 Interaction médicamenteuse	46
	13.3.4.2.2.8 Terrains particuliers	46
	13.3.4.2.2.9 Études cliniques	47
13.3.4.2.3	Bosutinib Bosulif®	48
13.3.4.3	Inhibiteur de Tyrosine Kinase de troisième Génération	49
13.3.4.3.1	Ponatinib : ICLUSIG®	49
13.3.4.4	Nouvelles molécules en essai	50
13.3.4.4.1	Inhibiteurs mixtes Src/Abl	50
13.3.4.4.2	Inhibiteurs de la kinase T315I	50
13.3.4.4.3	Inhibiteurs de proteasome (Bortezomib)	50
13.3.4.4.4	Inhibiteurs allostériques	50
13.3.4.4.5	Inhibiteur de la protéine de choc thermique (HSP90)	51
13.3.4.4.6	Inhibiteurs de Farnesyl Transferase	51
13.3.4.4.7	Arsenic Trioxyde (As ₂ O ₃)	51

13.3.4.4.8	Inhibiteurs de l'histone deacetylase (HDAC) : SAHA, LBH-589	51
13.3.4.4.9	Inhibiteurs de l'ADN methyl transférase (DNMTs) : Decitabine (DACOGENR)	51
13.3.4.4.10	Inhibiteurs Cyclin-Dependent Kinase (CDK)	51
13.3.4.4.11	Homoharringtonine (HHT)	51
13.3.4.4.12	Les inhibiteurs de MEK1/2	52
13.3.4.4.13	Autres voies	52
13.3.4.4.14	Vaccin	52
14	CONDUITE PRATIQUE DE LA LMC	52
14.1	Traitement symptomatique	52
14.2	Traitement spécifique	52
14.3	Suivi du traitement	53
15	ARRET DU TRAITEMENT	57

PARTIE PRATIQUE

1	PATIENTS ET METHODES	58
1.1	Patients	58
1.2	Méthodes : <u>Protocole d'étude</u>	59
1.2.1	Critères d'inclusion	59
1.2.2	Critères de non inclusion	59
1.2.3	Recrutement des patients et diagnostic	59
1.2.4	Traitement	60
	1.2.4.1 Surveillance du traitement	60
	1.2.4.2 Monitoring de la réponse au traitement se fait à 3 niveaux	61
1.2.5	Techniques statistiques employées	67
2	RESULTATS	68
2.1	Données globales des patients sous Imatib	68
2.1.1	Répartition des patients selon l'année de recrutement	68
2.1.2	Répartition par tranche d'âge de tous les patients	68
2.1.3	Répartition des patients selon le sexe	69
2.1.4	Répartition des patients selon l'âge et le sexe	69
2.1.5	Répartition des patients selon leur lieu de résidence	70
2.1.6	Répartition des patients selon la profession	71
2.1.7	Les Comorbidités	71
2.1.8	Circonstances de découverte	71
2.1.9	Délai diagnostic	72
2.1.10	Principales caractéristiques clinico-biologiques de tous les patients	72
2.1.11	Caractéristiques cytogénétiques	73
2.1.12	Caractéristiques moléculaires	73
2.1.13	Répartition des patients selon les scores pronostiques	73
	2.1.13.1 Score de Sokal	73

	2.1.13.2	Score d'EUTOS	74
	2.1.13.3	Score de Hasford ou EURO Score	75
	2.1.13.4	Score ELTS Score	76
	2.1.13.5	Score de Hammersmith Hôpital	77
2.2		Etude des patients mis sous Tassigna	78
	2.2.1	<u>Raisons du Switch</u>	78
	2.2.2	Répartition des patients selon le type de résistance	79
	2.2.3	Répartition des patients selon l'intolérance	79
	2.2.4	Répartition des patients selon la durée d'exposition à l'IM	82
	2.2.5	Principales Caractéristiques clinico-biologiques des patients	82
	2.2.6	Répartition selon les scores pronostiques	87
	2.2.6.1	Répartition selon le score de Sokal	87
	2.2.6.2	Répartition selon le score d'EUTOS	88
	2.2.6.3	Répartition selon le score Hasford	89
	2.2.6.4	Répartition selon le Score ELTS	90
	2.2.6.5	Répartition selon le score Hammersmith	91
	2.2.7	Résultats Thérapeutiques	92
	2.2.7.1	Réponse hématologique	92
	2.2.7.2	Evaluation cytogénétique	92
	2.2.7.3	Evaluation moléculaire	92
	2.2.7.4	Illustration d'un résultat de PCR de patient par GeneXpert	94
	2.2.7.5	Délai médian de la réponse au Tassigna	97
	2.2.7.6	Analyse des causes de l'échec	97
	2.2.7.7	Raisons d'un deuxième Switch	101
	2.2.7.8	Répartition des patients selon la réponse au traitement à long terme	101
	2.2.7.9	Répartition des patients selon le type RMM(précoce et profonde)	102
	2.2.8	Etude de la tolérance au Tassigna	103
	2.2.8.1	Répartition des patients selon la toxicité hématologique	103
	2.2.8.2	Répartition des patients selon la perturbation du bilan biochimique	103
	2.2.8.3	Répartition des patients selon les toxicités extra hématologiques cliniques	104
	2.2.9	<u>Devenir des patients</u>	105
	2.2.10	<u>Courbes de survies</u>	106
	2.2.10.1	<u>Survie Globale</u>	106
	2.2.10.2	<u>Survie sans progression</u>	106
	2.2.10.3	<u>Survie Sans Evénements</u>	107
	2.2.10.4	<u>Comparaison des survies en fonction des scores pronostiques</u>	107
	2.2.10.4.1	<u>Survies selon le Score de Sokal</u>	107
	a	<u>Survie globale</u>	107
	b	<u>Survie sans progression</u>	108
	c	Survie sans événements	108
	2.2.10.4.2	<u>Survies selon le Score de Hammersmith</u>	109

	<u>a</u>	<u>Survie globale</u>	109
	<u>b</u>	<u>Survie sans progression</u>	109
	<u>c</u>	<u>Survie sans événements</u>	110
<u>2.2.10.5</u>		<u>Comparaison des survies selon les réponses thérapeutiques</u>	110
	<u>2.2.10.5.1</u>	<u>Survies selon la réponse hématologique</u>	110
	<u>a</u>	<u>SG selon la réponse hématologique</u>	110
	<u>b</u>	<u>SSP selon la réponse hématologique</u>	111
	<u>c</u>	<u>SSE selon la réponse hématologique</u>	111
	<u>2.2.10.5.2</u>	<u>Survies selon la Réponse Cytogénétique</u>	112
	<u>a</u>	<u>SG selon la Réponse Cytogénétique</u>	112
	<u>b</u>	<u>SSP selon la Réponse Cytogénétique</u>	112
	<u>c</u>	<u>SSE selon la Réponse Cytogénétique</u>	113
	<u>2.2.10.5.3</u>	<u>Survies selon la réponse moléculaire (RM)</u>	113
	<u>a</u>	<u>SG selon la réponse moléculaire</u>	113
	<u>b</u>	<u>SSE selon la réponse moléculaire</u>	114
	<u>c</u>	<u>SSP selon la réponse moléculaire</u>	114
	<u>2.2.10.5.4</u>	<u>Survie selon la réponse moléculaire précoce (EMR)</u>	115
	<u>1</u>	<u>Survie selon la réponse moléculaire précoce (EMR) à 3 mois</u>	115
	<u>1a</u>	<u>SG selon l'EMR</u>	115
	<u>1b</u>	<u>SSE selon l'EMR</u>	115
	<u>1c</u>	<u>SSP selon l'EMR</u>	116
	<u>2</u>	<u>Survie selon la réponse moléculaire précoce à 6 mois</u>	116
	<u>2a</u>	<u>SG selon l'EMR</u>	116
	<u>2b</u>	<u>SSE selon l'EMR</u>	117
	<u>2c</u>	<u>SSP selon l'EMR</u>	117
	<u>2.2.10.5.5</u>	<u>Survie selon la réponse moléculaire précoce selon DMR</u>	118
	<u>a</u>	<u>SG selon DMR</u>	118
	<u>b</u>	<u>SSE selon DMR</u>	118
	<u>c</u>	<u>SSP selon DMR</u>	119
	<u>2.2.10.5.6</u>	<u>Survies selon l'ELN 2013</u>	119
	<u>a</u>	<u>SG selon l'ELN</u>	119
	<u>b</u>	<u>SSE selon l'ELN</u>	120
	<u>c</u>	<u>SSP selon l'ELN</u>	121

3 DISCUSSION

3.1.	Intérêt du GeneXpert	122
3.2	Données épidémiologiques et cliniques	123
3.2.1	Principales caractéristiques des patients sous Imatib et Nilotinib	123
3.2.2	Analyse des patients traités par le nilotinib	124

3.2.2.1	Comparaison de l'âge et du sexe avec d'autres séries	124
3.2.2.2	Facteurs étiologiques	124
3.2.3	Caractéristiques des patients avant le switch	125
3.2.4	Facteurs pronostiques selon les différents scores	126
3.2.4.1	Score de Sokal	126
3.2.4.2	Score EUTOS	127
3.2.4.3	Score de Hashford ou EURO Score	127
3.2.4.4	ELTS scoring system	127
3.2.4.5	Score de Hammersmith scoring system	127
3.2.5	Traitement antérieur	128
3.2.6	Raisons du passage en deuxième ligne de traitement	129
3.3	Réponses thérapeutiques	129
3.3.1	Rémission hématologique complète	129
3.3.2	Réponse cytogénétique	129
3.3.3	Réponse moléculaire	130
3.3.4	Comparaison des réponses moléculaires dans plusieurs centres	130
3.3.4.1	Selon l'EMR (Early Molecular Response)	130
3.3.4.2	Selon la RMM	130
3.3.4.3	Selon la DMR (Deep Molecular Response)	131
3.3.4.4	Facteurs prédictifs de la RMM en analyse multivariée	131
3.3.4.5	Efficacité thérapeutique selon les critères de l'ELN 2013	132
3.4	Tolérance au tassigna	132
3.4.1	Toxicité hématologique	132
3.4.2	Toxicité non hématologique	133
3.4.3	Anomalies biochimiques	133
3.5	Analyse des causes de l'échec	134
3.5.1	Grossesse	134
3.5.2	Perdus de vue (PDV)	134
3.5.3	Observance	134
3.5.4	ACA	135
3.5.5	Echec des 3 ITK	135
3.6	Evolution et analyses des causes du décès	135
3.7	Analyse des survies	136
3.7.1	SG, SSP et SSE	136
3.7.2	Impact des scores pronostiques sur les survies	136
3.7.2.1	Selon le score de Sokal	136
3.7.2.2	Selon le score de Hammersmith	136
3.7.3	Facteurs prédictifs de la SG, de la SSP ou de la SSE	137
3.7.4	Selon les critères de l'ELN 2013	137
4	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	138

5 BIBLIOGRAPHIE

141

6 RESUME

157

ANNEXES

FICHE TECHNIQUE D'ETUDE

LISTE DES TABLEAUX

LISTES DES FIGURES

ABREVIATIONS

1. INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs chroniques, représente approximativement 7 à 15% des leucémies de l'adulte. Elle est caractérisée par la présence d'un marqueur cytogénétique au niveau des cellules hématopoïétiques appelé chromosome Philadelphie (Ph1). Il s'agit d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 t(9;22)(q34;q11).

Le produit du gène chimérique qui est une protéine BCR-ABL a une forte activité tyrosine kinase responsable de la transformation leucémique. Le diagnostic de la LMC est facile, il est évoqué sur des arguments cliniques (âge et splénomégalie) et hématimétriques (hyperleucocytose majeure avec une myélémie supérieure à 20%) ; il doit être confirmé par la recherche du chromosome Philadelphie en cytogénétique ou par méthode FISH, ou par biologie moléculaire (RT-PCR). Il constitue la donnée biologique essentielle dont l'objectif thérapeutique est l'indication des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et de leur surveillance. L'évolution se fait en trois phases : phase myélocytaire chronique, phase d'accélération et phase blastique. Pendant de très nombreuses années le traitement de la LMC est resté purement palliatif. Les progrès thérapeutiques récents ont conduit à l'application des thérapeutiques ciblées très efficaces à activité anti-tyrosine kinase tel que l'imatinib Mesylate qui a révolutionné la prise en charge de la LMC.

La problématique de cette thérapeutique introduite en Algérie à partir de 2005 est prescrite pour un grand nombre de malades atteints de LMC. Cependant l'apparition de résistances primaires ou secondaires et les intolérances limitant le bénéfice de ce traitement ciblé a nécessité, le recours à d'autres choix thérapeutiques tels que l'utilisation des ITK de 2^{ème} génération. Ainsi, devant une résistance ou une intolérance sévère à l'imatinib (traitement de 1^{ère} ligne), les inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^{ème} génération (ITK2 : Nilotinib et Dasatinib) représentent une alternative majeure dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. C'est ainsi que nous avons évalué la prescription du nilotinib chez un groupe de patients.

Objectifs de notre travail

- Identifier les patients atteints de LMC, résistants et/ou intolérants à l'imatinib ou au dasatinib.
- Evaluer les réponses thérapeutiques hématologiques et cytogénétiques du tassigna selon les recommandations de l'ELN.
- Evaluer les réponses moléculaires par le geneXpert du tassigna selon les recommandations de l'ELN
- Etablir et évaluer l'efficacité du tassigna par les courbes de survies globales (SG), sans progression (SSP) et sans évènement (SSE) selon la méthode de Kaplan Meir.
- Etablir le profil de tolérance avec caractérisation des toxicités aiguës et chroniques dues au traitement.
- Comparer nos résultats aux études nationales et internationales

2. DEFINITION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) fait partie des néoplasies myeloprolifératives (classification OMS) (voir annexes) . Elle se caractérise par une prolifération de la lignée granuleuse et par la présence d'une anomalie cytogénétique spécifique, le chromosome Philadelphie (Ph1) ou son équivalent moléculaire le réarrangement moléculaire bcr/abl [1,2].

Cette anomalie résulte d'une translocation entre les bras long des chromosomes 9(q34)et 22(q11) dont l'équivalent moléculaire est le réarrangement de deux gènes BCR (Break point Cluster Région) et ABL(Abelson) en un gène de fusion fonctionnel BCR-ABL , traduit en une protéine oncogénique p210BCR-ABL possédant une activité enzymatique de type tyrosine kinase (TK) constitutive, dérégulée dans le cytoplasme responsable du phénotype leucémique. Elle évolue en trois phases en l'absence de traitement: chronique, accélérée et transformation en leucémie aigüe (TA) [1].

3. HISTORIQUE

En deux siècles, les avancées de la médecine et de la recherche médicale ont permis de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Cette hémopathie maligne est ainsi devenue un modèle essentiel de cancérogène dans lequel une lésion moléculaire unique, à l'origine de prolifération cellulaire, a été identifiée. L'anomalie chromosomique correspondante est d'abord mise en évidence par Nowell et Hungerford en 1960 [3], puis la translocation réciproque t(9,22)(q34;q11) caractérisant le chromosome Philadelphie, et retrouvée dans les cellules leucémiques, est identifiée par Janet Rowley en 1973 [4], en 1977 PJ. Fialkow et al ont mis en évidence la nature clonale de la maladie [5]. Au début des années 80, la biologie moléculaire a démontré que les points de cassures se situent au niveau des gènes ABL du chromosome 9 et BCR du chromosome 22, encadrant de ce fait le point de fusion de la translocation [6].

La discrète responsabilité de BCR-ABL dans le processus de leucémogénèse est mise en lumière in vivo en 1990, lorsque Daley démontra que la transplantation de souris irradiées avec des cellules hématopoïétiques syngéniques infectées par un rétrovirus codant la p210 BCR-ABL provoque un syndrome myeloprolifératif comparable à la LMC humaine [7]. L'identification de ce défaut pathogénique moléculaire a abouti au développement d'agents thérapeutiques qui sont les ITK ABL-BCR. Les premiers essais cliniques utilisant un inhibiteur de tyrosine kinase, (Imatinib Mesylate), dans le traitement de la LMC en phase chronique ont été réalisés dès 1996 par l'équipe de Druker, et l'histoire continue avec les ITK de nouvelles générations Dasatinib ,Nilotinib, Bosuinib et Ponatinib .

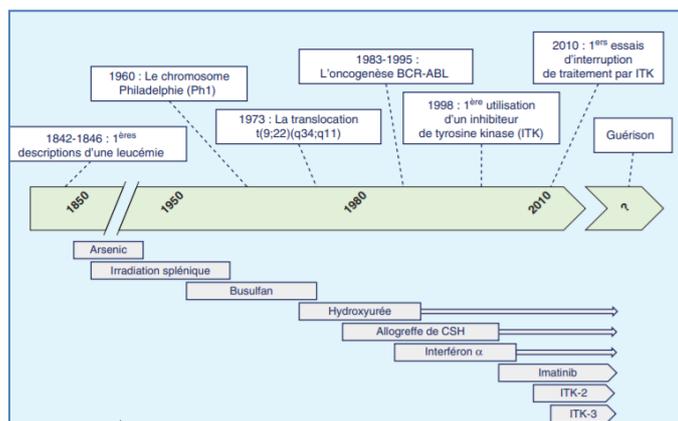


Figure 1 : Historique de la LMC [6]

4. EPIDEMIOLOGIE

La LMC est une maladie rare, elle représente 2-5% des leucémies chez l'enfant et 7-15% des leucémies de l'adulte [8]. Dans le monde, son incidence est de 1 à 2 malades/100000 habitants/an. En Algérie, elle occupe la 6^{ème} place parmi les hémopathies malignes (selon les études épidémiologiques sur les incidences des hémopathies malignes). L'incidence est en augmentation, elle passe de 0.19/100000 habitants en 1994 à 0.4/100000 habitants en 2004, à 0.44 en 2009 à 0.53 en 2014 (figure 2) [9,10], et elle oscille entre 0.41^e 0.51/100000 habitants entre 2010 et 2018[11'].

L'étude de la prévalence objective 53 cas en 1994, 130 cas en 2004, 806 cas en 2009 et 1003 en 2014 [9,10] , et 1688 cas en 2018 avec un taux de prévalence de 4% [11'].

Elle peut survenir à tous les âges de la vie, avec un âge médian compris entre 60-65 ans lors du diagnostic. En Algérie l'âge moyen au diagnostic est de 43 ans avec pic de fréquence entre 36-45 ans faisant de la LMC une maladie du sujet jeune [11].

La LMC touche préférentiellement les hommes avec un sexe ratio estimé entre 1.4 et 2.2 selon les séries publiées [12 13].

Depuis l'utilisation des ITK, la survie globale à 6ans a dépassée les 80% [14]. Des études plus récentes ont montré une espérance de vie voisine de la population normale, au moins pour les patients âgés de moins de 70 ans [15].

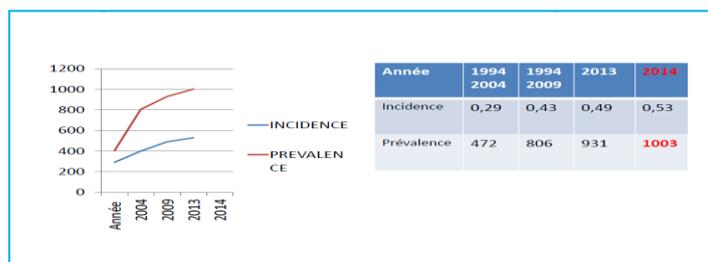


Figure 2 : Incidence et prévalence de la LMC en Algérie [R.A.H : 2014]

5. LES FACTEURS ETIOLOGIQUES

L'étiologie est inconnue, néanmoins, certains facteurs favorisants sont incriminés. L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque confirmé par différentes études, avec un excès de cas identifiés parmi les survivants de l'attaque atomique à Hiroshima et Nagasaki [16, 17]. L'exposition prolongée au benzène pourrait également faire partie des facteurs de risque et particulièrement, c'est l'exposition professionnelle qui est mise en cause et la classant au tableau des maladies professionnelles [18].

6. PHYSIOPATHOLOGIE

La LMC est une prolifération clonale acquise maligne d'un précurseur hématopoïétique pluripotent de sorte que l'on retrouve le chromosome Philadelphie dans toutes les cellules myéloïdes des lignées granulocytaire, érythroïde, mégacaryocytaire, monocytaire et aussi dans les lymphocytes B [19].

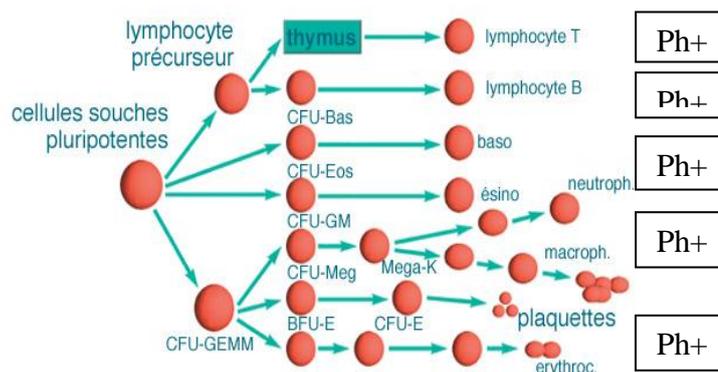


Figure3 : Développement de la LMC

6.1 : Conséquences moléculaires

6.1.1 : Translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11)

le chromosome Philadelphie correspond à une translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : la t(9 ; 22)(q34 ; q11) qui se traduit au caryotype par un chromosome 22 plus court et un chromosome 9 plus long (Fig.4). La conséquence est une fusion de deux gènes: le gène ABL (homologue cellulaire de l'oncogène rétrovirus –ABL) localisé en 9q34 et le gène BCR localisé en 22q11, qui génère un gène hybride BCR-ABL codant pour une protéine chimérique de 210KDa (P210BCR-ABL) douée d'une activité tyrosine kinase dérégulée et jouant un rôle majeur dans le développement de la maladie [20,21].

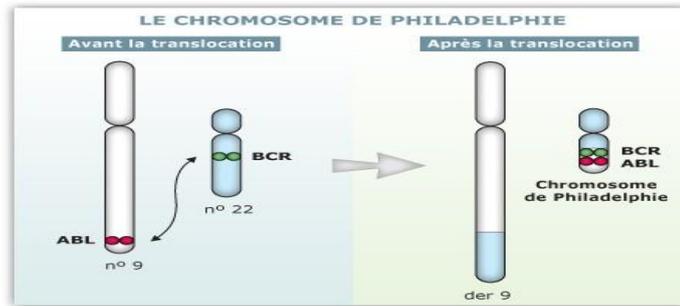


Figure4: translocation t (9;22) responsable de la formation du chromosome Philadelphie [20]

6.1.2 : Gènes impliqués dans la translocation

6.1.2.1 : Gene ABL et sa protéine

6.1.2.1.1: L'oncogène Abelson (c-Abl)

Homologue cellulaire du génome retroviral v-ABL, il est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34 d'extrémité 5' centromérique [22,23] (Fig.5). Il comporte onze exons dont deux alternatifs (1a et 1b) séparés par un intron de 200 kb (ou se disperse la majeure partie des points de cassure observés dans la LMC) [20] et neuf autres exons qui sont moins espacés. Le locus ABL occupe 230 kb.

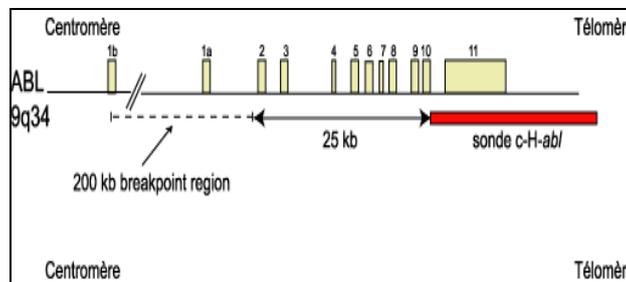


Figure 5: Le gène ABL [22]

6.1.2.1.2 : Protéine ABL

Protéine à activité tyrosine kinase cytoplasmique d'un poids moléculaire de 145 kd [34]. Le gène est exprimé dans tous les tissus sous la forme de 2 messagers contenant soit 1a (6 kb) ou 1b (7 kb), de très courte durée de vie [24] (Fig.6). La séquence 1b est myristoylée [25] (c-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé, lié par une liaison covalente à un résidu glycine) joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine, en N-terminal de localisation membranaire plasmique. L'exon 1a (forme majoritaire) est de localisation nucléaire prédominante [26]. La structure de la protéine cellulaire ABL est hautement conservée. Comme la plupart des protéines induisant un signal intracellulaire [27]. La région N-terminale est

organisée en domaines fonctionnels dont ceux d'homologie SH Src (SH=Src Homology). Le domaine SH3 (riche en proline) [28] est un régulateur négatif du domaine SH2 (comportant des résidus phosphorylés), qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1, support de l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL (comporte le site de fixation de l'ATP, le site catalytique et la boucle d'activation avec le site majeur d'autophosphorylation [Y393]) [29,30].

Dans la partie **C-terminale** de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire (NLS pour nuclear localization signal) [31], des signaux d'exportation nucléaire (NES) ainsi que des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine (AB : Actin Binding), et d'ADN (DNA binding) quand la protéine n'est pas phosphorylée [32]. La protéine ABL peut donc être cytoplasmique (serait impliquée dans la transduction du signal pour la croissance et la différenciation) ou nucléaire (impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et de la transcription) et faire la navette d'un compartiment cellulaire à l'autre [33,34].

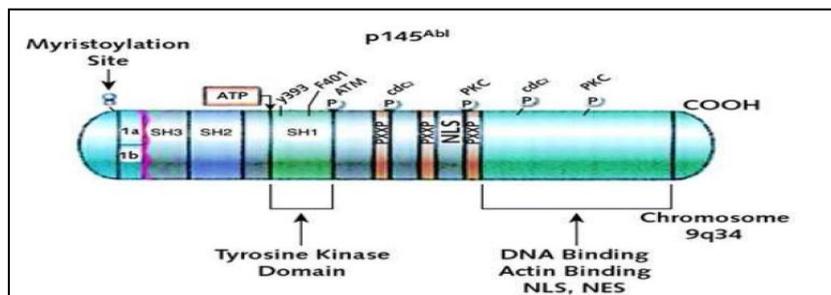


Figure 6: Représentation schématique de la protéine ABL [24]

6.1.2.2 : Gène BCR et sa protéine

6.1.2.2.1 : Le gène BCR :

Il est situé sur le chromosome 22 (bras long) [6]. Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons, transcrit en 2ARNm de 4.5 et 6.7 kb [21]. Les 5 exons à l'intérieur de la zone de cassure M-BCR correspondent aux exons 12 à 16. Ils sont aussi appelés b1, b2, b3, b4 et b5 (Fig.7).

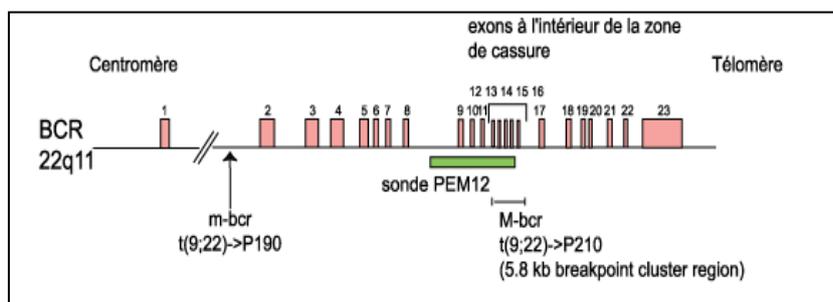


Figure7: Le gène BCR [21]

6.1.2.2.2 : La protéine BCR

C'est une protéine intracellulaire d'expression ubiquitaire d'environ 160 kDa avec des quantités élevées dans les cellules hématopoïétiques et du cerveau [30 ,35]. Elle est organisée en plusieurs domaines fonctionnels. Ses fonctions réelles sont mal connues, mais elle est impliquée dans la transduction des signaux (Fig.8). **La portion N-terminale** comprend un domaine d'oligomérisation (CCD) et un domaine d'interaction avec les domaines SH2 des TK non récepteurs. **La partie centrale** comporte un domaine à activité serine/thréonine kinase [36], une région d'homologie avec les facteurs Rho-guanine nucléotide exchange factors (qui peut activer les facteurs de transcription tels que NF- κ b) et des domaines dbl-like et Plekstin Homologie (PH). **La portion C-terminale**, absente de la protéine de fusion BCR-ABL, possède une fonction GTPase-activating protein [37]. C'est un site putatif de liaison de la région supposée de type calcium-dependent lipidbinding domain. La localisation de BCR est cytoplasmique dans les cellules quiescentes et perichromosomiques lors de la mitose, suggérant un rôle non élucidé au cours du cycle cellulaire [23].

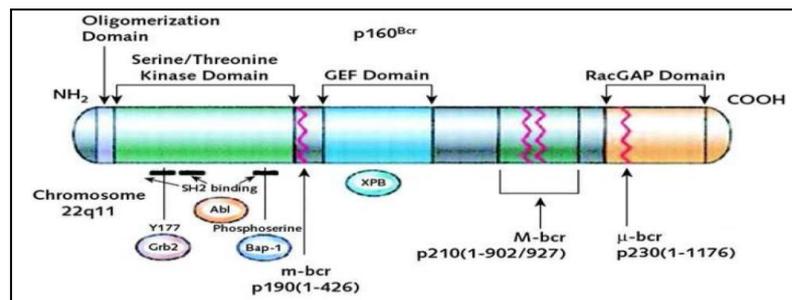


Figure 8 : Représentation schématique de la protéine BCR [30]

6.1.2.3 : Gene BCR-ABL et la protéine de fusion

6.1.2.3.1 : Le gène BCR-ABL

Il est issu de l'addition du segment 5' (N-terminal) du gène BCR et du segment 3' (C-terminal) du gène ABL1. Il est transcrit en ARN messager chimérique BCR-ABL1 de 8.5 kb [27].

6.1.2.3.2 : La protéine chimérique BCR-ABL

Phosphoprotéine membranaire de 210 kDa, possédant [36,38 ,1] (Fig. 9) : La plupart des domaines de la protéine ABL, incluant le domaine SH1, les domaines SH2 et SH3, domaines AB et DNA Binding. La partie BCR de la protéine possède le site d'oligomérisation. La fusion BCR-ABL permet la formation de dimères ou de tétramères de BCR-ABL par la présence de séquences «coil-coil» situées du côté NH₂ de BCR [150 39]. Cette oligomérisation permet la trans-phosphorylation essentielle à l'activité de la protéine chimère.

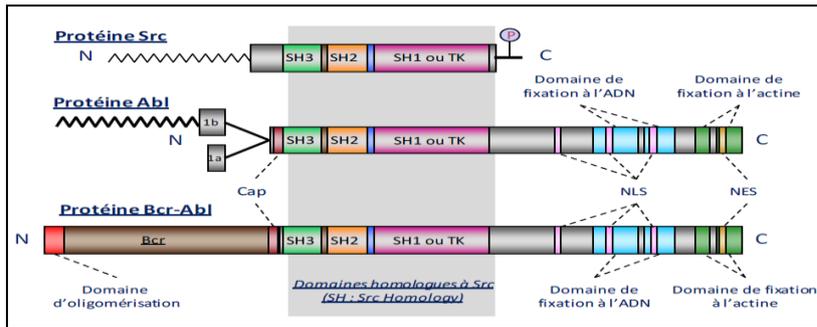


Figure 9: Mécanismes de la fusion des gènes BCR et ABL [39]

6.1.2.4 : Réarrangement BCR-ABL

Il existe une hétérogénéité des transcrits BCR-ABL, selon la localisation des points de cassure dans les exons des gènes BCR et ABL, différents sous-types d'ARNm peuvent être générés.

Les points de cassure dans ABL sont fréquemment entre les exons 1b et 1a [36], alors que BCR est rompu dans une région où les points de cassure sont variables [43]. Le point de cassure dans le gène BCR dans la très grande majorité des cas, se situe dans la région M-BCR. Dans de rares cas de LMC (<5%) des transcrits variant, résultant de coupures dans des régions alternatives de BCR (m-BCR, μ -BCR ou n-BCR [nano-BCR]) ou d'ABL (intron 2), sont exprimés [40].

- La région M-BCR (Major BCR) est majoritairement impliquée dans la LMC (95%), elle correspond aux exons 12 à 16 du gène BCR (b1 à b5). Les points de cassure se situent le plus souvent entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4 (correspondant aux exons 13 et 14, ou 14 et 15). Les deux transcrits correspondants (b3a2 et b2a2) sont traduits en une protéine de fusion p210BCR-ABL ayant un pouvoir oncogénique avec très forte activité tyrosine kinase [35,41]. Le transcrit est **b3a2** (60% des cas) ou **b2a2** (30% des cas) ; on peut retrouver un double transcrit (**b3a2/b2a2**) chez 5 à 10% des patients (Fig. 10).

A noter qu'aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique ni de réponse ou de survie entre ces 2 variantes [42].

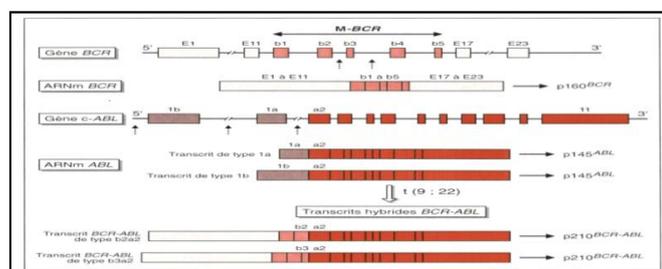


Figure 10: Les gènes ABL, BCR, BCR-ABL, les transcrits et la protéine de fusion p210^{BCR-ABL}

- La région m-BCR (minor-Break Cluster Region) est impliquée dans 0.4 % des LMC: Les points de cassure sont situés entre les exons 1 et 2 de BCR, conduisant à un transcrit

e1a2, qui produit la protéine p190 plus intense que la p210 [42] (Fig.11). Ce transcrit est fréquemment associé à l'existence d'une monocytose, une absence de basophilie, et une absence de splénomégalie; par ailleurs il est celui retrouvé dans environ 50% des LAL Ph(+) [43].

- La région μ -BCR (micro-BCR) est impliquée dans < 0.1 % des LMC: le gène BCR est interrompu dans la μ BCR entre les exons 19 et 20 (appelés originellement C3 et C4), conduisant à un ARNm de type e19a2, codant une protéine p230 [27,44]. Ce type de transcrit associée à la leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles [45]: expansion essentiellement de polynucléaires neutrophiles, thrombocytose parfois > 1000 G/L, évolution plus indolente que la LMC classique, une tendance moindre à transformer [46].

- D'autres combinaisons sporadiques ont été rapportées très rares (1%) : b2a3, b3a3, e1a3, e8a2, e2a2 [146] et e6a2 [157 47].

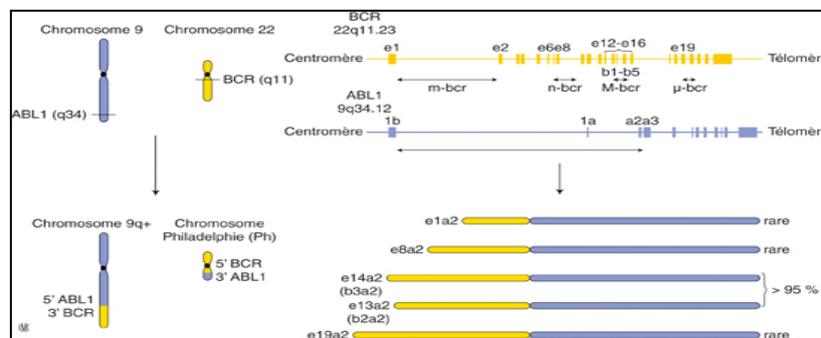


Figure 11: La translocation t(9;22) et conséquences moléculaires dans la LMC [37]

6.1.2.5 : Conséquences cellulaires (oncogenèse de BCR-ABL)

La juxtaposition de BCR -ABL a pour conséquence majeure l'activation constitutive de la fonction tyrosine kinase. Ainsi, BCR-ABL confère un pouvoir prolifératif aux cellules hématopoïétiques [7], mais une transformation complète implique des modifications supplémentaires.

6.1.2.5 .1 : Activation constitutive des voies de signalisation mitotiques

L'activation des voies Ras/SOS, MAPK (mitogen-activated protein kinases), STAT (signal transducers and activators of transcription), PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) et MYC par les oligomères de BCR-ABL [48,49], conduit à une augmentation de la prolifération, de la différenciation, de la survie ainsi qu'à une diminution de l'adhésion cellulaire au stroma médullaire et une instabilité génétique des progéniteurs LMC CD34+ [33].

La majorité des interactions sont liées à la phosphorylation de tyrosine de protéines impliquées dans la transduction des signaux (STAT5, AKT, FAK...) et par la liaison avec BCR-ABL de protéines adaptatrices (telles que GRB2, Crkl) [50].

6.1.2.5 .2 : Inhibition de l'apoptose

Elle se fait par plusieurs mécanismes [1, 51]. BCR-ABL bloque le relargage du cytochrome C de la mitochondrie vers le cytosol, induisant ainsi l'inactivation des caspases [19,52]. Cet effet serait sous la dépendance de protéines de la famille Bcl2. BCR-ABL, via des protéines adaptatrices (GRB2, SHC, CRKL) [35] et par l'intermédiaire de Ras et/ou de la PI3kinase, activerait une serine-thréonine kinase (Akt), maintenant ainsi Bad phosphorylé et donc inactif, ce qui régulerait positivement Bcl2 [36]. Enfin, BCR-ABL induit la dégradation par le protéasome d'inhibiteurs physiologiques de l'activité catalytique ABL, telles les protéines Abi-1 et Abi-2 (Abl-interactorprotein) [53], et de protéines impliquées dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique [47].

6.1.2.5 .3: Altération des propriétés d'adhésion

Les molécules d'adhésion jouent un rôle très important dans la régulation de l'hématopoïèse par le microenvironnement médullaire. Les progéniteurs Ph⁺ de LMC présentent une diminution de leur adhésion au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire, échappant ainsi en grande partie à cette régulation [29, 35,1]. Il serait dû à la phosphorylation de protéines (telles Crkl, la paxilline ou la talline) et d'anomalies de signalisation dépendantes des intégrines [35].

Ce défaut d'adhésion pourrait expliquer l'hyperleucocytose et la circulation anormale de cellules hématopoïétiques immatures observées dans la LMC.

6.1.2.5 .4 : Instabilité génomique

BCR-ABL est la seule anomalie cytogénétique en PC. La progression vers les phases accélérée puis blastique implique l'acquisition d'autres anomalies génétiques clonales [48,54]. L'activation de la voie de signalisation de la beta-caténine dans les progéniteurs de granulocytes macrophages LMC (qui favorise l'activité d'auto-renouvellement et le potentiel leucémique décès cellules) peut également constituer un événement pathologique clé dans l'évolution vers la phase blastique [55] (Fig.12). A l'échelon chromosomique: duplication du chromosome Ph, trisomie des chromosomes 8, 17, 19 ou 21, iso chromosome 17q. [56]. A l'échelon moléculaire, les mutations le plus fréquemment mises en évidence : Le gène suppresseur de tumeur p53 et le facteur de transcription RUNX1 dans les transformations myeloblastiques [57]. La délétion du gène p16INK4A régulateur du cycle cellulaire et déterminant la synthèse d'une kinase CDKN2, ainsi que le facteur de transcription IKZF1 dans les transformations lymphoblastiques [58]. Un des mécanismes possibles est une régulation négative d'enzymes de réparation de l'ADN (DNA-PKcs) induite par BCR-ABL via la voie du protéasome [59].

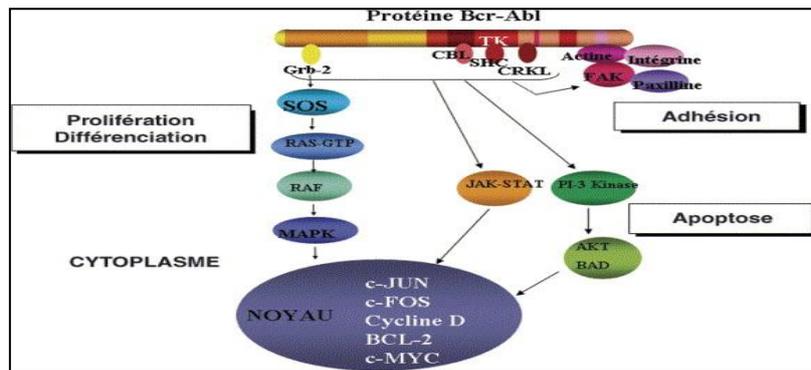


Figure 12 : Voies de signalisation cellulaire [1]

7. DIAGNOSTIC CLINIQUE

7.1 Circonstances de découverte

- Dans la majorité des cas le début est insidieux, avec une symptomatologie non spécifique [5], signes généraux (fièvre, asthénie, sueurs, perte de poids), pesanteur de l'hypochondre gauche amenant à la découverte d'une splénomégalie [2].
- Dans 40% des cas la découverte est fortuite à l'occasion d'un examen systématique clinique ou biologique [60], ou lors d'un bilan de santé dans le cadre de la médecine de travail.
- Rarement, la LMC peut être découverte à l'occasion d'une complication [61] : crise de goutte, infarctus splénique, priapisme
- Exceptionnellement, elle est découverte au stade de transformation aigue (la phase chronique étant passée inaperçue).

7.2 Examen clinique

- Dans 2/3 des cas, le tableau est pauci-symptomatique
- Dans 50 % à 60% des cas, une splénomégalie est retrouvée [62], fréquente, souvent importante mais inconstante, doit être mesurée en cm sous le rebord costal (paramètre indispensable au calcul des scores pronostiques [60], rarement (moins de 10% des cas) associée à une hépatomégalie modérée [63].
- Pas d'adénopathie ni d'infiltration cutanée ou d'autres tissus (leur présence est en faveur soit d'une LMC à Ph –négatif soit d'un stade avancé [63].

8. DIAGNOSTIC CLINIQUE

8.1 Hémogramme

Il est essentiel au diagnostic. La formule leucocytaire montre souvent une hyperleucocytose franche > 100 G/L avec 90 à 95 % d'élément granuleux, une polynucléose neutrophile (entre 40 et 45%), une basophilie (3 à 10%), une éosinophilie (3 à 10%) et surtout une myélemie importante entre 20 et 40% très évocatrice [1], constituée surtout de métamyélocytes de myélocytes, de quelques promyélocytes et plus rarement de quelques myéloblastes (Fig.13).-Le taux de plaquettes est le plus souvent normal ou élevé (dans 50% des cas).Le taux d'hémoglobine souvent normal, mais parfois diminué < 10 g/ dl, c'est une anémie normochromenormocytaire non régénérative. 5 à 10% des LMC ont une présentation initiale de polyglobulie de vaquez ou thrombocytémie essentielle [64].

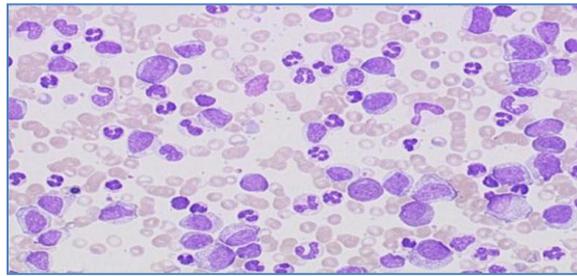


Figure 13 : Frottis sanguin de LMC

8.2 Myélogramme

Il est riche, non indispensable au diagnostic mais reste utile pour réaliser un caryotype à la recherche du chromosome Ph1 ou de ses variant et détecte d'autres anomalies cytogénétiques associées. Ainsi l'étude cytologique associée contribue à préciser le stade évolutif de la maladie [63].Il comporte 80% de la lignée granuleuse, mégacaryocytes nombreux et dystrophiques (Fig.14) la proportion de promyélocytes et de blastes doit être $< 15\%$ pendant la phase chronique [65].

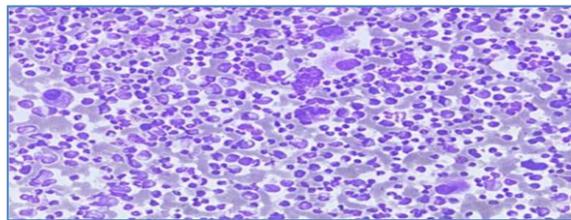


Figure 14: Myélogramme de la LMC en phase chronique au faible grossissement

8.3 La biopsie ostéomédullaire

La biopsie médullaire n'est pas indispensable au diagnostic, mais confirme le diagnostic de SMP [66], moelle riche avec disparition des espaces graisseux, hyperplasie mégacaryocytaire, hyperplasie de la lignée granuleuse avec un contingent d'éosinophiles et de basophiles (Fig.15). L'incidence de la fibrose dans la LMC est de 10-35 %, cela dépend de sa définition, et de la phase de la maladie (pour voyeur immédiat de la crise blastique) [67].

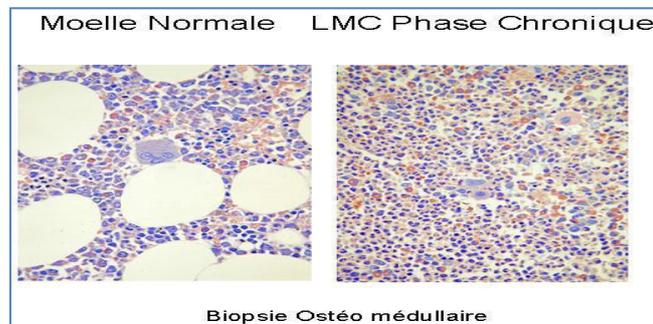


Figure 15 : frottis médullaire de la LMC

8.4 Techniques d'identification de la translocation t (9 ; 22)

8.4.1 Caryotype médullaire

C'est un examen indispensable au diagnostic de la LMC, il est réalisé sur un échantillon médullaire ou sur un prélèvement de sang si la myélémie est importante. Il permet de mettre en évidence le chromosome Ph1[t (9 ; 22)(q34 ; q11)] dans 90% des cas [68] et de détecter les anomalies caryotypiques additionnelles au chromosome Ph qui peuvent être présentes au diagnostic, ou apparaître au cours de la progression de la maladie, et qui semblent avoir un impact sur l'évolution des patients et aussi sur la qualité de la réponse au traitement [69].

Il permet aussi d'évaluer la réponse cytogénétique par la détermination du pourcentage des cellules résiduelles Ph1 [70]. Dans 5% des cas, le gène de fusion BCR-ABL résulte soit : d'une translocation variante complexe, impliquant un 3^{ème}, voire plusieurs chromosomes, ou forme d'une insertion cryptique de matériel chromosomique, indétectable par les techniques de cytogénétique conventionnelles. Dans ce cas, la LMC est dite Ph négative, BCR –ABL positive, et seules les techniques d'Hybridation in Situ en Fluorescence (FISH) et de biologie moléculaire (RT-PCR) permettront la détection du gène hybride et du transcrite 5ARN) BCR-ABL respectivement [69] (Fig.16)

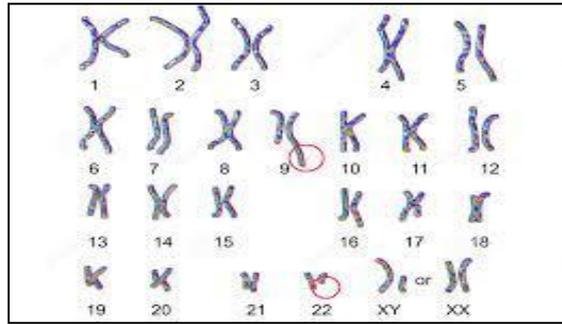


Figure 16 : Représentation schématique du chromosome Philadelphie [68]

8.4.2 Fluorescence in situ hybridation ou FISH

La FISH est un examen ciblé qui ne visualise pas tout le génome, elle met en évidence le signal de fusion bcr-abl sur les noyaux (FISH interphasique) et sur les mitoses (FISH métaphasique) (Fig.17). Elle relève les anomalies cryptiques (insertions, micro délétions du bras long du dérivé 9). Elle aurait une sensibilité supérieure au caryotype conventionnel dans le suivi de la réponse thérapeutique (meilleure définition de la réponse cytogénétique complète) et une meilleure corrélation avec la réponse moléculaire. Elle ne permet pas en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles [69]. La 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) ou le caryotype ne permet pas de mettre en évidence le chromosome Ph (Fig18). Elle peut parfois être un complément utile quand le nombre de cellules (sanguines ou médullaires) en métaphases obtenu est insuffisant, voire absent. [71,72].

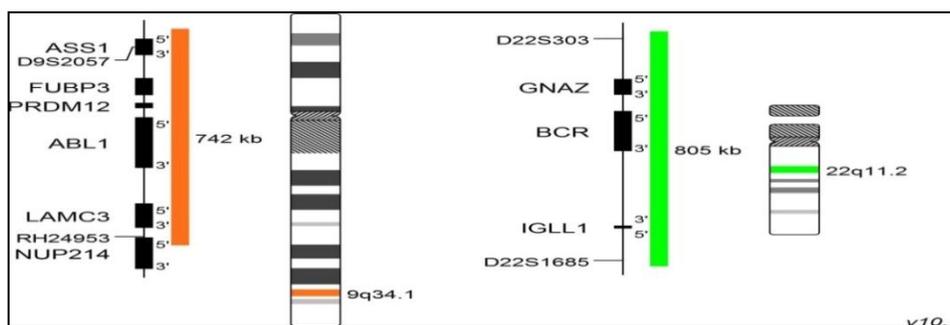


Figure 17 : Sonde BCR –ABL, double fusion [71]

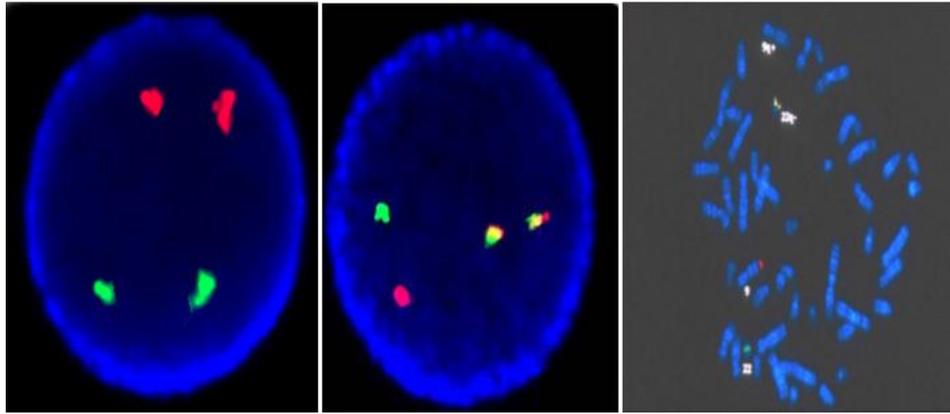


Figure18 : FISH et métaphasique (Sonde 5'BCR et3'ABL, la fusion BCR-ABL en spot jaune)

8.4.3 La RT-PCR Multiplex (Real Time –PCR)

Méthode qualitative, permet l'identification des différents types de transcrite BCR-ABL dans les cellules de la moelle [63] ou du sang (5 ml) et constitue un des éléments de diagnostic. Elle confirme le diagnostic de la LMC à Ph négatif au caryotype et nécessaire aussi pour l'évaluation de la maladie résiduelle [73,74] (quantification du transcrite sous traitement identifié auparavant).

8.4.4 La RT -qPCR

Plus récemment, l'essai Xpert BCR-ABL Monitor (Gx) a été proposé comme une alternative à la RT-qPCR. Méthode quantitative en temps réel, non nécessaire au diagnostic. Technique réalisée à partir d'un échantillon prélevé sur EDTA(10-20 ml de sang périphérique qui doit être traité dans les 72 heures après prélèvement) permet de mesurer le taux de transcrite BCR-ABL et d'évaluer la réponse moléculaire [75]. Les résultats exprimés sous forme d'un ratio normalisé, en pourcentage du taux de BCR-ABL par rapport à l'expression d'un gène témoin, le plus souvent ABL1 (de par son niveau d'expression dans tous les types cellulaires est élevé et sa stabilité) [75], selon une échelle standardisée International Scale (IS) dont la cinétique d'évolution au cours du temps est figurée sur une échelle logarithmique. (Figure 19).

RT-PCR multiplex

Résultats de la PCR

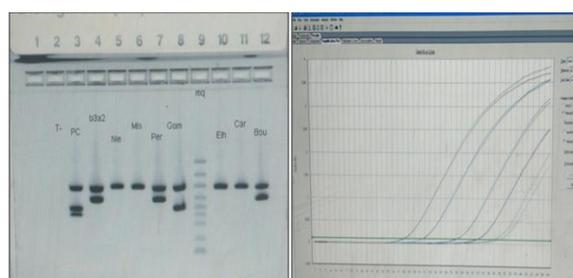


Figure 19 : Représentation schématique de la PCR [75]

Autres examens biologiques, signes d' hyper catabolisme cellulaire :

- Hyper uricémie et hyperuraturie sont fréquents, pouvant se majorer au cours du traitement.
- Elévation des LDH, élévation de la vitamine B12 (par augmentation de la transcobalamine I) et du lysozyme (lié au renouvellement granulocytaire).
- Elévation de l'histaminémie liée a la basophilie
- L'exploration fonctionnelle des plaquettes montre une thrombopathie acquise.
- Les cultures des progéniteurs hématopoïétiques montrent une augmentation des précurseurs pluripotents et granulocytaires. On trouve également ces progéniteurs en nombre élevé dans le sang [76].

9. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

9.1 Leucocytoses réactionnelles

Le taux de leucocytes n'excède pas 50G/L, on note la présence de corps de Döhle, pas de basophilie, le taux de PAL est normal ou élevé [63]. Elles sont secondaires à une corticothérapie à fortes doses, régénération médullaire après agranulocytose ou une infection grave.

9.2 Syndromes paranéoplasiques

- Synthèse de cytokines stimulant la granulopoïèse [77]
- Taux de leucocytes parfois > 100G/L, PNN, absence de myélémie
- Etiologie : tumeur solide, leucémie à plasmocytes

9.3 Autre syndromes myéloprolifératifs (classification OMS 2016) (voir annexe)

9.3.1 Maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive

Son diagnostic porte sur l'augmentation de la masse sanguine, reflétée par (HT >54%, GR >6 millions/mm³ et VGT >120%), la présence d'une hyperplasie médullaire globale, à prédominance érythroblastique et mégacaryocytaire. Le caryotype montre l'absence du chromosome Philadelphie, pas de transcrit BCR-ABL et la mutation JAK2^{V617} est positif dans 97% des cas [4].

9.3.2 Thrombocytémie essentielle

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée (15 à 20G/L), la myélémie est rare .C'est un diagnostic d'élimination. La mutation JAK2^{V617F} est positive dans 50% avec l'absence du chromosome Philadelphie [4].

9.3.3 Myélofibrose Primitive

La myéloblastose primitive ou splénomégalie myéloïde, se développe plus couramment chez des sujets âgés de plus de 60 ans. Elle se caractérise par une érythroblastose > 10%, une faible myélémie et dystrophie érythrocytaire (dacryocytes, schizocytes). Le chromosome Philadelphie n'est jamais retrouvé à l'analyse cytogénétique. Le transcrit BCR-ABL est absent. La mutation JAK2^{V617F} est positive dans 50% des cas [4].

9.4 Leucémie à polynucléaires neutrophiles

Elle est rare, caractérisée par une hyperleucocytose modérée composée de polynucléaires neutrophiles, la cassure est faite au niveau de la région micro-BCR. Le transcrit est de type e19a2 produit une protéine p230. Evolution plus indolente avec moins de transformation aigue [78].

9.5 Leucémie chronique à éosinophiles ou syndrome d'hyper éosinophile

Elle est rare, avec une anomalie de la fusion F1PL1-PDGFR α mise en évidence par la FISH ou la PCR. Les lésions tissulaires sont responsables de la gravité de la leucémie (cœur, système nerveux, les poumons, le tube digestif et les yeux). Elles sont provoquées par le relargage de protéines cationiques contenues dans les granules des polynucléaires éosinophiles ou secondaire à l'action de cytokines pro inflammatoire [79].

9.6 Syndromes myélodysplasiques (SMD)

9.6.1 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 une myélémie dont l'élément caractéristique est une monocytose (> 1G/L) persistante pendant plus de 3 mois (sans autre cause). Des signes cytologiques de myélodysplasie sont également présents. Le diagnostic de la LMC peut être exclu par l'absence de chromosome Philadelphie et surtout par l'absence de transcrit de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire [80].

9.6.2 Leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa)

Elle est très rare (son incidence exacte est inconnue, probablement < 1% des LMC), se distingue par la dysplasie de la lignée granuleuse et l'absence de BCR-ABL.

Elle est agressive, d'évolution spontanée vers la transformation blastique en 1 à 2 ans, le seul traitement potentiellement curatif étant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

9.6.3 Leucémie aigüe primitive à Ph+

Le problème se pose avec une LMC acutisée d'emblée. Elle se manifeste par un tableau d'une Leucémie Aigüe Ph+ surtout de type lymphoïde rarement myéloïde [64]. La présence d'une éosinophilie avec inv(16) et/ou d'une basophilie avec t(6;9), oriente plus vers une LMC acutisée en LAM. En plus, si on obtient la rémission, le Ph persiste dans la LMC, alors qu'il disparaît en cas de LAL Ph+. En biologie moléculaire, le réarrangement du gène BCR-ABL se situe dans la région m-BCR avec l'exon e1 de BCR et a2 d'ABL.

10 EVOLUTION

Avant l'ère des ITK (2000), la LMC évoluait classiquement en trois phases [81] : la phase chronique (3-5 ans), la phase accélérée (18 mois) et la phase blastique (3 à 9 mois) (Fig.20).

Environ 97% des patients se présentent à la phase chronique de la maladie [33], 1.6% sont diagnostiqués à la phase d'accélération et 1.4% en phase blastique d'emblée.

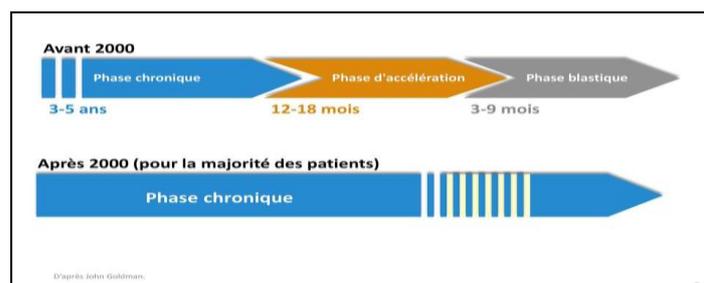


Figure 20 : les différentes phases de la LMC [81]

10.1 Phase chronique: type de description

Environ 97% des patients se présentent à la phase chronique de la maladie [63].

La majorité des patients évoluent vers la phase accélérée puis la phase blastique, mais 20% transitent directement à la phase blastique sans passer par la phase une accélérée.

10.2 Phase accélérée

Parmi les patients 1.6% sont diagnostiqués à la phase à la phase d'accélération, insidieuse, dure 12 à 18 mois, se manifeste cliniquement par une altération de l'état général, sueurs nocturnes, perte de poids réapparition de la spm et des douleurs osseuses.

Hémogramme montre une réapparition de l'hyperleucocytose, avec une myélémie comprenant : des blastes plus promyelocytes < 19%, polynucléaires basophiles >20% et aggravation de l'anémie et de la thrombopénie < 100G/L, malgré le traitement.

Moelle osseuse < 20% de blastes avec apparition d'ACA.

10.3 Phase blastique

D'autres patients 1.4% des patients sont diagnostiqués en phase blastique d'emblée (décès en 6 mois) tableau de leucémie aigüe secondaire chez un patient de LMC. Les signes sont : fièvre, adénopathies, douleurs osseuses, et signes d'insuffisance médullaire .Environ 30% des acutisations sont de type lymphoïde, 60% de type myéloïde (Fig.21) et 10% de type mégacaryocytaire ou indifférenciés [63]. La classification OMS de 2008 qui précisait les critères définissant les différentes phases a été révisée en 2013 par Baccarani et coll. [82]. Avec l'introduction des critères européens de l'ELN (European Leukemia Net) (Tableau I)

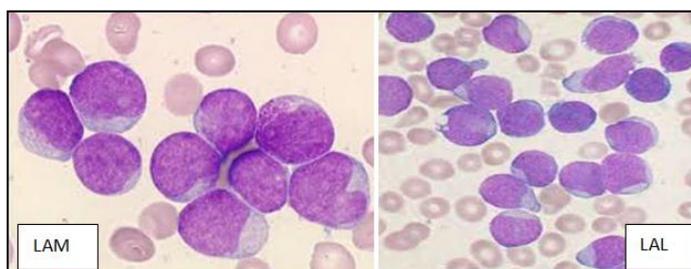


Figure 21: Frottis médullaire d'une transformation blastique (LAM, LAL)

Tableau I : Critères cliniques et hématologiques (selon OMS et ELN 2013) définissant les phases chronique, accélérée et blastique de la LMC

Phase chronique Blastes < 15%	Blastes <15% Basophiles < 20 % PLT > 100 G/L Absence d'ACA au diagnostic (leur présence est discutée, soit LMC PC avec ACA, soit accélération cytogénétique)
Critères ELN [82] : définition de la phase accélérée	Blastes sanguins ou médullaires entre 15 et 29% ou blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires > 30%, avec blastes <30% Basophiles sanguins ≥ 20% Thrombopénie durable (<100 G/L) non liée au traitement ACA des cellules Ph+, sous traitement
	Blastes sanguins ou médullaires entre 10 et 19% Basophiles sanguins ≥ 20% Thrombopénie durable (<100 G/L) non liée au traitement
Critères OMS [4] : définition de la phase accélérée	ACA des cellules Ph+ : double Ph, +8, +19, iso chromosome 17q sous traitement Thrombocytose (>1000 X 10 ⁹ /L) persistante malgré le traitement Majoration de la SPM et de la leucocytose ne répondant pas au traitement
Critères ELN [82] : définition de la phase blastique	Blastes sanguins ou médullaires ≥ 30% Prolifération blastique extra médullaire, en dehors de la rate et du foie
Critères OMS [4] : définition de la phase blastique	Blastes sanguins ou médullaires ≥ 20%

11. COMPLICATIONS

11.1 Les thromboses

La thrombocytose accompagne tout syndrome myéloprolifératif et peut être la cause de thromboses veineuses et d'hémorragies, parfois révélatrices de la maladie :

- Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.
- Thrombose des veines sus-hépatiques : Budd-Chiari (tableau d'hypertension portale).
- Thrombose de la veine cave, des veines rétiniennes.
- Infarctus splénique.
- Priapisme : thrombose du corps caverneux, urgence thérapeutique, nécessitant une prise en charge conjointe uro-hématologique. [83].

11.2 La leucostase

Elle est due à l'hyperleucocytose et peut provoquer une atteinte microcirculatoire diffuse et stase des cellules le long des vaisseaux.

- Leucostase pulmonaire : insuffisance respiratoire aigüe (dyspnée, fièvre, hypoxie sévère réfractaire, infiltrats interstitiels diffus à la radiographie du thorax). On peut avoir des hémorragies alvéolaires.
- Leucostase cérébrale : va de la céphalée aux troubles de la conscience voire coma.
- Le fond d'œil peut montrer une rétinite leucémique.

11.3 Les complications métaboliques

L'hyper uricémie est une conséquence de l'hyperleucocytose, elle peut se manifester par des crises de goutte, ou par des coliques néphrétiques.

11.4 Les hémorragies

Elles sont secondaires à la thrombopénie et /ou à la thrombopathie : hémorragies rétiniennes, hémorragies digestives hautes ou ulcère gastroduodéal.

12. EVALUATION PRONOSTIC

Les deux scores les plus utilisés, pour leur pouvoir pronostic discriminant avant la mise en route d'un traitement par l'INF alpha et avant l'imatinib mésylate, sont le score de Sokal et le score de Hasford. Le premier étant plus discriminant pour le traitement par l'IM seul [84]. Pour les patients chez qui une greffe allogénique est envisageable, le score de Grawohl est extrêmement utile pour l'appréciation pronostic de l'évolution post greffe .

Il existe d'autres facteurs, dont la présence au moment du diagnostic, indique un pronostic moins favorable. Ils incluent certaines modifications faisant apparaître une ou des anomalies chromosomiques additionnelles dans les cellules possédant le chromosome Philadelphie, telles que les trisomies 8 et 19, qui sont appelées anomalies additionnelles majeures. [70].

12.1 Score de Sokal

Les paramètres majeurs sont :

- l'âge exprimé en année
- la taille de la rate en centimètre du rebord costal
- le taux de plaquettes en Giga/L
- le pourcentage de blastes, éosinophiles et basophiles dans le sang périphérique [60].

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

Le score de Sokal a subi par la suite une légère modification pour l'adapter aux patients de moins de 45 ans, cette modification tient en compte l'hématocrite et le sexe du patient. Ce score permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente.

Ce score reste le plus utilisé en pratique quotidienne, il est nécessaire pour mieux codifier les indications thérapeutiques.

Tableau II : Score de Sokal

Nom du score	Calcul	Définition du risque
Sokal et coll. 1984 [85]	$\text{Exp } 0,0116 \times (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{rate} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{nombre de plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blastés} - 2,10)$	Risque faible : < 0,8 Risque intermédiaire : 0,8-1,2 Risque élevé : > 1,2

12.2 Score européen de Hasford

Hasford et al ont proposé un nouvel indice (indice de hasford ou Euroscore) permettant de discriminer mieux les patients traités par les (INF)-alpha en termes de survie [86].

Cet indice est calculé à partir de :

- L'âge exprimé en année
- La taille de la rate en centimètre sous de rebord costal
- Le pourcentage de blastés circulants
- Le pourcentage d'éosinophiles circulants

-La basophilie : 0 si la basophile < 3% et 1 dans les autres cas

-Le taux de plaquettes : 0 si le taux de plaquettes < 1500 G/L et 1 dans les autres cas

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

Tableau III : Score de Hasford

Nom du score	Calcul	Définition du risque
Euro score Hasford, coll. 1998 [87]	$0,666$ si âge ≥ 50 ans + $(0,042 \times \text{rate}) + 1,0956$ si numération plaquettaire > $1500 \times 10^9/L + (0,0584 \times$ blastés) + $0,20399$ si basophiles > 3% + $(0,0413 \times$ éosinophiles) $\times 100$	Risque faible : ≤ 780 Risque intermédiaire : 780- 1480 Risque élevé : > 1480

12.3 Score d'Eutos

En 2011 le groupe European Leukemia Net a créé un nouveau score pronostic (score EUTOS) , 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 la RCyC dans 18 mois et de survie sans progression à 5 ans (PFS). Il a été suggéré que la puissance pronostic du score Eutos est supérieure à celle de Sokal . 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 la LMC [88].

Tableau IV : EUTOS Score

Nom du score	Calcul	Définition du risque
EUTOS Hasford, coll. 2011 [89]	Rate $\times 4 +$ basophiles $\times 7$	Risque faible: ≤ 87 Risque élevé: > 87

12.4 ELTS (Eutos Long Term Survival)

Nouveau score qui à été proposé sur une cohorte de patients traités par IM en première intention, il sert à évaluer prospectivement l'efficacité anti leucémique et prédire la survie globale .Il se calcule par une formule mathématique complexe, accessible sur le site de l'ELN [90]

Tableau V: ELTS Score

Nom du score	Calcul	Définition du risque
ELTS Score Pfirmann et al. 2016 [90]	$0,0025 \times (\text{âge}/10)^3 + 0.0615 \times$ spleen size below costal margin + $0.1052 \times$ blasts in peripheral blood + $0.4104 \times$ (platelet count/1000) -0.5	Risque faible $\leq 1,5680$ Risque intermédiaire $> 1,5680$ et $\leq 2,2185$ Haut risque $> 2,2185$

12.5 Score de Hammersmith

C'est un score crée pour prédire la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kynase de deuxième génération.

Tableau VI : Score de Hammersmith

		Points à attribuer
Meilleure réponseCytogénétique sous IM (% de cellules Ph+ au caryotype)	0% (RCyC)	0
	1-94%	1
	$\geq 95\%$	3
Score de Sokal du patient	Bas	0
	Intermédiaire/élevé	0.5
Neutropénie sous IM*	Oui	1
	Non	0
Score de Hammersmith		Risque
< 1.5 ≥ 1.5 et <2.5 ≥ 2.5		Faible
		Intermédiaire
		Elevé

12.6 Score de Gratwohl ou de l'EBMT

Le score de Gratwohl permet d'estimer la survie à 5 ans des patients qui sont candidats à une allogreffe de moelle osseuse. Il dépend de l'âge, du stade de la LMC, de l'intervalle entre la greffe et le diagnostic, du sexe du receveur, et du type de donneur (tableau VII). Le score est coté de 0 à 7, sachant que 0 représente le pronostic le plus favorable, il a une corrélation avec la TRM, OS et l'EFS [91].

Tableau VII : Score de Gratwohl

Score	0	1	2	Score
Age	< 20 ans	20 à 40 ans	> 40 ans	Age
Stade	Phase chronique	Phase d'accélération	Crise blastique	Stade
Délai diagnostic/greffe	< 1 an	> 1 an		Délai diagnostic/greffe
Sexe du receveur	Autre	Femme ou homme		Sexe du receveur

12.7 Evaluation des ACA

- Au diagnostic la présence d'ACA est un phénomène rare, mais qui devient de plus en plus fréquent dans les phases avancées de la maladie en particulier au cours de la phase blastique (80% des cas) [92, 93,94]. Les ACA, font partie des signaux d'alarme dans les recommandations de l'ELN [92], et sont associées à une diminution de la survie sans progression et la survie sans événement.

- Certaines ACA sont associées à un pronostic défavorable et sont dites majeures, on distingue la trisomie 8 ou 19, la duplication du l'iso chromosome Ph et l'iso chromosome 17q [95], d'autres anomalies n'ont pas d'impact pronostic au diagnostic telles que la perte du chromosome Y, la trisomie 21, la monosomie 7, la monosomie 17 et la t(3 ;21)(q26 ;q22) [95,96].

- L'émergence des ACA sous ITK dans les clones sans Ph (ACA Ph-) est possible, survenant chez 5% des patients en réponse cytogénétique complète sous IM [92, 94,97] (délétion 20q, trisomie 8 et monosomie ou délétion 7q n'ont pas d'impact sur l'OS ni sur la progression) [98]. Cependant les anomalies du 7 peuvent être associées à un syndrome myélodysplasique à l'origine d'une LAM de novo Ph-[99].

- De nouvelles définitions du risque élevé de la LMC nouvellement diagnostiquée sont proposées :

- Haut risque (ELTS Score) et / ou
- ACA-Ph+, major route [+8,i(17)q10,+19,+der(22)t(9 ;22)(q34;11),+8 avec autres ACA /Ph+,anomalie du chromosome 3].
- Phase accélérée : blastes dans le sang ou la moelle osseuse (10-19%) et/ou basophile $\geq 20\%$.

13. TRAITEMENT

13.1 Buts

Actuellement, les objectifs thérapeutiques à atteindre sous traitement sont la rémission hématologique (disparition de la rate + FNS normale) associée à une réponse cytogénétique complète (absence de chromosome Philadelphie) ainsi qu'à la diminution de la maladie résiduelle par quantification du taux de transcrit de fusion BCR-ABL $\leq 0.1\%$ correspondant à une réponse moléculaire majeure (RMM) [100].

13.2 Objectifs thérapeutiques

La réponse au traitement est évaluée selon différents paramètres :

- Clinique
- Morphologique (cytologie sanguine)
- Cytogénétique (caryotype médullaire)
- Moléculaires (mesure du transcrit BCR-ABL dans le sang)

Le niveau de la réponse est indiqué dans le tableau VIII

Tableau VIII: Réponses hématologique, cytogénétique, et moléculaire (ELN 2009)

Type de réponse	Définitions
Réponse Hématologique Complète	-Plq < 450G/L -GB < 10G/L -Absence de myélemie -Basophilie < 5% -Rate non palpable
Réponse cytogénétique -Complète -Partielle -Mineure -Minime -Absence	-Métaphase Ph+ 0 - Métaphase $1\% \leq \text{ph}+ \leq 35\%$ - Métaphase $36\% \leq \text{Ph}+ \leq 65\%$ - Métaphase $66\% \leq \text{Ph}+ \leq 95\%$ - Métaphase P h+ > 95%
Réponse Moléculaire Majeure Complète	Transcrit BCR-ABL $\leq 0.1\%$ (IS) Indétectable

13.3 Moyens

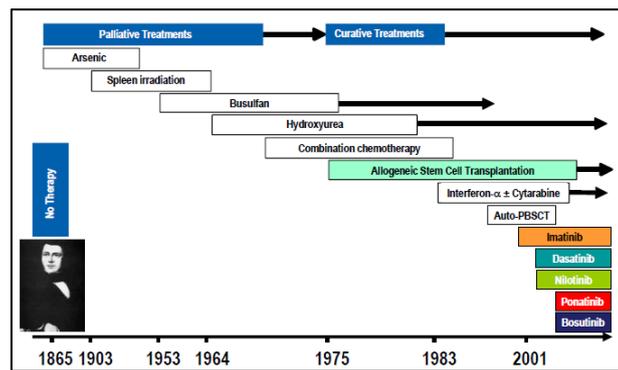


Figure 22: Evolution du traitement de la LMC [68]

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

La splénectomie et l'arsenic ont constitué les tout premiers traitements (fig 22).

Le busulfan en 1953 puis l'hydroxyurée (Hydrea) dans les années 1970 ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique. Le traitement reposait alors sur une cytoréduction grâce à ces agents alkylants. La durée moyenne de la phase chronique était de l'ordre de 3 ans et la LMC était une affection constamment mortelle. Ce n'est qu'en 1980 que l'interféron alpha a permis une amélioration de la survie globale des patients avec obtention de rémission cytogénétique complètes et durables. Au début des années 1980 également, il a été établi que la greffe de moelle allogénique était un traitement curatif permettant la disparition du chromosome Philadelphie mais applicable chez une minorité de patients jeune ayant un donneur HLA familial. La possibilité de faire disparaître le chromosome Ph a permis alors d'envisager des stratégies d'autogreffe avec mobilisation de cellules souches avec une amélioration de la survie démontrée dans une méta-analyse (démarche consistant à rassembler les résultats de plusieurs essais cliniques conduits séparément) [68]. Néanmoins le taux de rechute étant plus important, l'allogreffe classique ou non myéloablative ou encore à conditionnement d'intensité réduite est aujourd'hui la référence en matière de greffe. La démonstration de l'effet synergique entre l'IFN- α et l'aracytine par le groupe d'études de la LMC en France a représenté, jusqu'à l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase, le traitement standard hors greffe avant 2005 [101].

La découverte des ITK plus spécifiques, tel que le mésylate d'imatinib (IM) a réellement bouleversé la prise en charge des malades en modifiant leur médiane de survie mais également la surveillance du traitement (Fig22). Néanmoins certains patients sous IM présentent une absence de réponse thérapeutique ou des résistances. Même si cette proportion reste faible, celle-ci fait

actuellement l'objet de recherche, ce qui amène à la seconde génération d'ITK : Dasatinib et Nilotinib, et de bien d'autres molécules encore à l'essai (Ponatinib, Bosutinib et autre).

13.3.1 Chimiothérapie Conventiionnelle

13.3.1.1 Busulfan

Le busulfan est un agent alkylant utilisé à la dose de 0.1 mg/kg/ jour. Il a permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54% des cas, mais de très rares réponses cytogénétiques majeures ont été rapportées (1 à 2,5%) [102]. Cette thérapeutique est connue par sa toxicité hématologique retardée et durable prédominante sur les polynucléaires [102]. Le busulfan est abandonné après la découverte de l'hydroxyurée [103].

13.3.1.2 Hydroxyurée

L'hydroxyurée est prescrite à la posologie de 40 mg/kg/jour, c'est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, il diminue la synthèse d'ADN. Elle permet l'obtention de rémission hématologique complète dans 39 à 53 % des cas, avec des effets indésirables moins sévères que le busulfan [62 104]. Aujourd'hui, l'hydroxyurée n'est utile qu'en cas d'hyperleucocytose symptomatique, ou de thrombocytose supérieure à 1000G/L. Elle est aussi indiquée en cas d'espérance de vie limitée, ou d'intolérance aux autres thérapeutiques [19].

13.3.1.3 Cytarabine

La cytarabine est un antimétabolite pyrimidique, qui 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 aigue de la LMC en association avec l'IFN en seconde intention ; après résistance à l'imatinib, à une dose de 120mg/m²/ semaine [104].

13.3.2 Allogreffe de cellules souches hématopoïétique

L'allogreffe conventionnelle ou à conditionnement atténué, reste toujours le seul traitement curatif démontré de la LMC [103]. Cependant, malgré les progrès qui ont permis de réduire la toxicité et la mortalité reliées 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 [105]. 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 [106].

13.3.3 Interféron alpha

L'IFN- α est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et

tumorales. L'IFN « 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 [107] et aussi des réponses cytogénétique dans 20 à 50 % des cas [108].

Une dose de 5 MU /m² / jour administrée par 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 [109]. Quelques firmes pharmaceutiques ont développé une forme retard d'INF- α en le combinant à du polyéthylène glycol (PEG).Le rythme d'administration de cette forme « PEGINF- α » est d'une fois par semaine, mais l'efficacité et la tolérance ne sont pas toujours définies [19].

13.3.4 Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

13.3.4.1 ITK de 1^{ère} Génération : Imatinib Mesylate (STI571) ou GLIVEC®

L'imatinib est un dérivé de la famille des 2- phenilamino pyrimidines avec une structure analogue à l'ATP .Sa formule chimique est C₂₉H₃₁N₇O (Fig.23)

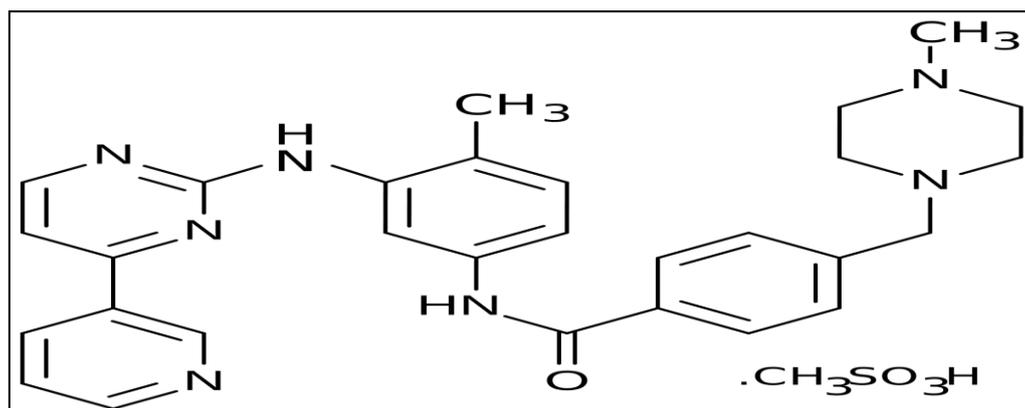


Figure 23 : Structure chimique de l'imatinib

13.3.4.1.1 Mécanisme d'action

Il repose sur la neutralisation de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de celle-ci. En effet, au sein du domaine catalytique d'ABL, il existe une poche constituée d'acides aminés dont, certains sont impliqués dans les interactions avec l'ATP et d'autres se lient à l'imatinib empêchant ainsi la phosphorylation. Il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation, une inhibition de la prolifération et l'induction de l'apoptose (Fig. 24). Cependant, l'IM ne permet pas d'éradiquer la totalité des cellules leucémiques donc il ne peut pas entraîner à lui seul la guérison de la LMC.[61].

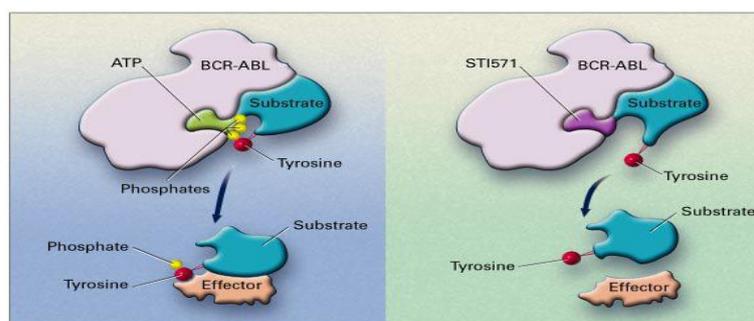


Figure 24 : Mécanisme d'action de l'Imatinib

13.3.4.1.2 Pharmacocinétique

Sa biodisponibilité par voie orale est de 98 % et permet une absorption quasiment complète. La concentration maximale est obtenue en 2 à 4h [110]. Sa distribution tissulaire est élevée et son métabolisme hépatique intense. Etant donné que l'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de manière significative par le rein, l'âge n'altère pas la pharmacocinétique. Il en est de même pour le poids et le sexe. Son élimination et celle de son métabolite sont majoritairement biliaires avec une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle multifactorielle [72] qui peut être due à un polymorphisme génétique, des interactions médicamenteuses, une maladie associée ou des facteurs environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux, l'observance probablement le facteur majeur d'inefficacité. Actuellement, certaines études sont en cours pour modéliser les différents facteurs afin de prédire les concentrations plasmatiques d'Imatinib chez chaque patient et de pouvoir alors déterminer des posologies individuelles permettant une meilleure efficacité et une meilleure tolérance.

Présentation : la forme galénique orale, dosée à 100 et 400 mg

13.3.4.1.3 Posologie

Elle varie en fonction du stade de la maladie

- Phase chronique : 400mg/jour en une seule prise
- Phase d'accélération : 600 mg / jour en une seule prise
- Phase blastique : 800 mg/ jour en une seule prise [106].

13.3.4.1.4 Contre-indication

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

13.3.4.1.5 Effets indésirables (EI)

Les effets indésirables sont fréquents, mais modérés. Il est cependant difficile d'attribuer avec

certitude ces effets à l'imatinib en raison de la diversité des symptômes liés à la leucémie, à l'évolution de celle-ci et à l'administration concomitante d'autres médicaments [111].

L'abandon du traitement en raison des effets indésirables les plus souvent signalés : nausées, vomissements, diarrhées, myalgies, crampes musculaires, œdème superficiel fréquent, souvent périorbitaire ou au niveau des membres inférieurs. Rarement des rétentions liquidiennes sévères peuvent survenir. Du point de vue hématologique, des neutropénies, des thrombopénies et des anémies peuvent survenir, particulièrement lors de la maladie avancée ou des doses quotidiennes supérieures à 750 mg [112].

13.3.4.1.6 Interactions médicamenteuses

L'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 est une source d'interaction médicamenteuse : L'Inducteur enzymatique, entraînent une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib : en présence de la dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis. Inhibiteurs enzymatiques, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 40% : antifongiques azolés (itraconazol, kétoconazol, voriconazol), érythromycine, clarithromycine, tétracycline, ritonavir, le jus de pamplemousse [113]. L'impact clinique de ces interactions reste mal évalué mais ces associations sont à éviter. Des thérapeutiques alternatives entraînant une moindre induction ou inhibition doivent être envisagées. Le GLIVEC® est également lui aussi responsable d'une inhibition du CYP3A4 et donc augmente la concentration plasmatique (Cpl) des substrats de cette isoenzyme (simvastatine (Cplx 3) ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, quinidine, astémizol, terféndine et pimozide qui ont un index thérapeutique étroit, estazolam et riazolam, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine). Il interagit également avec le CYP2C9, donc il faut passer sous héparine les patients prenant de la warfarine. De même l'imatinib inhibe l'activité de CYP2D6 donc provoque une augmentation de concentration de métoprolol, seul médicament à marge thérapeutique étroite métabolisé par l'isoenzyme et donc nécessitant une surveillance particulière. Des cas d'hypothyroïdie ayant été rapportés, on surveille étroitement les taux de TSH chez les patients sous lévothyroxine. In vitro, l'imatinib inhibe le métabolisme hépatique, plus précisément l'O-glucoconjugaison du paracétamol. Il faut donc utiliser avec prudence le paracétamol de manière isolée et à dose modérée sous prescription, le principal problème restant l'automédication.

13.3.4.1.7 Terrains particuliers

Grossesse : en l'absence de données spécifiques, le GLIVEC® ne doit pas être utilisé, sauf en cas de nécessité absolue car il existe un risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être proposée. L'allaitement : par précaution ; il est déconseillé. Les patients âgés : aucune recommandation particulière sur la posologie n'est nécessaire. Insuffisants rénaux : l'imatinib et ses métabolites sont très peu excrétés par le rein, une diminution totale de la clairance rénale n'est donc pas attendue chez l'insuffisant rénal.

Néanmoins il faut être prudent. Insuffisants hépatiques : une altération de cette fonction n'augmente pas les concentrations d'imatinib, malgré l'élimination majoritairement hépatique de celui-ci. Cependant, la surveillance des enzymes hépatiques et de la FNS doit être effectuée de manière régulière et on recommande une posologie de 400 mg/ jour qui sera diminuée en cas de toxicité.

13.3.4.1.8 Suivi thérapeutique : il repose sur

- L'examen clinique : disparition de la splénomégalie et des symptômes en rapport avec la maladie.

- Le bilan biologique : hebdomadaire avec hémogramme, ionogramme, fonction rénale (créatinémie, uricémie) et fonction hépatique (ASAT, ALAT), réalisé le premier mois puis répété une fois par mois, voire tous les 3 mois. Cela permet de détecter une éventuelle cytopénie ou toxicité hépatique ainsi que des troubles, hydro électrolytiques [63].

- La disparition du chromosome Philadelphie sur le caryotype médullaire effectué à 6 mois, 12 mois puis tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une RCC. Après, il n'est réalisé que tous les ans afin de dépister d'éventuelles anomalies chromosomiques surajoutées [64].

- La maladie résiduelle

Elle est évaluée par RT-PCR de manière trimestrielle jusqu'à une réponse moléculaire majeure puis au maximum annuellement, la RMM est associée à un faible risque de progression de la maladie puisque 99% des patients ayant atteint ce seuil dans les 18 premiers mois de traitement ont survécu sans progression de la LMC pendant au moins 5 ans [64].

- La réponse au traitement :

Rappelons tout d'abord que les essais sur l'imatinib ont commencé en 1998. En 2000, un essai randomisé de phase III, connu sous le nom d'étude Iris, a permis de démontrer la supériorité de l'imatinib 400mg/jour sur le traitement de référence à l'époque : interféron (5MU/m²/ j) + aracytine (20 mg / m²/ j) 10 jours par mois.

Actuellement l'objectif thérapeutique est défini par la réponse optimale. Lorsque ce n'est pas le cas, on observe une réponse suboptimale ou l'échec qui correspond à un patient résistant à l'IM. A tout moment, les résultats hématologiques, cytogénétiques et moléculaires peuvent montrer une situation d'échappement (Tableau IX)

Tableau IX: Evaluation de la réponse à l'IM 1^{ère} ligne au cours de la phase chronique				
Moment	Réponse Optimale	Réponse Sub-Optimale	Echec	Vigilance

Diagnostic	NA	NA	NA	Risque élevé ACA/Ph+
3 mois	RHC et au moins RCy mineure	Absence de RCyC	< RHC	NA
6 mois	moins RCyP	<RCyP	Pas de RCyP	NA
12 mois	RCyC	RCyP	<RCyC	< RMM
18 mois	RMM	< RMM	RCyC	NA
A tout moment (au cours du traitement)	RMM à RM profonde	Perte de RMM Mutations	Perte de RHC Perte de RCyC Mutations ACA/Ph+	Toute élévation des taux de transcrit ACA-Ph-

13.3.4.1.9 Optimisation de la dose de l'IM

La probabilité de la réponse moléculaire à l'IM est corrélée aux taux résiduels d'IM avec un seuil optimal de concentration résiduelle autour de 1000 ng/ml [114]. Plusieurs études randomisées se sont intéressées pour déterminer l'intérêt de doses d'emblée élevées en phase chronique :

- RIGHT (Rationale and Insight for Glevec High-Dose Therapy): cette étude multicentrique à bras ouvert de phase II, utilisant l'IM à la dose de 400 mg en 2 prises chez 115 patients retrouve une RMM dans 54% à 12 mois vs 39% avec une dose standard pour l'essai IRIS [115].
- SPIRIT (STI Prospective International Randomized Trial) [116], essai multicentrique de phase III, obtient plus de réponse moléculaire et de bonne qualité avec une dose intermédiaire de 600 mg/j, dans 24 mois.
- TOPS (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity), essai randomisé mené par la firme Novartis ne retrouve pas de bénéfice avec la dose renforcée (800 mg/j) malgré une réponse cytogénétique et moléculaire plus rapide [117,118].
- CML IV, étude allemande [119] atteste plus d'efficacité avec une RMM à 12 mois en faveur de la dose de 800 mg/j.
- Groupe Fi-LMC, (OPTIM-IM), étude prospective teste actuellement l'impact d'une augmentation de dose en fonction de la concentration résiduelle d'IM [120].
- Thérapies combinées : de nombreuses molécules ont été testées pendant les essais de phase I et II (Aracytine, INF α , Hydroxy urée, Homoharringtonine, Acide Zolédronique, inhibiteurs de proteasome...) [93]. Ces associations sont le plus souvent synergiques ou additives. De nombreux essais réalisés dans ce sens dont l'essai français SPIRIT [116] qui a randomisé les patients en quatre bras de traitement (IM 400 mg/jour, IM 600 mg/jour, IM et aracytine, IM et

INF pegylée) montrent des réponses moléculaires supérieures dans le bras IM plus INF cependant aux dépens d'une toxicité majorée.

13.3.4.1.10 Résistances à l'imatinib

Comme nous pouvons le constater dans notre pratique quotidienne, les ITK ont considérablement amélioré la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients atteints de LMC Ph+. Cependant, une proportion non négligeable de patients arrête le traitement de 1^{ère} intention, principalement du fait d'événements indésirables (EI) le plus souvent durables, soit du fait de l'absence d'efficacité de celui-ci. Sans intervention thérapeutique adaptée, l'absence de réponse efficace s'accompagne d'une progression vers les phases accélérée et blastique.

a. Fréquence

Après un suivi de 8 ans de l'essai IRIS [121], 25-45% de patients sous IM ont dû arrêter leur traitement dont 16% pour insuffisance thérapeutique [14]. La quantification exacte du nombre de patients résistants à l'IM, toutes phases confondues, reste difficile à réaliser, car les publications sont disparates [122]. Il est à noter que le taux de résistance dans les formes avancées est nettement plus important que dans les formes chroniques.

b. Types de résistances (Voir Annexes)

Selon l'ELN 2013, les résistances à un traitement de 1^{ère} ligne peuvent être primaires ou secondaires et sont définies comme suit :

- La résistance primaire rare (2 à 4%) [123], correspond à une maladie réfractaire ou à une insensibilité de la LMC à un traitement habituellement efficace.
- La résistance secondaire est plus fréquente (74%), résistance acquise se développant après l'obtention d'une efficacité temporaire. Qu'elle soit primaire ou secondaire, la résistance peut correspondre à un échec total ou à une réponse suboptimale.

c. Mécanismes de résistance

Une thérapie ciblée n'est efficace que si elle atteint sa cible. Les ITK reconnaissent de nombreux mécanismes de résistance [124,125] (Fig. 25). Dans environ 80% des cas de résistance à l'IM, un ou plusieurs mécanismes sont identifiés, et dans 20% des cas, aucun mécanisme n'est mis en évidence :

- Mécanismes <intrinsèques> de résistance (mutation, amplification, mécanismes d'efflux de médicaments...)
- Mécanismes <extrinsèques> apparus récemment (niche hématopoïétique anormale)

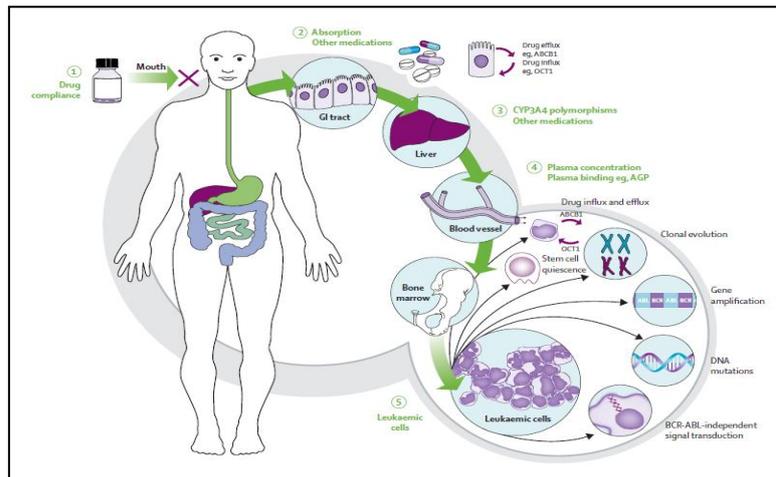


Figure 25: Mécanismes de résistance [124]

c.1 Mécanismes dépendants de l'IM (pharmacocinétique)

La première cause d'échec à évoquer est le défaut d'observance. En effet, la nature ambulatoire et per os du traitement par ITK expose à une banalisation et une sous-estimation de la gravité de la maladie et de l'importance du traitement [5]. Une compliance faible à l'IM ($\leq 90\%$) est un facteur pronostique péjoratif. Compliance $\leq 90\%$ correspond à un oubli de 3 ou 4 jours de traitement par mois. La non adhérence à l'ITK concerne environ 30% des patients (selon une étude belge ADAGIO) [126] et impacte directement sur la réponse thérapeutique. La modification de la biodisponibilité intracellulaire de l'IM : la concentration intracellulaire d'IM conditionne la réponse des malades au traitement. Il existe une corrélation entre le taux résiduel de l'IM et la qualité de la réponse cytogénétique et moléculaire. L'obtention d'une concentration plasmatique résiduelle supérieure à 1mg/l est recommandée [114]. Variabilité interindividuelle d'absorption intestinale du médicament ainsi que de son métabolisme au niveau du cytochrome P450 CYP3A4 au niveau hépatique qui influe la dégradation de l'IM [122]. Une séquestration plasmatique de l'IM par l' α -1 glycoprotéine acide (AGP). Mise en jeu de pompes membranaires impliquées dans le transport de l'IM, susceptibles d'influencer l'influx par la protéine hOCT1 (human Organic Cation Transporter) ou l'efflux via MDR1 (Multi Drug Resistance) ou ABCB1 (ATP-Binding Competitor B1). Une faible activité de l'OCT1 est associée à une résistance au traitement par IM, de même une surexpression de MDR confère une résistance à l'IM [110,125].

c.2 Mécanismes dépendants de la cellule leucémique

Instabilité génétique à l'origine d'une évolution clonale associée souvent à l'apparition d'ACA. Activation d'autres voies de signalisation (Src, RAS/MAPK) associée à une augmentation de l'oncogénicité et la résistance au traitement [110].

c.3 Mécanismes dépendants de l'oncogène BCR-ABL

Modification de la cible par acquisition de nouvelles anomalies génétiques de BCR-ABL

(duplication du Ph ou amplification génique et acquisition des mutations)

Les mutations dans le domaine tyrosine kinase (DTK) de BCR-ABL [127] sont responsables de la majorité des résistances à l'IM. Plus de 100 mutations ponctuelles sont décrites, la plupart localisées dans quatre domaines principaux [128]. (Fig.26). **La boucle P** (acides aminés : 248-255) ou zone de liaison avec le phosphate de l'ATP (phosphate binding loop ; P-loop). Les mutations localisées dans cette zone ont pour effet, la diminution de l'affinité du médicament pour la protéine. **La région charnière** (entre les lobes N et C-terminaux), domaine de liaison aux ITK (F311, T315, F317). La mutation T315I résulte du remplacement d'une thréonine (qui forme un pont hydrogène avec l'IM dans le site actif de ABL) par une isoleucine au niveau de l'acide amine 315 (Th315 --> Ile 315 ; T315I). En présence de cette mutation, on observe une résistance totale envers tous les ITK fonctionnant comme inhibiteur compétitif de l'ATP

Le site catalytique C (aa : 351-359) : la méthionine 351 stabilise la protéine dans sa conformation inactive. S'il y a mutation de cet acide amine (mutation M351T par exemple), la protéine ne sera plus auto inhibée. **La boucle d'activation A** (aa : 379-396) qui détermine la configuration active ou inactive de la kinase. Les mutations présentes dans cette zone peuvent stabiliser la protéine sous sa forme active. Les mutations les plus retrouvées sous IM, quelle que soit la phase de la LMC, concernent 10 résidus (M244, G250, T315, F317, Y253, E255, M351, E355, F359, H396). La résistance due à la présence de mutations sur le DTK est ainsi la conséquence de deux mécanismes différents :

- Une modification des AA en contact direct avec l'IM (T315I, F317L et F359C/V)
- Ou bien une modification des AA entraînant une déstabilisation de la forme inactive ou une stabilisation de la forme active de la protéine.

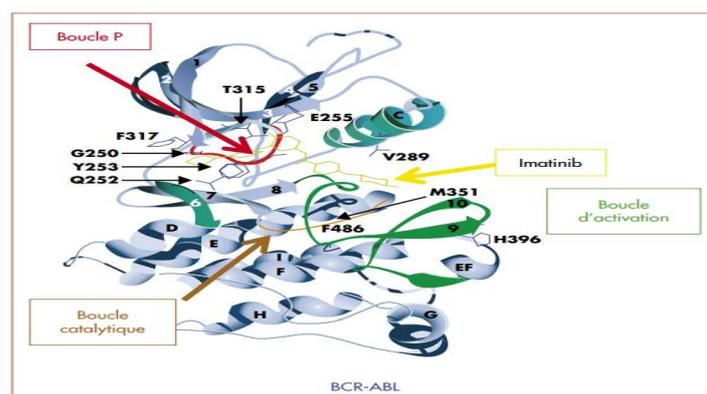


Figure 26: Principales mutations dans différentes boucles (P, C, A) de Bcr-Abl [128]

La fréquence des mutations augmente avec le stade évolutif de la LMC atteignant 70-80% pour les phases blastiques. Elles sont liées à une instabilité génétique et accompagnent ou précèdent la

progression vers les phases avancées de la maladie. Les mutations sont plus fréquentes dans les résistances secondaires (68%) que dans les résistances primaires (32%).

La mutation T315I «gatekeeper»: 4-9% pose un problème thérapeutique majeur ; elle entraîne, en effet, une résistance non seulement à l'IM, mais aussi aux ITK2 (Dasatinib, Nilotinib et Bosutinib qui ont un spectre plus étroit de mutations mais aucun n'inhibe la mutation T315I. Le Ponatinib est aujourd'hui le seul ITK disponible avec une activité inhibitrice in vitro et in vivo sur la mutation T315I [125].

L'ELN et le NCCN ont formulé des recommandations quant aux situations où l'analyse mutationnelle devrait être réalisée chez les patients atteints de LMC (Tableau X).

Tableau X: Recommandations pour la recherche des mutations [29]	
Quand faut-il rechercher les mutations	
ELN [127] /ESMO [60]	NCCN [129]
<ul style="list-style-type: none"> • Au moment du diagnostic : Seulement pour les patients LMC-PA ou PB • Durant le traitement à l'IM : <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'échec - En cas d'augmentation du niveau de transcrits BCR-ABL menant à une perte de RMM - Pour tout autre cas de réponse Suboptimale 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase Chronique: réponse initiale inadéquate <ul style="list-style-type: none"> - Echec à atteindre une PCyR ou BCR-ABL1/ABL1 > 10 %IS à 3 et 6 mois - Echec à atteindre une RCyC à 12 ou 18 mois - Tout signe de perte de réponse définie comme récurrence hématologique ou cytogénétique : augmentation de 1 log du niveau du transcrit BCR-ABL et perte de RMM • Lorsque la maladie progresse vers la phase accélérée ou la phase blastique

Plusieurs méthodes de détection de ces mutations somatiques existent [131]: Le séquençage direct double brin par la méthode de Sanger reste la méthode de référence. Denaturing High Performance Liquid Chromatography (dHPLC). Séquençage ultra profond (Ultra-Deep Sequencing : UDS) : prochaine génération de technologie de séquençage. Dans la majorité des cas, une seule mutation est détectée, cependant certains patients peuvent en présenter 2 ou plus. Ces mutations multiples peuvent être poly clonales (présentes sur clones différents) ou «composées» (sur la même cellule «compound mutations » [131]. Il est important de les différencier, car le traitement est conséquent.

c.4 Autres mécanismes de résistance

Le rôle des cellules leucémiques et de la niche est un autre mécanisme de résistance. Malgré les progrès thérapeutiques majeurs par l'utilisation des ITK, il semble être très difficile d'éradiquer toutes les cellules leucémiques notamment à cause des cellules souches leucémiques (CSL) en dormance. Ces cellules quiescentes représentent 0,5% de la population CD34+, et forment un réservoir pour la maladie, avec possibilités de développer une résistance [123,125]. Ce phénomène pourrait aussi expliquer les rechutes après arrêt du traitement. Le rôle joué par la

«niche» leucémique qui est probablement l'un des acteurs principaux de la persistance et la résistance des CSL aux ITK. De nombreuses drogues (un antidiabétique oral la Pioglitazone, ABL001, association ITK + INF....) permettant une érosion plus rapide du compartiment souche ont montré leur efficacité en délogeant les cellules souches de LMC d'une niche hématopoïétique qui les protège, ou en agissant sur leur quiescence ou leur auto renouvellement [122,29].

d. Gestion de la résistance

La prise en charge des patients résistants à l'IM, comporte deux volets : documenter le mécanisme de résistance, puis entreprendre le traitement adéquat selon les critères de l'ELN. Devant une résistance, le choix thérapeutique est parfois difficile. Une minorité de ces mécanismes de résistance peut être élucidée par l'interrogatoire du patient (défaut d'observance fréquent, interaction médicamenteuse), et les examens complémentaires dont le dosage de l'activité de l'OCT1, le dosage plasmatique de l'IM, le caryotype, la FISH (ACA, BCR-ABL), et la recherche de la mutation BCR-ABL par la méthode Sanger (Fig.27).

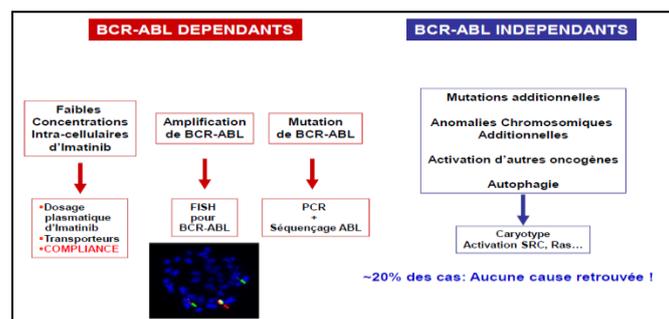


Figure 27: Diagramme de prise en charge de la résistance a l'IM [115]
Par ailleurs pour surmonter tous ces problèmes, plusieurs moyens sont déployés

- Augmentation de la dose de l'IM (600 -800 mg/jour) [115, 118,119, 120],
- Le switch vers un ITK2 (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) est impératif, en prenant en compte le profil mutationnel, la présence de Co morbidités et les interactions médicamenteuses ou alors le Ponatinib (en présence de la mutation T315I) [82] (Tab.XI)

Tableau XI: Les traitements les plus appropriés selon le statut mutationnel (ELN)

Mutation	Traitement
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib, Omacetaxine, allogreffe ou essai thérapeutique

- L'Omacetaxine et l'interféron restent en phase chronique des alternatives intéressantes.
- Entreprendre la recherche d'un donneur (typage HLA du patient et de sa fratrie) pour

une allogreffe de CSH en cas d'inefficacité des ITK et d'autres molécules, ou une évolution vers les phases accélérée ou blastique.

13.3.4.1.11 Intolérance à l'Imatinib

La tolérance au traitement est un enjeu d'importance comme pour toute maladie chronique. Elle conditionne l'observance et donc l'efficacité thérapeutique ainsi que la qualité de vie.

Les caractéristiques des événements indésirables (EI) peuvent être :

- Précoces et tardifs
- Hématologiques et extra-hématologiques
- Sévères de grade 3 et 4 (échelle NCI) et mineurs de grade 1 et 2 dont la persistance peut Toutefois être invalidante .
- Liés à un effet-classe commun à tous les ITK ou plus spécifique de telle ou telle molécule, souvent liés à un effet hors cible <off target>BCR-ABL.

L'évènement indésirable est un effet attendu ou inattendu en relation avec le médicament pris (ou en relation avec une interaction entre le nouveau médicament et un autre traitement en cours) et qui n'est pas en lien avec la maladie traitée ou l'effet thérapeutique recherché,

- Dépendant ou non de la dose du médicament
- Dépendant ou non de la durée du traitement

La fréquence des EI diminue avec le temps. La plupart d'entre eux régressent spontanément ou après ajustement thérapeutique sans nécessité d'interrompre le traitement. Les toxicités croisées entre IM et ITK2 sont rares à l'exception de l'hématotoxicité. La tolérance des ITK, peut être influencée par certaines Co morbidités et Co médicaments [133].

La gestion des EI est essentielle pour la sécurité du patient, l'observance et la qualité de vie [1] 2 étapes principales: documentation des EI, puis traitement de la toxicité. Les EI peuvent être détectés par l'anamnèse, un examen clinique et la pratique d'examens para cliniques (NFS, bilan biochimique, notamment la fonction hépatique, bilan rénal, bilan phosphocalcique...). Leur prise en charge va du soutien psychologique jusqu'au Switch thérapeutique vers un ITK2, en passant par les réductions de dose avec risque de perte de réponse. L'IM est très rarement responsable d'une toxicité sévère de grades 3 ou 4 justifiant l'arrêt du traitement et la prescription d'un ITK2. L'arrêt de l'IM a concerné 5% des patients (essai princeps IRIS). Les cytopénies sont transitoires, survenant au cours des premières semaines de traitement, quand la masse leucémique est importante [134]. Ces cytopénies peuvent justifier une interruption temporaire du traitement, qui sera repris à la même dose ou à une dose inférieure selon leur gravité. Des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être envisagés en parallèle [5]. La chronicité de certains EI de grade 1 ou 2 peut devenir invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement si les

traitements symptomatiques sont inefficaces et son remplacement par un ITK2 [135]. Les EI communs de l'IM par ordre de fréquence sont : neutropénie, thrombopénie, anémie, cytolysse hépatique, œdèmes et rétention hydrique, nausées, crampes musculaires, douleurs osseuses, rash, fatigue, diarrhées et céphalées [136].

13.3.4.1.12 Etudes cliniques

- **Essai de phase I** : réalisé en juin 1998, mené chez des patients atteints de LMC en échec de l'IFN- α et de LAL Ph1, pour déterminer la dose maximale tolérée [137]. L'IM fut testé à dose croissante (de 25 à 1000 mg/j). Des réponses furent observées chez les patients ayant reçu une dose d'IM d'au moins 300 mg/j, sans dose limitante toxique [138].

- L'efficacité de cette molécule utilisée comme agent unique pour tous les stades de la LMC fut ensuite confirmée par **trois essais de phase II** (fin 1999) [139].

- Les résultats spectaculaires de ces 2 études ont conduit à l'approbation en 2001, par l'US FDA (Food and Drug Administration), et l'enregistrement de l'IM pour le traitement de la LMC en phase chronique (LMC PC) après échec ou intolérance à l'IFN.

- **L'essai IRIS** (débuté en 2000 et publié en 2003) est une étude de **phase III** [140,136], multicentrique, ouverte ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'IM à l'association INF α /Cytarabine (Ara-C), chez 1106 patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement randomisés en deux bras de traitement : d'une part, une association de cytarabine et d'interféron α et, d'autre part, une dose quotidienne de 400 mg d'IM. Malgré le cross-over rendant les comparaisons des deux bras formellement difficiles, on observe, après un suivi médian de 19 mois, une réponse hématologique complète (CHR) chez 96 % des patients du bras IM et une CCyR chez 76 % avec une survie sans progression (PFS) vers les phases avancées de la maladie 97% [140,136]. Le suivi à 8 ans, confirme toujours la supériorité de l'IM et la durabilité des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire avec 83 % de PFS et 85 % de survie globale (93% si cause de décès reliée à la LMC) [141,121]. Les réponses à l'IM sont aussi durables dans le temps, puisqu'à 10 ans de suivi de l'essai IRIS, l'EFS est de 79,6% avec une SG de 83,3% [133]. L'IM est ainsi devenu le traitement de référence de la LMC et le modèle d'une thérapie ciblée dans le domaine des affections malignes.

Après la preuve de leur efficacité en cas de résistance ou intolérance à l'IM, les ITK de seconde génération (ITK2), ont fait l'objet d'études randomisées et soutenues par les laboratoires, en première ligne. D'abord le Nilotinib (ENEST-nd) [142], le Dasatinib (DASISION) [143,144], puis le Bosutinib (BELA) [145, 146, 36,37], ont montré une supériorité sur l'IM et une durabilité

de la réponse sans impact sur la survie globale. Récemment, le Ponatinib, ITK de 3^{ème} génération [147,148] (essai EPIC) a été arrêté en raison des complications vasculaires

13.3.4.2 Inhibiteur de Tyrosine Kinase de 2^{ème} génération

13.3.4.2.1 Dasatinib (Sprycel ®)

Le dasatinib est indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieure y compris l'imatinib.

13.3.4.2.1.1 Structure chimique

Dérivé pyrimidinique, thiazolcarboxamide, de formule chimique, complètement différente de celle de l'IM. Outre ses propriétés inhibitrices d'abl, Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR, qu'il partage avec l'IM et le Nilotinib, il est également un inhibiteur puissant des kinases de la famille Src qui sont activées lors de la transformation lymphoblastiques de la LMC ainsi qu'au cours des LAL Ph positif. Sa formule chimique est C₂₂H₂₆ClN₇O₂S (Fig. 28).

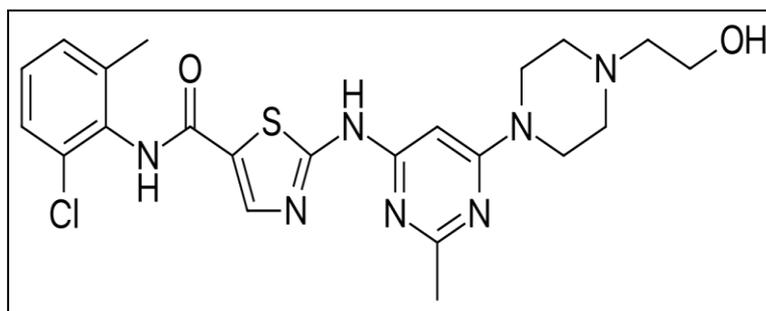


Figure 28 : Structure chimique du Dasatinib

13.3.4.2.1.2 Mécanisme d'action

C'est un inhibiteur oral de tyrosine kinase multi cible [149]. Outre ses propriétés inhibitrices d'abl, Bcr –Abl, c-KIT, PDGFR, qu'il partage avec l'imatinib et le Nilotinib, il est également un inhibiteur puissant des kinases de la famille Src qui sont activées lors des transformations lymphoblastiques de la LMC ainsi qu'au cours des LAL Ph+ [150].

Il bloque l'autophosphorylation de BCR-ABL par inhibition compétitive de la fixation de l'ATP sur la protéine en conformation active et inactive. Le Dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL (300 fois plus actif que l'imatinib) [151]. Il contribue de ce fait à stopper la prolifération des cellules leucémiques résistantes ou non à l'IM à l'exception de la forme BCR-ABL T315I [152]. Il a montré son efficacité in vitro et in vivo chez les souris sensibles ou résistantes à l'IM.

13.3.4.2.1.3 Pharmacocinétique

Il est actif par voie orale et atteint sa concentration plasmatique maximale en une demi-heure à 3 h [112]. Les effets de la prise alimentaire ne sont pas cliniquement significatifs, donc le patient peut le prendre indifféremment pendant ou en dehors des repas. Le Dasatinib est fortement lié à l'albumine et son volume de distribution est très important, ce qui indique une distribution extravasculaire élevée [153]. Il est fortement métabolisé au niveau hépatique [154]. L'élimination se fait presque exclusivement par voie biliaire et dans les fèces sous forme de métabolites.

Présentation

Le Dasatinib existe en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg et 100 mg.

13.3.4.2.1.4 Posologie

.Phase chronique : la posologie recommandée est de 100 mg une fois / jour.

-Phases accélérée ou blastique elle est de 140 mg une fois / jour [155]. Une augmentation ou une réduction de dose est recommandée en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement.

13.3.4.2.1.5 Contre-indication

La seule contre indication absolue est l'hypersensibilité au Dasatinib ou à l'un des excipients.

13.3.4.2.1.6 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées [135] ou une rétention hydrique d'intensité sévère chez 7% des patients, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques sévères, des ascites et œdèmes pulmonaires ou généralisés. L'épanchement pleural [156] peut se manifester par une dyspnée ou une toux et nécessite des ponctions évacuatrices ou la mise sous oxygène. Les rétentions hydriques sont prises en charge par des traitements symptomatiques dont les diurétiques et des cures courtes de stéroïdes.

La réactivation de l'hépatite B a été également rapportée dont certains cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aigüe ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale [155].

L'anémie, la neutropénie et la thrombopénie font également partie des EI fréquents [157]. La myélosuppression est réversible et cède à l'arrêt du Dasatinib ou à une diminution de posologie.

13.3.4.2.1.7 Interactions médicamenteuses

Le Dasatinib est substrat et inhibiteur du cytochrome P450(CYP) 3A4. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments Co-administrés, qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 ou qui modulent son activité comme:

-L'utilisation concomitante du Dasatinib et des médicaments inhibiteurs du CYP3A4

(exemple : kétoconazol, itraconazol, érythromycine, clarithromycine, ritonavir, elithromycine) peut augmenter l'exposition au Dasatinib. Par conséquent, chez les patients traités par Dasatinib, l'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.

-L'utilisation concomitante du Dasatinib et des médicaments inducteurs du CYP3A4 (exemple : dexaméthasone, phénitoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant de l'hypericumperforatum connu sous le nom de millepertuis) peut réduire de manière substantielle l'exposition du Dasatinib et ainsi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique [151]. Par conséquent, chez les patients recevant Dasatinib, les médicaments administrés de manière concomitante devront être choisis pour avoir un faible potentiel d'induction du CYP3A4.

-L'utilisation concomitante du Dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 pourrait augmenter l'exposition à ce dernier. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la co-administration de Dasatinib et d'un substrat du CYP3A4 à faible index thérapeutique, comme notamment, astémizol, bépridil, ou alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine).

- l'utilisation concomitante du Dasatinib et d'un antihistaminique H2 (exemple: famotidine), d'un inhibiteur de pompe à proton (IPP) (exemple : oméprazol) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peu réduire l'exposition au Dasatinib.

Les antihistaminiques H2 et les IPP ne sont pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium devraient être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise du Dasatinib.

13.3.4.2.1.2 Études cliniques

Vers la fin de l'année 2003, le Dasatinib a été introduit dans des essais cliniques et il a été évalué dans une étude de recherche de dose et dans cinq études ultérieures portant sur plus de 2000 patients résistants et/ou intolérants à l'IM à différents stades de la maladie, étudiant les effets du Dasatinib (programme START : SRC/ABL Tyrosine Kinase Inhibition Activity Research Trials of Dasatinib).

- Dans l'essai clinique de **phase I (CA-180-002)**: l'augmentation de dose a montré une efficacité et une durabilité de la réponse chez les 84 patients traités et suivis jusqu'à 27 mois [158]. La dose était comprise entre 15 et 240 mg/j.

- Pour les études de **phase II**, le Dasatinib est testé à la dose de 70 mg deux fois par jour chez des patients résistants ou intolérants à l'IM et le médicament obtient l'AMM en 2006.

- Dans l'essai **START-C (CA-180-013)**, réalisé chez 387 patients atteints de LMC en phase chronique, un taux de 59% de réponse cytogénétique majeure (RCyM) a été obtenu avec un suivi médian de 15,2 mois [159].

- L'essai **START-A (CA-180-005)** mené chez 174 patients atteints de LMC en phase accélérée, un taux de RCyM de 32% dont 25% de RCC, a été obtenu avec un suivi médian de 14 mois [60].

- L'étude **START-B (CA-180-006)** faite chez les patients en phase blastique myéloïde de LMC, a montré une RCyM de 33% dont 26% de RCC [198]).

- « **START-L (CA-180-015)** a inclu 2 groupes de patients atteints de LMC en Phase blastique lymphoïde et des patients présentant une LAL Ph+, tous résistants ou intolérants à l'IM ; les résultats étaient comme suit : 46% et 54% de RCC respectivement avec un suivi médian de 5.3 à 11.8 mois [161].

- Ces quatre études de phase II non comparatives ont donc montré que le Dasatinib possède une activité sur toutes les phases de leucémies myéloïdes chroniques.

- **START-R (CA-180-017)** est un essai randomisé international en ouvert ayant montré une supériorité du Dasatinib sur l'augmentation de l'IM avec 53% de RCyM dans le bras Dasatinib (70 mg x 2/j) contre 33% dans le bras IM haute dose, le suivi médian était de 26 mois [162].

- Les résultats de 2 études randomisées, ouvertes, de **phase III d'optimisation de dose** ont démontré, comme optimale, une dose de 100mg par jour dans les LMC phase chronique contre 70mg deux fois par jour dans les LMC accélérées ou accutisées et dans les LAL Ph+.

- **L'étude CA-180-034** a permis de démontrer l'intérêt de son utilisation en seconde ligne. Elle a inclu 670 patients atteints de LMC PC [163], stratifiés en fonction de leur résistance ou intolérance et randomisés en 4 groupes de traitement par Dasatinib (100 mg 1 fois/jour, 50 mg 2 fois/jour, 140 mg 1 fois/jour, ou 70 mg 2 fois/jour ; les résultats étaient en faveur de la posologie de 100 mg en une prise par jour avec une meilleure tolérance sans incidence significative sur l'efficacité [164]. Les taux de RCH et de RCyM étaient satisfaisants et durables respectivement 92 et 63%, dont 50% de réponses complètes, 89% d'entre elles maintenues a deux ans, la RMM était a 37%. La survie sans progression (PFS) et la survie globale [124] à 24 mois étaient comparables entre l'administration du Dasatinib une fois par jour et celle deux fois par jour: 80 % et 91% respectivement [165]. Le suivi à 7 ans de l'étude 034 (la plus longue période de suivi pour un ITK2 en 2eme ligne) confirme les résultats d'efficacité et de tolérance du Dasatinib [166].

- **L'essai CA-180-035**, étude multicentrique mondiale randomisée, ouverte évaluant le Dasatinib a 140 mg une fois par jour contre 70 mg deux fois par jour, à été conduit chez des patients atteints de LMC en phase accélérée ou blastique ou de LAL Ph+ et qui étaient résistants

et/ou intolérants à l'IM. Le taux de RHM était de 35% dont 21% RHC avec une RCM de 33% dont 23% RCC [167].

- L'étude DASISION (Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML

Patients) : essai de phase III, multicentrique ouvert randomisé en 2 bras, évaluant l'efficacité de Dasatinib 100 mg une fois par jour en comparaison à l'IM400 mg une fois par jour chez 519 patients atteints de LMC PC nouvellement diagnostiqués [143]. Le critère principal de jugement était la RCC, confirmée à 12 mois avec une incidence plus élevée en faveur du Dasatinib (77% versus 66 % ; $p = 0,007$). Le taux de RMM à un an est de 46 % dans le bras Dasatinib contre 28 % dans le bras IM [168]. Le temps médian pour l'obtention de la RMM était plus rapide avec le Dasatinib versus l'IM (9,2 vs 15 mois). Le taux de progression vers les phases avancées est moindre bien que non significatif. Le suivi de cette étude à 5 ans, montre la supériorité du Dasatinib sur l'IM en termes d'incidence cumulée et de profondeur de la RM. Cet avantage se traduit par une diminution de la mortalité liée à la maladie, mais sans amélioration de la survie globale ni de la PFS, respectivement 91% pour DASA vs 90% pour IM; et 85% [DASA] vs 86% [IM] [144]. De même la progression vers les phases avancées est très faible en faveur du Dasatinib 4,6% vs 7,3% pour IM.

-OPTIM-DASA (Optimized Tyrosine Kinase Inhibitors Monotherapy):

Étude de phase II prospective randomisée du groupe français FI-LMC, évaluant l'optimisation du niveau plasmatique résiduel de Dasatinib (SprycelR) chez des patients nouvellement diagnostiqués pour LMC en PC. Le noyau du protocole est d'explorer l'efficacité et la sécurité d'une stratégie d'optimisation consistant à moduler la dose quotidienne de Dasatinib en fonction des résultats des taux plasmatiques répétés (définis par une $C_{min} \geq 3$ nM). L'objectif de cette stratégie est d'améliorer les résultats globaux du traitement de la LMC-PC précoce afin d'éviter le développement de résistances et de mutations de la tyrosine kinase BCR-ABL. L'incidence cumulée des épanchements pleuraux tous grades à 36 mois était de 11% pour les patients avec dose adaptée versus 45% chez ceux sans adaptation de dose. La proportion de patients éligibles pour l'optimisation de dose augmente avec l'âge (jusqu'à 43% au-delà de 60 ans).

13.3.4.2.2 Nilotinib (Tasigna ®)

Indiqué chez l'adulte seulement, dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique ou accélérée, après résistance ou intolérance à un traitement antérieur compris l'imatinib.

13.3.4.2.2.1 Structure chimique

Dérivé structural de l'IM [63], issu du noyau 2-phényl -amino-pyrimidine (Fig 29). Sa formule chimique est $C_{28}H_{22}F_3N_7O$, son poids moléculaire est de 565,98. Compétiteur de l'ATP, il se

fixe sur la forme inactive de BCR-ABL pour inhiber la prolifération dans cellules leucémiques primaires Philadelphie positive entraînant leur apoptose.

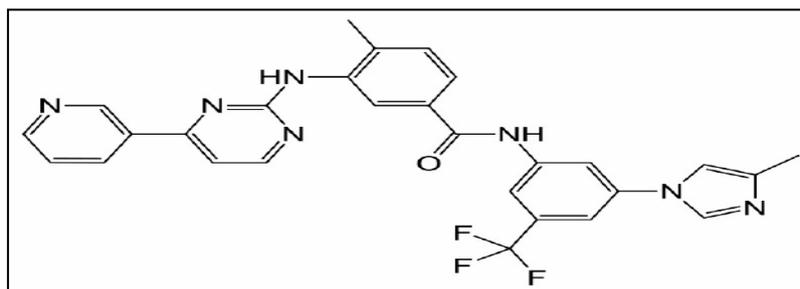


Figure 29 : Structure chimique du Nilotinib

13.3.4.2.2 Mécanisme d'action

Le Nilotinib est un inhibiteur puissant de la protéine TK de fusion BCR-ABL, ayant une forte affinité pour le site ATP de la kinase. Il est 30 fois plus puissantes in vitro que l'imatinib [169]. Il se fixe uniquement sur la forme active de BCR-ABL et comme la Dasatinib, il est actif sur toutes les mutations du site ABL –kinase à l'exception de la mutation T351I. Il inhibe également la PDGF-R et la kinase c-kit.

13.3.4.2.3 Pharmacocinétique

L'absorption est fortement influencée par une prise concomitante de nourriture. La demi-vie est de 17heures. Les concentrations maximales sont atteintes en 3h. L'absorption du Nilotinib pourrait être réduite respectivement d'environ 48 et 22% chez les patients ayant subi une gastrectomie [73]. Il est essentiellement éliminé par les selles .Les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique.

Présentation

Il se présente sous forme de gélules dosées à a 150 et200 mg.

13.3.4.2.4 Posologie

Elle est de 400 mg deux fois / jour à 12h d'intervalle. Le patient ne doit rien manger pendant les deux heures précédant la prise et pendant au moins 1h après celle-ci.

13.3.4.2.3 .5 Contre indication

La seule contre indication absolue est l'hypersensibilité à l'un des excipients.

13.3.4.2.6 Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents [135] sont des céphalées, nausées, vomissements diarrhée, éruption cutanées, prurit, fatigue, hypophosphatémie et une cytolysé hépatique parfois de grade 3-4. Une hyper bilirubinémie libre peut se rencontrer ainsi qu'une hyper lipasémie, cependant

elle est rarement associée à une pancréatite. Des hyperglycémies et des hypercholestérolémie sont possibles.

Du point de vue hématologique, des neutropénies et des thrombopénies peuvent survenir. Une réduction de dose ou interruption du Nilotinib jusqu'à résolution, est recommandée en cas de cytopénies sévère.

13.3.4.2.2.3.7 Interaction médicamenteuse

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 provoquent les mêmes interactions que pour le Dasatinib et donc les mêmes précautions d'emploi.

Les concentrations plasmatiques de certaines substances sont susceptibles d'être modifiées par le Nilotinib du fait de son action inhibitrice sur certains cytochromes: le CYP3A4, le CYP2C9, ce qui amène à substituer la warfarine par d'autres traitements anticoagulants, le CYP2C8, Le CYP2D6. Il faut donc utiliser avec prudence les substrats de ces enzymes ayant des marges thérapeutiques étroites. Le Nilotinib à également pour effet d'augmenter la concentration sanguine de midazolam dont l'utilisation n'est donc pas recommandée.

Les médicaments anti-arythmiques tel que l'amiodarone, entraînant des torsades de pointe doivent être évités (voir annexe).

13.3.4.2.2.8 Terrains particuliers

Grossesse et allaitement: le Nilotinib ne doit pas être utilisé, sauf en cas de nécessité absolue.

Chez les femmes en âge de procréer, une contraception doit être proposée.

Patients âgés : aucune recommandation particulière sur la posologie n'est nécessaire.

Insuffisance rénale : le Nilotinib n'est pas excrété par le rein, donc l'insuffisance rénale n'a pas d'incidence sur l'exposition à ce dernier.

Insuffisance hépatique : elle peut avoir une action sur la concentration plasmatique et doit donc être prise en compte.

Insuffisance cardiaque : son utilisation nécessite la prudence.

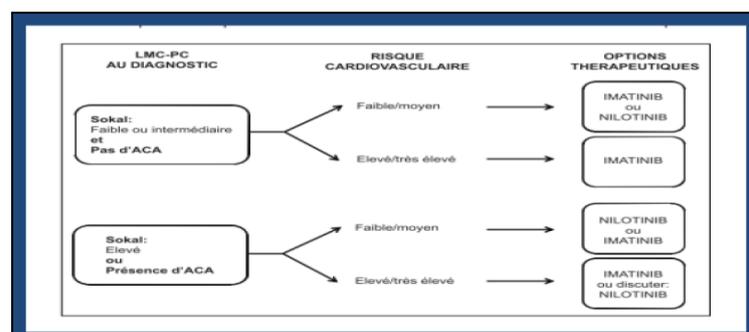


Figure 30: Représentation des options thérapeutiques selon les caractéristiques de la LMC-PC et le risque cardiovasculaire [135]

13.3.4.2.2.9 Études cliniques

- Dans une étude de **phase I**, les résultats initiaux ont permis de déterminer la posologie optimale de 400 mg deux fois par jour, ainsi le Nilotinib a montré son efficacité chez les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ résistants à l'IM [171]. Les taux de RHC/RCC étaient respectivement comme suit 92%/35% pour la PC, 46%/14% PA, et 6%/6% en PB.

- Dans **trois études de phase II non comparatives**, le Nilotinib s'est révélé actif dans les trois phases de la LMC tant au plan hématologique que cytogénétique. Cette efficacité a été confirmée par l'étude ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials).

Au total **321** patients en **phase chronique** résistants ou intolérants à l'IM [**étude 2101**], étaient suivis pendant au-moins 24 mois, 59% des patients étaient en RCyM (dont 44% de RCyC). Cette réponse était maintenue à la fin du suivi dans 78% des cas (83% en cas de réponse complète). 82 patients ont eu la RMM (soit 28%). La SG et la SSP à 24 mois étaient respectivement de 87% et 64% [172].

- Pour les patients en phase accélérée (N=119) [173]: 26% de RHC, 29% de RCM (dont 16% de RCyC). La SG était de 79%.

- Le Nilotinib a été également testé chez **136** patients en **phase blastique** de LMC, résistants ou intolérants à l'IM. 105 patients étaient en crise blastique myéloïde, 31 en crise blastique lymphoïde [174]. 53% des patients avaient des ACA au départ. La durée moyenne de traitement a été de 84 jours, avec une posologie moyenne de 800 g/j. Une réponse hématologique a été observée chez 60% des patients, dont une RHC chez 31% des patients. Une RCyC a été atteinte dans 21% des cas. La SG à 24 mois était de 67%. Un abandon important (54%) a été observé en raison de la progression de la maladie et de la toxicité du traitement.

- **LASOR Study** : étude de phase III, randomisée multicentrique, qui compare les effets d'une escalade d'IM vs le Switch au Nilotinib en réponse suboptimale par IM [175].

- **ENEST-nd** [176]: étude de phase III multicentrique (846 patients) randomisée, a comparé le Nilotinib avec 2 doses 300 mg x2 ou 400 mg x 2/jour versus IM 400 mg/jour chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Le taux de réponses moléculaires majeures à 12 mois s'est révélé le double dans les 2 bras du Nilotinib en comparaison à l'IM (44% vs 42% vs 22% avec un $P < 0,001$). Ainsi le taux de RCyC à 12 mois était supérieur en faveur du Nilotinib (80% et 78% vs 65% respectivement ; $P < ,001$). Le temps médian pour obtenir une RMM était aussi plus rapide (8,3 vs 11,1 mois). Le suivi de cette étude à 5 ans montre la supériorité du Nilotinib sur l'IM en termes d'incidence cumulée ($p < 0,0001$) et de profondeur de réponse moléculaire [177]. Le risque de progression vers une phase accélérée ou blastique était significativement diminué en faveur du Nilotinib [176].

- **ENEST-xtnd** (Evaluating Nilotinib and Safety in Clinical Trials-Extending Molecular Responses) [178]: étude d'extension, ouverte, prospective, multicentrique de phase 3b Qui a pour objectif d'évaluer la cinétique de la réponse moléculaire au Nilotinib chez les patients atteints de LMC-PC, nouvellement diagnostiqués et l'impact de nouvelles stratégies d'optimisation de dose sur les résultats thérapeutiques.
- Parmi les 421 patients inclus, 70,8% ont achevé une RMM (BCR-ABL1 \leq 0,1% sur l'échelle internationale) à 12 mois (objectif principal) et 81% à 24 mois dont 63,6% ayant nécessité une escalade de dose (Nilo 300 à 400 mg x 2/j) pour inefficacité et 74,3% avec réduction de dose pour toxicité. Le profil de tolérance était conforme aux études antérieures.
- **ENACT** (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) : 1422 patients ont été inclus dans cet essai, dont le but était d'établir un profil de tolérance du Nilotinib 400 mg x 2 /jour chez les patients LMC-PC lourdement prétraités. Le Nilotinib a démontré une efficacité significative avec une RHC et RCyC chez respectivement 43% et 34% des patients. Les effets indésirables étaient minimes à modérés nécessitant soit une réduction de dose soit une interruption thérapeutique courte [170].

13.3.4.2.3 Bosutinib Bosulif®

ITK 2, inhibiteur oral, il appartient à la classe des inhibiteurs de 4-anilino-3-quinoline carbonitrile [145] (Fig. 31).

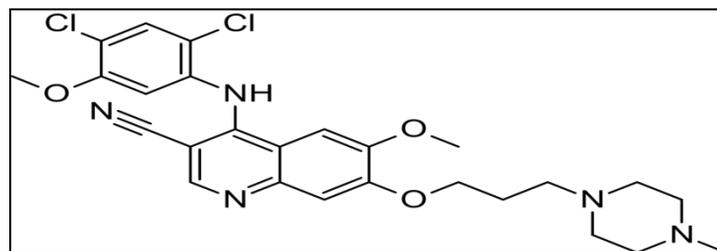


Figure 31: Structure chimique du Bosutinib

Le Bosutinib a montré une capacité de bloquer l'action des kinases de la famille SRC et l'oncoprotéine Bcr-Abl. Il est indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée et blastique, lorsque l'imatinib et les autres inhibiteurs de la TK de deuxième génération ne sont pas considérés comme un traitement appropriés.

La dose recommandée est de 500mg une fois/ jour, elle peut être augmentée jusqu'à 600 mg / jour, diminuée ou interrompue, en fonction de la réponse du patient au traitement et de ses effets indésirables [178].

- Les études de **phase III (BELA)** en deuxième ligne de traitement chez des patients résistants ou intolérants à l'IM à la dose de 500 mg/j ont montré un taux de RCC de 41 % à 2 ans avec une survie sans événements de 79 % [145]. Les résultats très récemment publiés d'une étude contrôlée versus IM en première ligne de traitement montrent un taux de RCC comparable à 2 ans et une RMM supérieure dans le groupe Bosutinib. Un délai d'obtention de réponse plus rapide a été observé dans le bras Bosutinib [146]. Le taux de progression vers les phases avancées pendant la première année de traitement est plus moindre que sous IM (2% versus 4%). En fait, une proportion substantielle de patients a dû arrêter le Bosutinib avant le troisième mois du fait d'effets indésirables, en particuliers la diarrhée, les nausées, les vomissements et la cytolysé hépatique.

- L'essai **BFORE** [179] mené chez des patients nouvellement diagnostiqués pour une LMC-PC, randomisés en 2 bras : Bosutinib 400 mg/j et IM, a confirmé les résultats sus cités (les taux de RCC et RMM sont plus élevés en faveur du Bosutinib et la réponse est plus rapide) ; suggérant de ce fait que le Bosutinib pourrait être un traitement efficace de 1^{ère} ligne dans la LMC-PC et a été approuvé en Décembre 2017.

13.3.4.3 Inhibiteur de Tyrosine Kinase de troisième Génération

13.3.4.3.1 Ponatinib : ICLUSIG®

Il est indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée et blastique qui présentent une résistance, ou une intolérance aux ITK de première et de deuxième génération ou qui expriment la mutation T315I. La posologie recommandée est de 45 mg une fois / jour [180].

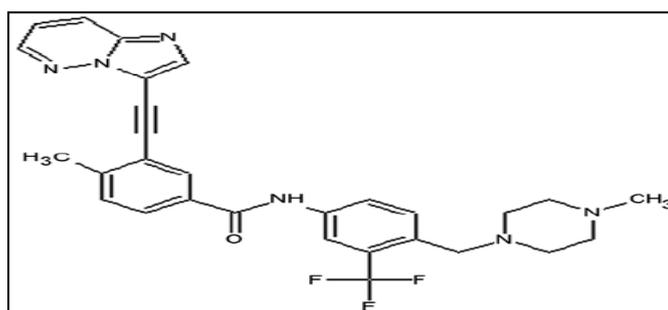


Figure 32: Structure chimique du Ponatinib

- L'étude pivot de phase II, **PACE** (Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation) [147] concernait des patients atteints de LMC et LAL Ph + résistants ou intolérants au Dasatinib et au Nilotinib ou tout patient avec une mutation T315I. En phase chronique, le Ponatinib a permis d'atteindre une

RCyM, RCyC, RMM chez 56 %, 46 %, et 34 % des patients respectivement avec des taux un peu plus élevés spécifiquement dans le groupe T315I, la SG est de 86% a 2 ans.

- L'essai de phase III, **EPIC** (Evaluation of Ponatinib vs IM in CML) randomise en 1ere ligne Ponatinib versus IM dans la LMC à été arrêté du fait d'EI sévères [148].

13.3.4.4 Les nouvelles molécules en essai

13.3.4.4.1 Les inhibiteurs mixtes Src/Abl

Bafetinib (INNO-406, NS-187) : 25 à 55 fois plus actif que l'IM in vitro, il inhibe la prolifération de la plupart des mutants résistants de BCR-ABL à l'IM, mais aussi, au Dasatinib (T315A, F317L/V) [181].

13.3.4.4.2 Les inhibiteurs de la kinase T315I

Aurora Kinases : sont surexprimées dans de nombreux cancers et sont essentielles à la régulation des processus mitotiques au cours de la division cellulaire. Les protéines kinases Aurora A, B et C sont activées par phosphorylation. Ce sont des antagonistes compétitifs de l'ATP : Danusertib (PHA-739358), AT9283, VX-680 [188].

ONO12380 : inhibe la prolifération et provoque l'apoptose de BCR-AB en synergie avec IM (site de liaison différent) contre les mutants résistants [182].

XL228 : ce médicament par voie intraveineuse cible plusieurs kinases ; il possède une activité sur la mutation T315I.

SGX-393 : inhibiteur de la kinase BCR- ABL, bloque la croissance des cellules tumorales, il peut être combiné avec Nilotinib ou Dasatinib. Son efficacité a été montrée in vivo chez les souris avec la mutation T315I.

13.3.4.3.3 Les Inhibiteurs de proteasome (Bortezomib)

Ils inhibent la dégradation des protéines de régulation du cycle cellulaire dont la cible est le Proteasome [59]: survient une signalisation, une apoptose et une diminution du cycle cellulaire tumoral des cellules sensibles et résistantes à l'IM. L'inhibition de l'activité de NF-κB pourrait être impliquée dans l'effet anti tumoral de ces inhibiteurs.

13.3.4.3.4 Les inhibiteurs allostériques :

Ils ne se fixent pas au niveau de la poche ATP mais peuvent rendre la kinase inactive en modifiant sa conformation. Ils peuvent, comme **GNF2** et **ABL001 [ASCIMINIBR]**

(ITK de 4eme Génération), se fixer sur le site d'insertion du myristate et ainsi mimer l'auto inhibition existante dans la protéine ABL non réarrangée [183]. Ils pourraient être utilisés en combinaison avec un ITK afin de réduire le risque de résistance. L'association ABL001- Nilotinib est en cours d'essai de phase I chez des patients atteints de LMC ou de LAL Ph+.

13.3.4.4.5 Inhibiteur de la protéine de choc thermique (HSP90)

HSP90 (HeatShock Protein 90) : molécule «chaperon » qui interagit avec des protéines telles que BCR-ABL, Raf, Akt et FLT-3. La geldanamycine et son dérivé le 17-AAG inhibent la croissance de lignées cellulaires contenant les mutants E255K et T315I [184].

13.3.4.4.6 Inhibiteurs de Farnesyl Transferase

Empêchent la farnesylation indispensable au fonctionnement des protéines Ras, intervenant dans la leucemogénèse. Ils bloquent le cycle cellulaire, et induisent l'apoptose Actifs sur les mutants résistants à l'IM, ils ont un intérêt en association avec IM [181], ce sont :

- Tipifarnib, ZARNESTRAR (R-115777)
- Lonafarnib SERASARR (SCH-66336)
- BMS-214662

13.3.4.4.7 L'Arsenic Trioxyde (As₂O₃)

Il induit l'apoptose dans les lignées cellulaires BCR-ABL et réduit la prolifération des blastes de la LMC, mais pas celle des progeniteurs CD34+. Son association avec l'IM induit une inhibition synergique de la croissance des lignées cellulaires exprimant BCR-ABL, et induit la mort des lignées cellulaires résistantes à l'IM avec les mutations M351T ou Y253F, mais pas la T315I [181].

13.3.4.4.8 Inhibiteurs de l'histone deacetylase (HDAC) : SAHA, LBH-589

Ils agissent par acétylation des histones, entraînent différenciation cellulaire, arrêt du cycle cellulaire et apoptose des cellules tumorales. Effet synergique de l'IM avec SAHA et du Nilotinib avec LBH-589 sur les mutants résistants. Récemment, le Valproate a restauré la sensibilité à l'IM dans des lignes de LMC résistantes [184].

13.3.4.4.9 Inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase (DNMTs) : Décitabine (DACOGENR)

La méthylation d'ADN contribue au développement de la LMC et de la résistance à l'IM en réprimant les gènes qui sont essentiels pour la différenciation et l'apoptose. Ces inhibiteurs (Decitabine, DacogenR) donnent un meilleur contrôle de la réparation d'ADN et de la

suppression des tumeurs par réactivation de gènes en répression. Il agit sur les mutants résistants mais myelosuppression sévère [184].

13.3.4.4.10 Inhibiteurs Cyclin-Dependent Kinase (CDK)

Des kinases multiples dépendantes des cyclines sont ciblées par la flavone semi-synthétique (Flavopiridol). Le traitement par IM et Flavopiridol a entraîné une augmentation des dommages mitochondriaux, ainsi que l'activation des capases et de l'apoptose dans la LMC.

13.3.4.4.11 Homoharringtonine (HHT)

L'HHT (et son dérivé semi-synthétique: Omacetaxinemepesuccinate) est une plante alcaloïde du genre Cephalotaxus. Elle inhibe la synthèse des protéines BCR-ABL, induit la différenciation et l'apoptose cellulaire. L'association à l'IM semble intéressante. Des réponses cliniques ont été observées avec l'Omacetaxine chez les patients résistants. Des études récentes ont démontré que l'HHT induisait une réduction ou une disparition de mutant T315I [123].

13.3.4.4.12 Les inhibiteurs de MEK1/2

Ils ont un effet apoptotique synergique sur les cellules de LMC en association à l'IM [181].

13.3.4.4.13 Autres voies

Les inhibiteurs de la voie PI3K/Akt/mTOR (voie impliquée dans le rôle transformant de la Protéine BCR-ABL en régulant la croissance, la prolifération, l'adhésion et la survie cellulaire) 2 molécules ont été testées : Everolimus (AfinitorR) et Temsirolimus (ToriselR).

Les inhibiteurs de VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor) : ces protéines sont des facteurs de néo vascularisation tumorale, s'exprimant dans la LMC. Parmi les inhibiteurs : Bevacizumab, Sorafenib....

13.3.4.4.14 Vaccin : La vaccination provoque une réaction immunitaire anti-tumorale, en stimulant les lymphocytes T, à l'aide d'injections de protéines spécifiques des cellules malignes utilisées comme antigènes dont la protéine BCR-ABL [185].

14. CONDUITE PRATIQUE DE LA LMC

14.1 Traitement symptomatique

On peut avoir recours à un traitement adjuvant, pour traiter ou prévenir les complications : une crise de goutte, une lithiase urique, ou un syndrome de lyse tumoral.

- Les boissons abondantes (2.5 à 3 L) et un traitement hypo-uricémiant (allopurinol) doivent être associés tant que la leucocytose est élevée.
- Les antalgiques et les anti- inflammatoires peuvent être utilisés en cas de douleurs osseuses
- Les antibiotiques peuvent être prescrits en cas d'infection [186].

14.2 Traitement spécifique

Le choix thérapeutique pour traiter une LMC a considérablement évolué dans le temps, grâce à l'apparition de nouvelles techniques de prise en charge et la découverte de plusieurs générations de thérapie ciblées. Ainsi l'arsenal thérapeutique comporte cinq ITK (IM, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib), l'interféron, l'allogreffe et les essais thérapeutiques [82] (voir annexe).

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 [187]. Pour les patients résistants aux inhibiteurs de la TK et ayant progressé vers une phase d'accélération ou une phase blastique, L'allogreffe médullaire constitue le seul traitement efficace [188]. Le recours à l'allogreffe médullaire est encore justifié par l'apparition de mutation T315I (20% de toutes les mutations) qui représente un problème important conduisant, pour l' instant, à une impasse thérapeutique [132,189]. Si l'allogreffe est impossible le patient peut être inclus dans une étude de phase II de nouvelles molécules actives contre la mutation T315I [190].

14.2 Suivi du traitement de la LMC

Le suivi régulier des patients atteints de la LMC est nécessaire et des analyses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires (Tableau XII, Fig 33) doivent être régulièrement effectués pour identifier ceux qui ne répondent pas au traitement, donc trois niveaux de contrôle de la maladie peuvent être définis dans la LMC [191] :

- Réponse hématologique qui repose sur les données de l'hémogramme et la taille de la rate.
- Réponse cytogénétique par l'analyse du caryotype médullaire, qui se base sur le pourcentage de cellules portant le chromosome Philadelphie.
- Réponse moléculaire qui s'appuie sur les résultats à l'examen moléculaire du ratio BCR/ABL [69]. (Tableau XIII).

La stratégie de suivi du traitement de la LMC a connu beaucoup d'évolutions depuis 2006 sous l'égide de l'ELN. **Le monitoring de la réponse est important** car :

- Le niveau de réponse est prédictif de l'évolution et déterminant dans la décision thérapeutique.
- L'observance du suivi biologique est corrélée au pronostic.
- Le suivi de la maladie repose classiquement sur la NFS, le caryotype médullaire et la RT-PCR

quantitative ou RQ-PCR (Fig. 33).

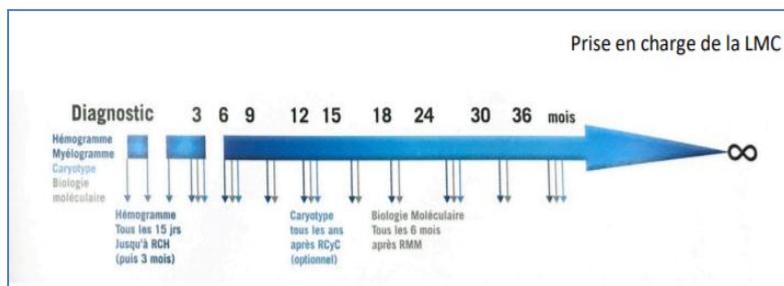


Figure 33: Fréquence des examens biologiques pour évaluer la réponse au traitement [69]

Les recommandations ELN 2013 privilégient la réponse moléculaire sans exclure la réponse Cytogénétique [192] (Tableau XII), soit en première ligne (Tableau XIII) ou en deuxième ligne (Tableau XV)

Tableau XII : Recommandations de suivi cytogénétique et moléculaire

Diagnostic	Analyse chromosomique de métaphases de cellules médullaires FISH si Ph- pour identification des translocations cryptiques PCR qualitative : identification du type de transcrit
Pendant le traitement	RQ-PCR : taux du transcrit BCR-ABL selon l'IS, a effectuer tous les 3 mois jusqu'a RMM, tous les 3 à 6 mois et/ou caryotype médullaire (au moins 20 métaphases) a faire 3, 6 et 12 mois jusqu'à obtention de la RCyC, puis tous les 12 mois (FISH sur sang) Si surveillance moléculaire adéquate, pas d'évaluation cytogénétique
Echec, progression	RQ-PCR, analyse mutationnelle et caryotype médullaire, CMF si PB
Alerte (warning)	Suivi cytogénétique et moléculaire : tests a exécuter plus fréquemment. Caryotype médullaire recommande dans le cas de myelodysplasie ou ACA/Ph- avec implication du chromosome 7

Le suivi moléculaire se fait à plusieurs niveaux (Tableau XIII)

Monitoring initial (24 premiers mois)

- Définir la qualité de la réponse de chaque patient au traitement de 1^{ère} ligne pour évaluer le risque de progression AP/BC.

Monitoring à long terme

- Identifier les patients en perte de réponse

- Rapide : crise blastique ou arrêt du traitement
 - Intermédiaire : mauvaise observance
 - Lente : mutation avec persistance de la phase chronique
- Définir la qualité de la réponse au traitement au-delà de la 1^{ère} ligne
- Identifier les patients éligibles pour un arrêt de traitement

La RM, est établie à partir de la quantification des transcrits BCR-ABL par RQ-PCR, dont Les résultats sont exprimés en nombre de copies rapportées à 100 copies de transcrits du gène contrôle (ABL++, BCR ou GUSB), exprimés en % de BCR-ABL sur l'IS, grâce à des facteurs de conversion (FC) propres à chaque laboratoire [193].

Tableau XIII: Définition de la réponse aux ITK selon ELN, ESMO et NCCN

Month	Optimal response	Warning	Failure
3 mo ELN NCCN ESMO	BCR-ABL1 ≤ 10% ± Ph+ ≤ 35% BCR-ABL1 ≤ 10% BCR-ABL1 < 10% ± Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10% ± Ph+ 36%-95% BCR-ABL1 > 10% BCR-ABL1 > 10% ± Ph+ 36%-95%	No CHR or Ph+ > 95% NA No CHR or Ph+ > 95%
6 mo ELN NCCN ESMO	BCR-ABL1 < 1% ± Ph+ 0 BCR-ABL1 ≤ 10% BCR-ABL1 < 1% ± Ph+ 0%	BCR-ABL1 1%-10% ± Ph+ 1%-35% NA BCR-ABL1 1%-10% ± Ph+ 1%-35%	BCR-ABL1 > 10% ± Ph+ > 35% BCR-ABL1 > 10% BCR-ABL1 > 10% or Ph+ > 35%
12 mo ELN NCCN ESMO	BCR-ABL1 ≤ 0.1% BCR-ABL1 < 1% BCR-ABL1 < 0.1%	BCR-ABL1 > 0.1%-1% BCR-ABL1 1%-10% BCR-ABL1 0.1%-1%	BCR-ABL1 > 1% ± Ph+ > 0 BCR-ABL1 > 10% BCR-ABL1 > 1% ± Ph+ ≥ 1
18 mo ESMO	BCR-ABL1 < 0.01%	BCR-ABL1 0.1%-1%	NA
At any time >12 mo ELN NCCN	BCR-ABL1 ≤ 0.1% BCR-ABL1 < 0.1%	CCA/Ph- (-7 or 7q-) BCR-ABL1 0.1%-1%	Loss of CHR Loss of CCyR Confirmed loss of MMR* Mutations CCA/Ph+ BCR-ABL1 > 1%
Clinical considerations ^{9,10}	Monitor response and side effects No change to patient therapy	Evaluate for patient compliance and drug interactions Consider mutation analysis	Evaluate for patient compliance and drug interactions Consider mutation analysis Recommend TKI switch if no compliance issues or drug interactions identified

All BCR-ABL1 values are expressed using IS. CCA/Ph-, clonal chromosome abnormalities in Ph- cells; CCA/Ph+, clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells; CHR, complete hematological response; ELN, European LeukemiaNet; ESMO, European Society of Medical Oncology; NA, not applicable; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; Ph+, Philadelphia-positive cells.

Ainsi, plusieurs seuils de RM permettent de vérifier l'efficacité thérapeutique. Ces points sont définis comme une diminution de 3, 4, 4.5 ou 5 logarithmes décimaux par rapport à une ligne de base théorique au diagnostic (définie par BCR-ABL1/ABL1=100 %), (Fig. 34). Une RMM est définie par une diminution du taux de transcrits BCR-ABL d'au-moins 3 Log par

rapport à la ligne de base soit un ratio $\leq 0.1\%$ IS selon l'ELN 2013 (voir annexe) et la RCyC correspond à des valeurs de ratio $\leq 1\%$ [94].

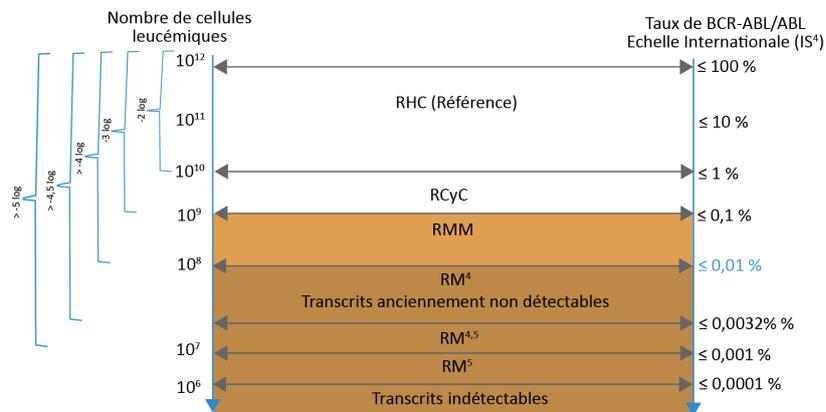


Figure 34: Définition de la réponse moléculaire

L'obtention d'une RM Majeure (RMM) est optimale pour la survie mais une réponse plus profonde est probablement requise pour un arrêt de traitement réussi. La zone 10 % est en train de devenir décisionnelle pour le clinicien (Tableau XIII). En effet, à 3 mois de traitement, il a été observé qu'un taux de BCR-ABL1/ABL1 < 10% était statistiquement lié à une évolution plus favorable avec une amélioration de la SG, la SSP et la SSE [194,195].

Tableau XIV : Définition de la réponse moléculaire précoce et recommandations

BCR-ABL1 (IS)	TIME AFTER START OF TREATMENT			
	3 months	6 months	12 months*	More than 15 months
> 10%	YELLOW	RED		
> 1% – 10%	GREEN		YELLOW	RED
$\leq 1\%$	GREEN			

Color Code	Concern	Treatment Team Considerations	Potential Decisions About Treatment
RED	TKI-resistant disease	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider <i>BCR-ABL1</i> gene mutation testing 	<ul style="list-style-type: none"> Switch to alternate TKI Evaluate for allogeneic stem cell transplantation
YELLOW	Possible TKI resistance	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider <i>BCR-ABL1</i> gene mutation testing Consider bone marrow cytogenetic testing to assess for M_{CCyR} at 3 months or CCyR at 12 months 	<ul style="list-style-type: none"> Switch to alternate TKI OR Continue same TKI (other than imatinib) OR Dose escalation of imatinib (to a max of 800 mg) AND Consider evaluation for allogeneic stem cell transplantation
GREEN	No concerns – treatment is working	<ul style="list-style-type: none"> Monitor response Monitor and manage side effects as needed 	<ul style="list-style-type: none"> Continue same TKI*

Tableau XV : Définition de la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) en seconde ligne de traitement selon l'ELN 2013

Evaluation de la réponse	Optimale	Alerte	Échec thérapeutique
Mise en route du traitement	N/A	Risque élevé ou perte de la RHC sous imatinib, défaut de RCy en 1ère ligne	N/A
3 mois	BCR-ABL \leq 10 % et/ou Ph + < 65%	BCR-ABL > 10 % et/ou Ph + 65%–95 %	Pas de RHC et/ou PH+ > 95%
6 mois	BCR-ABL \leq 10 % et/ou Ph + < 35%	BCR-ABL 1–10 % et/ou Ph + 1–35 %	BCR-ABL > 10 % et/ou Ph + > 35 %
12 mois	BCR-ABL < 1 % e /ou Ph+ 0%	BCR-ABL 0,1–1 %	BCR-ABL > 1 % et/ou Ph + > 0
Après et à tout moment	BCR-ABL \leq 0,1 %	CCA /Ph (-7ou 7q-) ou BCR-ABL1 >0.1%	-Perte de RCH, -perte de RCyC, -perte confirmée de RMM -Mutation CCA/Ph+

15. ARRET DU TRAITEMENT

La mise en place des ITK dans le traitement de la LMC a permis des rémissions moléculaires profondes et durables. Les essais cliniques d'arrêt d'ITK ont montré des rechutes moléculaires chez 50-60% des patients nécessitant la reprise des ITK.

L'arrêt thérapeutique ne doit être proposé que dans le cadre d'un essai clinique (le 1^{er} essai français est l'étude STIM (STOPIM) [127]. Cette option peut être également discutée chez les patientes en âge de procréer, ayant le désir d'une grossesse (en dehors des études cliniques car tous les ITK sont contre indiqués du fait de leur effet tératogène) et pendant l'allaitement, car ces médicaments passent dans le lait maternel [94], certains patients demandent d'arrêter le traitement pour des raisons diverses tels que, la mauvaise tolérance, l'altération de la qualité de vie ou une mauvaise adhérence [82].

Recommandations pour un arrêt thérapeutique (TFR : Treatment Free Remission)

Une tentative d'arrêt peut être proposée pour une catégorie de patients si certains critères sont réunis (profondeur de la réponse sous traitement et à sa stabilité dans le temps, la durée du traitement pendant plusieurs années) et sous contrôle médical strict (contrôle FNS-PCR : les mois sont à espacer jusqu'à 6 mois s'il y a maintien de la RMM4.5).

Caractéristiques des patients éligibles à l'arrêt thérapeutique [186]:

- Patient \geq 18 ans avec score de Sokal non élevé
- Transcrit BCR-ABL1 typique (b2a2, b3a2) ou atypique qui peut être quantifié
- Pas d'antécédent de résistance aux ITK
- Pas d'antécédent de PA/PB
- Type d'ITK : IM, Nilotinib, Dasatinib
- Réponse optimale dont la durée de traitement sous ITK \geq 5 ans RM4.5 stable \geq 2 ans

Le traitement est repris s'il y a perte de la RMM et les contrôles par PCR sont réalisés tous les 3 mois jusqu'à RMM, le caryotype est fait si le taux du transcrit BCR-ABL est $>$ 10%.

Plusieurs études ont été menées sur l'arrêt de l'IM et des ITK2 (voir annexe).

Au total, environ 40-60% des patients restent en rémission sans traitement (RST) pendant plusieurs mois voire années [129].

1. PATIENTS ET METHODES

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif chronique due à une prolifération de la cellule souche hématopoïétique et caractérisée par une prolifération dominante de la lignée granuleuse. Elle évolue en trois phases : une phase chronique, une phase accélérée et une phase de transformation en leucémie aigüe [1]. La LMC est caractérisée par la présence d'un marqueur cytogénétique, le chromosome Philadelphie positif, qui se traduit par la translocation chromosomique t (9;22) dans plus de 90 % des cas, et par une fusion des gènes BCR (situé sur le chromosome 22) et ABL (proto-oncogène Abelson, situé sur le chromosome 9). Les remaniements entre les gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9) ont pour conséquence la formation du gène chimérique BCR-ABL.

L'objectif du traitement est de prévenir la transformation aigüe et l'éradication du Ph1.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ayant complètement bouleversé le pronostic de leucémie myéloïde chronique, maladie à thérapie ciblée, dont l'imatinib est le traitement de référence.

Devant une résistance ou une intolérance sévère à l'imatinib les ITK de 2^{em} génération (Nilotinib et Dasatinib) représentent une alternative thérapeutique majeure de la LMC.

1.1 Patients

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique allant de Janvier 2012 à Décembre 2019, portant sur 181 patients de LMC en phase chronique, pris en charge au service d'hématologie du CHU de Sétif depuis le diagnostic. Parmi ces patients, sont identifiés ceux ayant une résistance définie par l'absence de RHC à 3 mois, de RCyC après 6 mois et de RCyM après 12 mois; une progression de la maladie (perte de la réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire) ou une intolérance à l'imatib définie par un effet indésirable hématologique, extra-hématologique de grade $\frac{3}{4}$ persistant malgré des soins optimaux, pendant au moins 1 mois ou réapparaissant plus de 3 fois malgré les ajustements de dose.

Ainsi, de 2016 à 2019, 40 patients sont mis sous Nilotinib dont 4 patients après dasatinib (3^{em} ligne thérapeutique) et 23 patients sous Dasatinib dont 2 après Nilotinib (3^{em} ligne thérapeutique).

Le choix de l'ITK G2 dépend au niveau de notre service de la disponibilité du produit.

La recherche de mutation par la biologie moléculaire n'est pas réalisable dans notre structure.

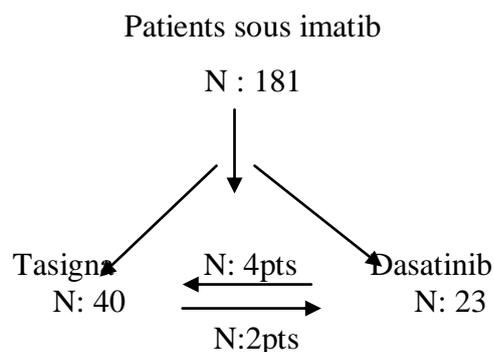


Figure 1 : Arbre décisionnel

Au diagnostic, 171 (94%) patients ont bénéficié d'une étude cytogénétique, 102 patients (56%) de la FISH, 69 patients (38%) en cytogénétique Conventionnelle et 10 patients (6%) ont fait la PCR, le type de transcrit b3a2 est retrouvé chez 2 patients. En plus de la présence du Ph1 standard, nous avons noté la présence d'une monosomie 19, d'une trisomie 8 et 10, d'une délétion de l'ABL et d'une double fusion de la t (9; 22) chez un patient dans chacun de ces résultats avec une trisomie 8 et une délétion du 9 q chez 2 patients dans chaque cas.

1.2 Méthodes : Protocole d'étude

1.2.1 Critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 ans et plus et moins de 70 ans.
- Patients atteints d'une LMC en phase chronique confirmée par l'étude cytogénétique ou biologie moléculaire, traités préalablement par l'imatinib en 1^{ère} intention ou le Dasatinib en 2^{ème} intention et qui sont devenus résistants et /ou intolérants.

1.2.2 Critères de non inclusion

- Patients présentant une LMC en phase d'accélération ou blastique,
- Patients présentant une LMC atypique ou autre SMP,
- Patients n'ayant pas fait d'étude cytogénétique au diagnostic.
- Pathologie cardiovasculaire active

1.2.3 Recrutement des patients et diagnostic (fiche technique : voir annexes)

- Le diagnostic est basé sur l'interrogatoire (antécédents, profession, circonstances de découverte de l'affection et recherche de comorbidités),
- L'examen clinique, nous relevons le poids, la taille, le PS, la taille de la splénomégalie avec

mesure du DS en centimètres, les signes associés notamment en rapport avec une complication ou une intolérance comme cela est définie au cours des effets indésirables à l'imatib.

Nous pratiquons :

- L'hémogramme: il peut-être normal ou montrer une rechute hématologique avec hyperleucocytose et une myélémie
- Le caryotype est réalisé en cas de possibilité, il met en évidence le chromosome Philadelphie ou d'autres anomalies cytogénétiques.
- La biologie moléculaire objective :

Un échec primaire: Absence de RHC à 3mois, un taux de transcrit BCR-ABL > 10% à 6 mois et > 1% à 12mois.

Un échec secondaire lorsqu'il y a une perte de la RHC ou RcyC ou RMM à tout moment ou ACA/Ph+.

- Le bilan biochimique comporte le bilan rénal (urée, créatinine sanguine), hépatique (TGO, TGP, PAL BT, BI), la glycémie, l'ionogramme (Na, k+), bilan lipidique, bilan thyroïdien et sérologies.
- Une fiche technique relevant tous ces paramètres est élaborée (voir Annexe).
- Les patients sont classés selon les scores pronostiques (Sokal, Eutos, Hasford et Hammersmith) en faible, intermédiaire ou élevé.

1.2.4 Traitement

Le traitement est prescrit en ambulatoire, il est à base de Nilotinib, les gélules sont à 200 mg, la posologie est de 800 mg/j en deux prises à 12 heures d'intervalle à distance des repas (2 heures après un repas et sans prise alimentaire pendant au moins 1 heure après l'administration).

Il est livré gratuitement par la pharmacie du CHU et il est disponible depuis 2012.

1.2.4.1 Surveillance du traitement

Afin d'évaluer la réponse, la toxicité, la tolérance ainsi que l'observance au traitement, le patient est suivi en consultation hebdomadaire le 1^{er} mois, bimensuelle le 2^{ème} mois puis mensuelle à partir du 3^{ème} mois.

Nous réalisons :

- Un examen clinique à la recherche des effets secondaires du tassigna, à savoir l'éruption cutanée, les douleurs musculaires, les myalgies ou autres complications ainsi que les comorbidités (diabète, tabagisme, hypertension artérielle).

- Un bilan hématologique : un hémogramme à la recherche d'une toxicité hématologique scorée selon l'échelle de l'OMS et l'échelle CTC-NCIC afin d'adapter la thérapeutique selon les recommandations.

- **Un bilan biochimique** fait dans le laboratoire central du CHU de Sétif qui comporte, une glycémie, un bilan rénal (urée, créatinémie), un bilan hépatique (TGP, TGP, PAL), une amylasémie, une lipasémie, un bilan phosphocalcique, une magnésémie (Mg), un bilan lipidique, un ionogramme sanguin et un dosage des béta-HCG chez les femmes en âge de procréation.

Un électrocardiogramme (ECG) à la recherche d'un allongement de l'onde QT et une à deux semaines après l'initiation du Tassigna afin de surveiller l'onde et l'intervalle QT.

D'autres bilans seront demandés en fonction des signes d'appel afin d'adapter la thérapeutique.

1.2.4.2 Monitoring de la réponse au traitement se fait à 3 niveaux.

- **La réponse hématologique** définie par un hémogramme normal (Leucocytes < 10 G/L, formule normale, taux de plaquettes < 450 G/L, disparition des symptômes et signes cliniques de la maladie (notamment la splénomégalie).

- **L'évaluation cytogénétique** n'est réalisée que chez 3 patients en l'absence de plateau technique dans la région et de l'impossibilité des patients à payer cet examen.

- **La réponse moléculaire est évaluée selon l'ELN 2013 en 2^{ème} ligne thérapeutique** sur sang périphérique, elle est basée sur la quantification du transcrite BCR/ABL réalisée dans notre service par le GénéXpert Cepheid.

Nous évaluerons :

- La réponse moléculaire précoce (RMP) définie par un taux de transcrite BCR-ABL $\leq 10\%$ à 3mois et 6 mois ; BCR-ABL < 1% à 12mois, le transcrite BCR-ABL est $\leq 0,1\%$ à tout moment (RMM).

– La réponse moléculaire profonde, à partir de la RMM4, définie par un taux de transcrit BCR-ABL $\leq 0,01\%$, $\leq 0.0032\%$ dans la RMM4.5 et $\leq 0.001\%$ dans la RMM5.

Dans notre étude, cette évaluation est faite au départ tous les 12 mois puis en raison de la disponibilité des Kits, nous avons pu évaluer le transcrit BCR-ABL tous les 3 mois jusqu'à l'obtention d'une RMM, puis tous les ans.

- L'échec est caractérisé par un taux de transcrit BCR-ABL $> 10\%$ à 6 et 12mois et une perte de la RHC ou RcyC ou RMM à tout moment ou ACA/Ph+.

- La rechute est certifiée devant la réapparition de la splénomégalie et/ou un taux de GB $>$ à 10 G/L avec myélémie et/ou thrombocytose $> 450\text{G/L}$ et, devant l'augmentation ou la réapparition du transcrit BCR-ABL

- La progression vers les phases accélérée ou blastique est définie par l'existence d'au moins un des critères suivants : myéloblastes sanguins $> 10\%$, myéloblastes + promyélocytes sanguins $>30\%$ ou la présence d'une localisation extra médullaire.

- La biologie moléculaire par le GénéXpert :

Une étude biomoléculaire (PCR) est réalisée par le GeneXpert Cepheid (Fig 2), celui-ci est installé au niveau de notre laboratoire depuis le premier janvier 2014 dans le cadre du projet Tasmex 2 du laboratoire Novartis. Il s'agit d'un test RT-qPCR (transcription inverse-réaction en chaine de la polymérase) en temps réel destiné à être utilisé dans la surveillance du transcrit ARNm de BCR-ABL dans le sang périphérique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC).



Figure 2 : Appareil GenExpert-Cepheid

Les conditions du prélèvement sanguin

Une quantité de 4ml de sang est prélevé sur tube EDTA.

Les échantillons de sang périphérique sont analysés avec le GeneXpert BCR-ABL Ultra.

Un hémogramme est réalisé, le nombre de GB doit être < 50 G/L, si le taux des Gb > 50 G/L, nous procédons à une dilution.

Réactifs et équipements :

Nous avons utilisé des kits contenant les réactifs suivants : (Fig 3)

- Réactif protéinase K (PK) utilisée pour digérer les protéines et enlever les contaminants de la préparation d'acide nucléiques (ADN ou ARN), elle inhibe les DNase et les ARnase.
- Réactif de Lyse (LY) : (chlorure de guanidine), sa formule brute est CH_6CIN_3 , il s'agit d'un dénaturant de protéine.
- Réactif de lavage : le thiocyanate de guanidinium utilisé pour lyser les cellules afin d'extraire l'ARN et l'ADN, en plus de son action de lyse, il empêche en les dénaturant l'activité d'enzymes RNases et DNases qui pourraient endommager l'extrait.
- Cartouche BCR-ABL Ultra, contient des tubes réactionnels intégrés et quatre billes (lyophilisées), ces billes contiennent les réactifs de la réaction qRT-PCR (les amorces avant et inverse), l'ADN polymérase (Taq polymérase), la reverse transcriptase, Mg CL₂, tampon les dNTPs, l'eau et les sondes TaqMan marquées.

Le Kit est fourni par la pharmacie centrale du CHU et par le laboratoire Novartis



Figure 3: Matériels et équipements

1: Ordinateur. 2: Module GenXpert. 3: Lecteur de code -barres. 4: Cartouche du test Xpert BCR-ABL Ultra. 5: Tube conique de 50ml. 6: Micropipettes (jaunes 100µl, bleu 500µl). 7: Embouts (500µl ,100µl). 8: Ethanol9 :Vortex

Description du protocole de la technique

Dans un tube conique à essai de 50 ml destiné à la technique, nous mélangeons 100 µl de réactif (protéine kinase) avec un prélèvement de 4ml (correspondant à 4000ul) de sang du patient après avoir mélangé le sang 10fois ou 50ul si le taux de GB < 4000, nous vortexons 10 secondes, puis nous rajoutons 2,5 ml du réactif de lyse et nous vortexons 10 secondes, nous laissons incuber 5 minutes, nous vortexons 10 secondes et nous incubons à température ambiante pendant 5minutes. Nous transférons 1ml (1000 µl) du lysat dans un nouveau tube conique de 50 ml auquel nous rajoutons 1,5 ml du réactif de lyse et nous vortexons pendant 10 secondes et nous incubons à température ambiante pendant 10 minutes puis nous rajoutons 2ml d'éthanol dans le même tube conique et nous vortexons pendant 10 sec (Fig 44) .

Préparation de la cartouche : Areduire

Dans un premier temps nous retirons la cartouche de l'emballage, nous ouvrons le couvercle de la cartouche puis nous transférons la totalité du contenu de l'ampoule de réactif de lavage dans une chambre pour réactif de lavage (petite ouverture) (Fig 410) puis on va pipeter la totalité du contenu de l'échantillon préparé dans la chambre pour échantillon (grande ouverture S).

Nous fermons le couvercle de la cartouche et nous scannons le code barre de la cartouche que nous plaçons dans l'appareil geneXpert (Fig 412).

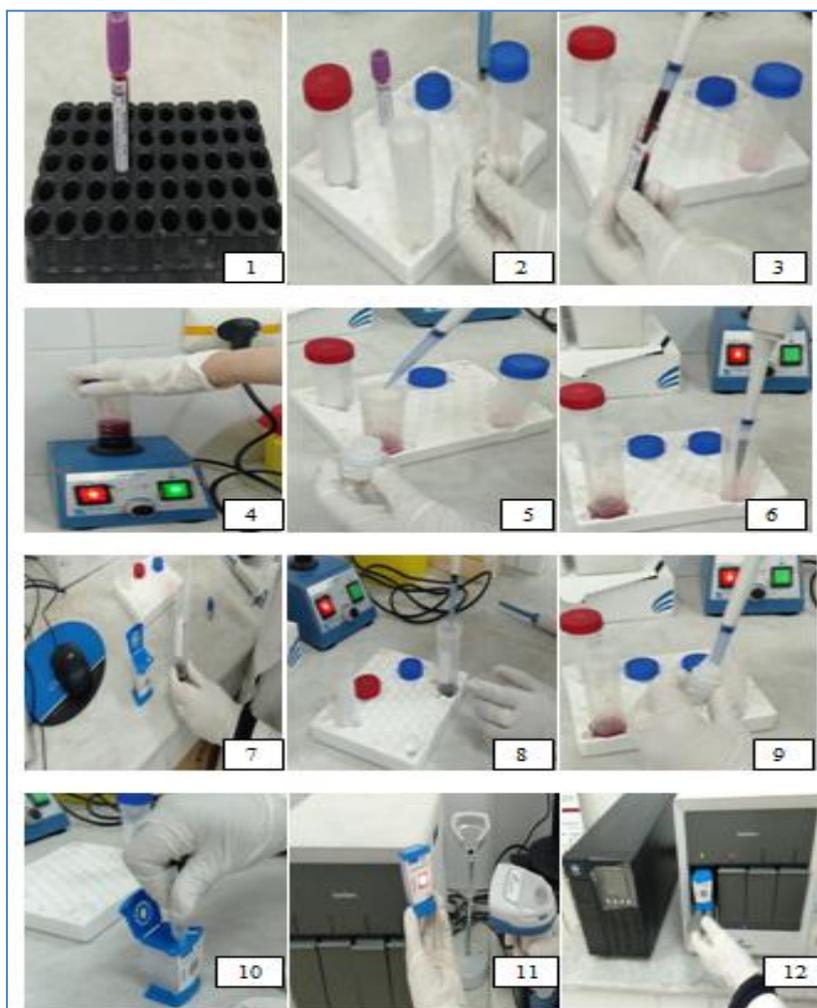


Figure 4: Les différentes étapes de la préparation d'échantillon

1: Sang prélevé 4ml- 2: Protéine Kinase(PK)- 3: Pipeter le sang- 4: Vortexer le sang + PK-
 5: Réactif de Lyse (Ly)- 6: Transférer 1ml du lysat dans un nouveau tube- 7: Réactif de Lyse-
 8: Ethanol- 9: Ajouter le contenu de la petite ouverture de la cartouche- 10: Pipeter la totalité de l'échantillon dans
 la grande ouverture- 11: Scanner la Cartouche- 12: Fermeture du couvercle de la cartouche prête à l'emploi.

Démarrage du test :

Nous allumons l'ordinateur, le logiciel geneXpert démarre automatiquement, nous saisissons le nom de l'utilisateur et le mot de passe dans la fenêtre du geneXpert, on clique sur Creat Test ensuite on écrit le nom et le prénom du patient et on scanne le code barre de la cartouche (le logiciel remplit automatiquement les cases des champs suivants: Sélectionner un test (Select Assay), numéro du lot de réactif (Reagent Lot ID), numéro de la série de la cartouche (Cartridge SN) et la date d'expiration (Expiration date), on clique sur Start Test (Fig 5s)

La porte du module de l'automate est ouverte et nous plaçons la cartouche déjà préparée dans le N° du module indiqué par le geneXpert (Fig 54).

Déchargement du geneXpert :

Lorsque l'appareil déverrouille la porte du module, on retire la cartouche et on la jette dans un conteneur à déchets (Fig 510).

Interprétation des résultats :

Le test est réalisé en moyenne après 1h 45mn, pour l'affichage du résultat on clique sur l'icone View Result, puis on crée un fichier PDF (Pour l'archivage)



Figure 5: Démarrage, Chargement, Déchargement du GeneXpert et interprétation des résultats

- 1-Se connecter au logiciel du GénéXpert System.
- 2-Cliquer sur Creat test pour commencer le test.
- 3-Scanner le code barre sur la cartouche du tes Xpert BCR-ABL Ultra.
- 4-Ouverture de la porte du module de l'automate et placer la cartouche déjà préparée dans un module vide
- 5-Saisir les coordonnées du patient
- 6- Fermeture de la porte
- 7-Attendre le temps nécessaire pour l'analyse automatisée.
- 8-Cliquer sur view result une fois l'analyse automatisée terminée (Affichage des résultats Xpert BCR-ABL Ultra)
- 9-Faire sortir la cartouche
- 10-Jeter la cartouche

1.2.5 Techniques statistiques employées

- La base de données de l'étude est réalisée sur logiciel SPSS version 21
- Les techniques statistiques employées sont le test du chi 2 pour comparaison des résultats et des réponses selon les facteurs pronostiques.
- Les courbes de survie sont faites selon la méthode de Kaplan Meier, nous étudierons :
- La Survie globale (OS) définie par le délai entre la date de l'entrée dans l'étude et la date des dernières nouvelles ou du décès.
- La Survie Sans Évènement (SSE) définie par le délai entre le début du traitement par ITK2 et la survenue d'un évènement (progression, échec, rechute) et décès lié à la maladie.
- La Survie Sans Progression (SSP) définie par le délai entre le début du traitement par ITK2 et la survenue d'une progression (passage en phase accélérée/blastique (PA/PB) de la maladie).
- La Comparaison des courbes de survie se fait par le test du Log Rank

2. RESULTATS

2.1 Données globales des patients sous Imatib

2.1.1 Répartition des patients selon l'année de recrutement

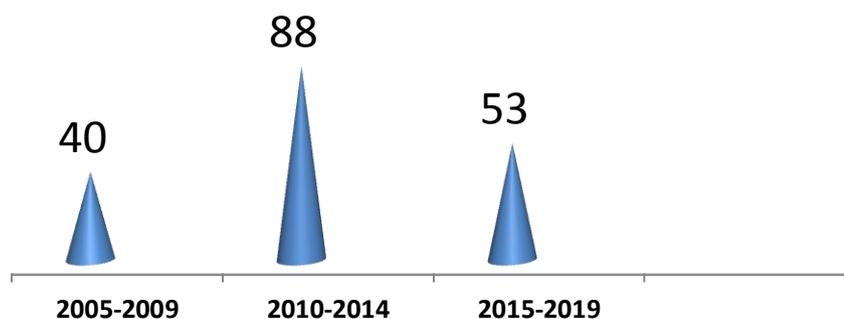


Figure 6: Répartition des patients par période de 5ans

- On retrouve un pic de fréquence (88%) durant la période 2010-2014 (Fig 6).
- Le recrutement est de 13 patients/an.

2.1.2 Répartition par tranche d'âge de tous les patients

L'âge moyen est de 44 ans avec des extrêmes [16-69], l'écartype est de 14.119. On note un pic de fréquence dans la tranche d'âge 40-49 ans (Tableau I, Fig: 7).

Tableau I : Répartition par tranche d'âge de tous les patients

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
18 -19	4	2
20- 29	27	15
30 -39	36	20
40 -49	44	24
50- 59	37	21
60- 69	33	18

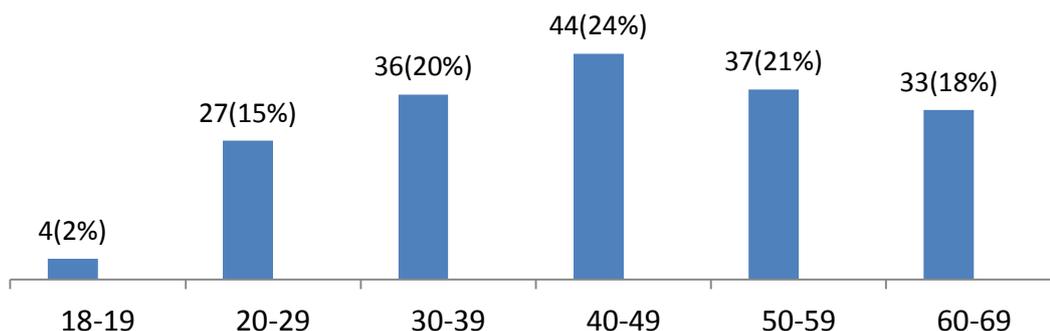


Figure 7 : Répartition par la tranche d'âge

2.1.3 Répartition des patients selon le sexe

La répartition selon le sexe retrouve une légère prédominance féminine, 94 femmes (52%) et 87 hommes (48%), le sex-ratio Homme/Femme est de 0.92 (Tableau II, Fig:8).

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	%
Masculin	87	48
Féminin	94	52

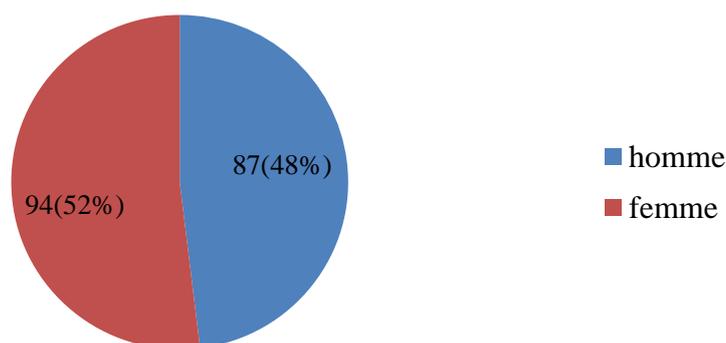


Figure 8 : Répartition selon le sexe

2.1.4 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

La répartition selon l'âge et le sexe retrouve un pic de fréquence plus élevé (21%) chez les hommes dans la tranche d'âge 40-49 ans (Fig: 9).

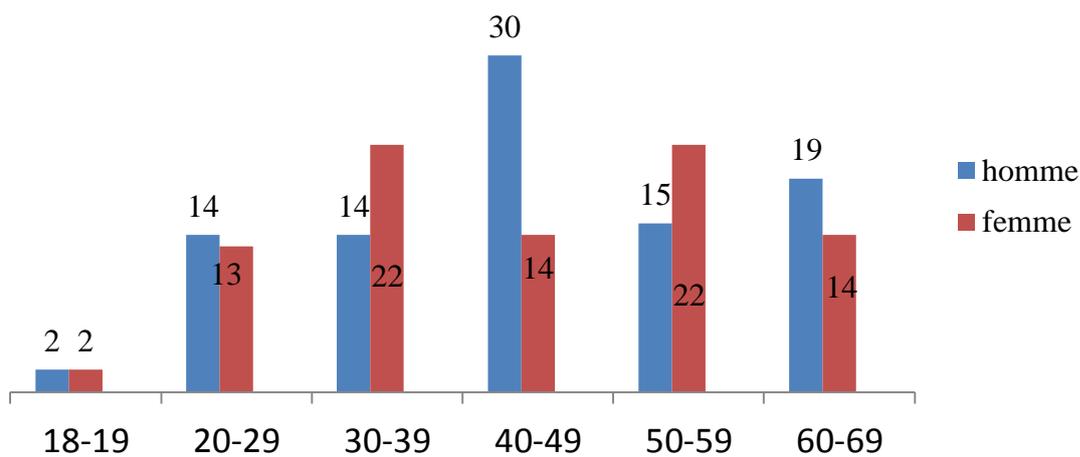


Figure 9: Répartition selon l'âge et le sexe

2.1.5 Répartition des patients selon leur lieu de résidence

La majorité de nos patients résident à Sétif (67%), les autres viennent des wilayas limitrophes (Tableau III).

Tableau III : Répartition des patients selon leur lieu de résidence

Tableau I : Origine géographique des patients

Willaya	Nombre	%
Sétif	121	67
Boussaâda	7	4
Msila	29	16
BBA	20	11
Annaba	1	0,5
Mila	3	1

2.1.6 Répartition des patients selon la profession

119 patients (66%) sont sans profession. L'exposition à un toxique est relevée chez 2 patients (benzène) (Tableau IV).

Tableau IV: Répartition des patients selon la profession

Type de Profession	Nombre=62	Pourcentage (%)
Technicien en informat	23	37
Commerçant	13	20
Administrateur	10	16
Enseignant	8	14
Fellah	5	8
Chauffeur	3	5

2.1.7 Les Comorbidités

Dans notre série, 8 patients ont présenté des antécédents pathologiques et/ou des Comorbidités, on note chez 2 patients un diabète associé à une HTA, HTA + Obésité : 1cas, dysthyroïdie : 1cas, Neuropathie : 2 cas, Cardiopathie : 1cas, Obésité : 1cas.

2.1.8 Circonstances de découverte

Tableau V: Répartition selon les circonstances de découverte

Signes	Nombre (n:120)	Pourcentage (%)
Hyperleucocytose	90	75
Splénomégalie	55	46
Douleur à l'hypochondre G	21	12
Asthénie	11	6
Hémorragie	4	2
Fortuite	24	20
Anémie	2	1
Hyperplaquettose	2	1
Priapisme	1	1

Les patients sont en général orientés pour une hyperleucocytose qui est retrouvée dans 75% des cas, la splénomégalie dans 46% , une douleur à l'hypochondre gauche dans 12%, les autres

manifestations sont plus rares (Tableau V). Par ailleurs, le diagnostic de LMC est posé en ambulatoire dans 8%,

2.1.9 Délai diagnostic

Les informations sont fournies pour 50 patients. Le délai diagnostic est de 1mois pour 20 patients (soit 40%), 25 patients (50%) ont consulté entre 2-6mois et 5 patients (10%) ont consulté tardivement après une année.

2.1.10 Principales caractéristiques clinico-biologiques de tous les patients (Tableau : VI)

- La SPM est présente chez 176 patients (97%) avec un débord splénique médian de 13 cm avec des extrêmes [0-26].
- Un taux de leucocytes > 100 G/l est retrouvé chez 144 patients (80%).
- Une thrombocytose au-delà de 800 G/l est notée chez 12 patients (7%).
- Une anémie < 11 g / dl est objectivée chez 61 patients (33%).

Tableau VI : Caractéristiques clinico-biologiques des patients

	Valeur Moyenne	Valeur Extrême
DS (cm)	13	(0-26)
Hb g/dl	11.25	(8-15)
Plq G/l	367	(56-1189)
GB G/l	215	(21-887)
MM elets/mm ³	50	24-93)

DS : débord splénique, Hb : hémoglobine, Plq : plaquettes, GB : globules blancs, MM : myélémie

2.1.11 Caractéristiques cytogénétiques

Parmi 181 patients, 171(94%) ont bénéficié d'une étude cytogénétique, 102 (56%) de FISH, 69 (38%) de cytogénétique conventionnelle et 10 (6%) patients d'une PCR (**Tableau VII**).

	Nombre	%
FISH	102	56
Caryotype	69	38
PCR	10	6

- Selon le tableau VIII, 61 (88,5%) patients ont bénéficié d'un caryotype avec mise en évidence du chromosome Philadelphie standard et 8 (11,5%) patients ont présenté des ACA. En plus de la présence du Ph1 standard, nous avons noté la présence d'une monosomie 19, d'une trisomie 8 et 10, d'une délétion de l'ABL et d'une double fusion de la t (9; 22) chez un patient dans chacun de ces résultats avec une trisomie 8 et une délétion du 9 q chez 2 patients dans chaque cas.

Caryotype	Nombre (69)	%
Ph standard	61	88,4
Ph +ACA	8	11,6

2.1.12 Caractéristiques moléculaires

La RT-PCR réalisée chez 10 (6%) patients a mis en évidence un variant chez 3 patients de type b3a2 chez 2 patients, b2a2 chez un patient et non précisé chez 7 patients.

2.1.13 Répartition des patients selon les scores pronostiques

Les scores pronostiques sont calculés chez tous les patients (100%): le score de Sokal, EURO score, score de Hasford, ELTS score et le score de Hammersmith.

2.1.13.1 Score de Sokal :

109 (62%) patients ont présenté des scores Intermédiaires et élevés ((Tableau IX, fig:10)

Tableau IX : Répartition selon le Score de Sokal

Score	Nombre	%
Faible	68	38
Intermédiaire	77	42
Elevé	32	20

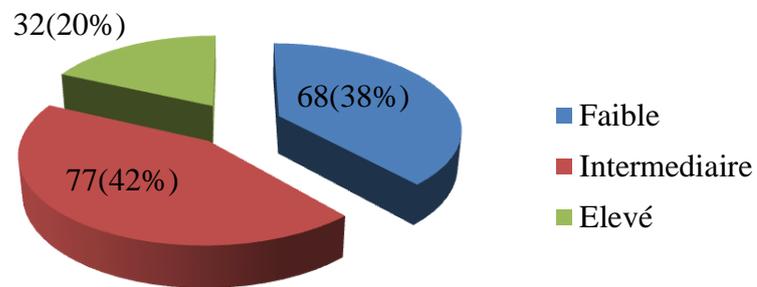


Figure 10 : Répartition selon le score de Sokal

2.1.13.2 Score d'EUTOS :

Le score est faible pour 119 (66%) patients et il est élevé chez 62 (34%) patients (Tableau X, Fig:11).

Tableau X : Répartition selon le Score d'Eutos

Score	Nombre	%
Faible	119	66
Elevé	62	34

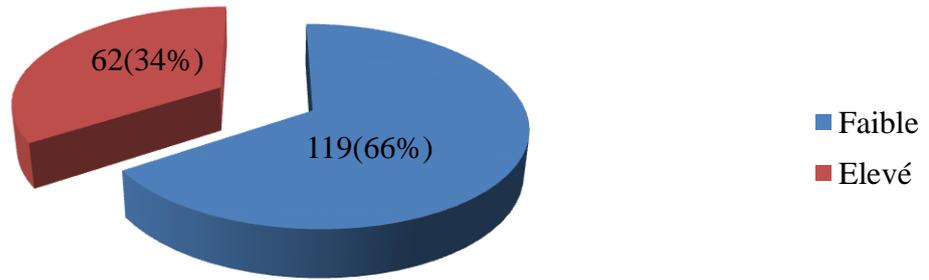


Figure 11 : Répartition selon le score d'Eutos

2.1.13.3 Score de Hasford ou EURO Score :

Le score de Hasford est élevé chez 12% des patients par contre le score faible est majoritaire (59%) (Tableau XI, Fig:12).

Tableau XI : Répartition selon le Score de Hasford ou Euro Score

Score	Nombre	%
Faible	107	59
Intermédiaire	52	29
Elevé	22	12

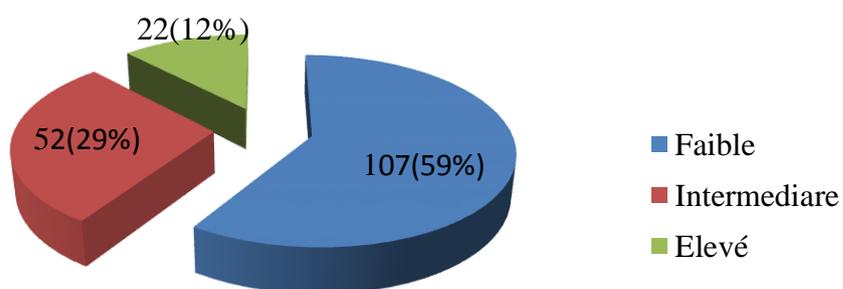


Figure 12 : Répartition selon le score de Hasford

2.1.13.4 Score ELTS Score :

Le score intermédiaire est retrouvé chez 74 patients (41%), le risque faible chez 69(38%) et le risque élevé chez 38 patients (21%) (Tableau XII, Fig13).

Tableau XII : Répartition selon le score ELTS Score

Score	Nombre	%
Faible	69	38
Intermédiaire	74	41
Elevé	38	21

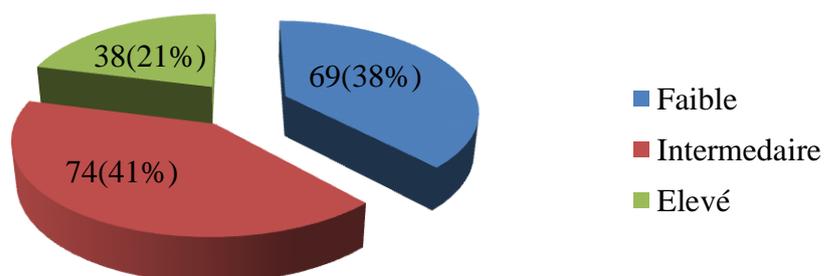


Figure 13: Répartition selon l'ELTS Score

2.1.13.5 Score de Hammersmith Hôpital :

C'est un score pronostic de réponse précoce aux ITK 2G, la majorité des patients ont un score intermédiaire (44% des cas) et faible dans 35% des cas (Tableau XIII, Fig14).

Tableau XIII : Répartition selon le Score de Hammersmith Hôpital

Score	Nombre N= 61	%
Faible	21	35
Intermédiaire	27	44
Elevé	13	21

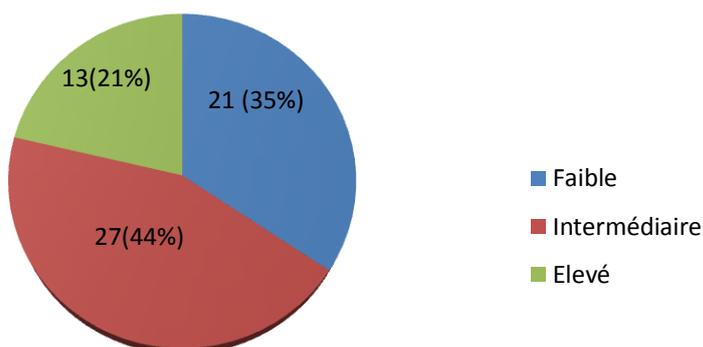


Figure14 : Répartition selon le score de Hammersmith

2.2 Etude des patients mis sous Tassigna

2.2.1 Raisons du Switch (Tableau XIV, Fig 15)

Le switch est statué devant une résistance primaire chez les patients mis antérieurement sous imatib. Celle-ci est définie par : l'absence de la RHC après 3 mois, de la RCyG après 6 mois et de la RCyM après 12 mois ; ou devant une résistance secondaire définie par la progression de la maladie (perte de la réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire) ou l'intolérance devant les effets indésirables hématologique, extra-hématologique de grade $\frac{3}{4}$ persistants malgré des soins optimaux, pendant au moins 1 mois ou réapparaissant plus de 3 fois malgré les ajustements de dose.

D'autres critères sont pris en considération pour le choix de l'ITK2 : la disponibilité de l'ITK dans le service et les comorbidités associées non stabilisées (Cardiopathies, HTA, diabète).

Dans notre étude, Le switch est statué devant une résistance primaire pour 19 patients (47,5%) antérieurement sous imatib, une résistance secondaire pour 15 pts qui étaient sous imatib et 3pts sous dasatinib soit dans 45% des cas, et pour une intolérance dont 2 patients étaient sous imatib et 1patient sous dasatinib soit dans 7,5% des cas.

Tableau XIV: Répartition des patients selon les raisons du Switch

Type	Imatib	Dastinib	Total	Pourcentage
Résistance Primaire	19		19	47
Résistance Secondaire	15	3	18	45
Intolérance	2	1	3	8

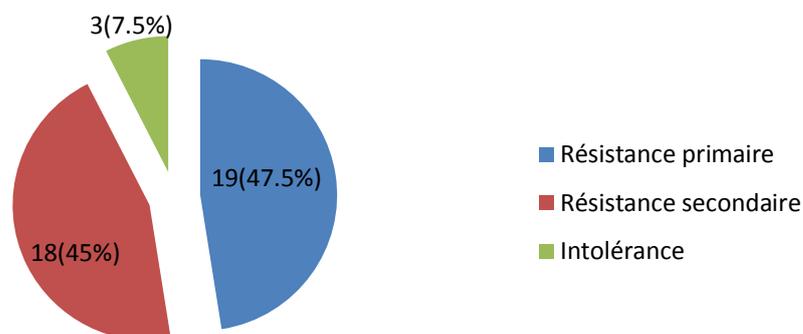


Figure 15 : Indications du Switch

2.2.2 Répartition des patients selon le type de résistance (Tableau XV)

Tableau XV : Répartition des patients selon le type de résistance

Résistance (n: 37)	Résistance avec RHC	Rechute Hémato	Résistance cytogénétique	Absence de RMM	Rechute moléculaire
Résistance primaire (n: 19)	13	6	1	12	
Résistance secondaire (n: 18)	17	1	1	2	14

- Comme cela est décrit dans le tableau XV, parmi 19 patients en résistance primaire, 6 étaient en rechute hématologique, 1 patient en rechute cytogénétique et 12 en rechute moléculaire. Parmi les rechutes cytogénétiques et moléculaires, 13 patients étaient en rémission hématologique.

- Les résistances secondaires ont concerné 18 patients dont 17 étaient en RHC et se répartissent en 14 rechutes moléculaires, 2 n'ont pas eu de RMM, 1 patient après une résistance cytogénétique. 1 patient a fait une résistance secondaire après une rechute hématologique.

2.2.3 Répartition des patients selon l'intolérance (Fig 16)

1^{er} cas : Il s'agit d'une femme âgée de 48 ans qui consulte pour la 1^{ère} fois en 2012. Elle présente une splénomégalie avec un débord splénique à 8 cm. L'hémogramme retrouve un taux de GB à 78G/L (28-02-02-12-00) myélémie à 56%, le taux d'hémoglobine est à 10gr/dl et le taux de plaquettes à 342G/L. Le score de sokal est faible. La FISH met en évidence le transcrite BCR-ABL. La patiente est mise sous imatib à raison de 400mg/jour. Après 20 jours de prise de l'imatib, elle développe des œdèmes généralisés accentués au niveau du visage. L'imatib est interrompu pendant un mois et un traitement symptomatique est institué. L'imatib est réadministré mais au bout de 10 jours, la même symptomatologie reprend plus sévèrement et elle est associée à une dyspnée. L'imatib est encore arrêté, il est remplacé par le tassigna en 2^{ème} ligne à raison de 800mg/jour. Au contrôle, un mois plus tard, la patiente est en bon état général, le PS est à 1, il n'y a plus de splénomégalie. L'hémogramme retrouve une rémission hématologique complète. L'évaluation cytogénétique et moléculaire selon l'ELN ne sont pas réalisés en raison de l'absence de plateau technique. Néanmoins à 12 mois, la biologie moléculaire (PCR) est réalisée au niveau du laboratoire Cerba. Le transcrite BCR-ABL est à 0,0067, on conclue à une RMM4.



Figure 16 : Représentation de la symptomatologie allergique à l'imatib

2^{ème} cas : Il s'agit d'une femme âgée de 40ans connue depuis 8 ans qui présentait un score de Sokal intermédiaire et mise sous imatib ayant permis la rémission hématologique et cytogénétique. Le 15/01/2015, la patiente se présente en consultation, elle est en bon état général, PS à 0, il n'y a pas de splénomégalie. L'hémogramme retrouve un taux de GB à 6900 G/L (73-00-00-27-00), un taux d'hémoglobine à 12,6gr/dl et un taux de plaquettes à 197G/L. La cytogénétique retrouve le chromosome philadelphie dans 17% de mitoses. On conclue à une résistance secondaire cytogénétique à l'imatib d'où le switch vers le dasatinib en deuxième ligne. Le 26/10/2016 après 18mois de dasatinib, un contrôle moléculaire objective un transcrit BCR-ABL à 0,0026% correspondant à une RMM4.5. En septembre 2017, elle développe un épanchement pleural bilatéral de faible abondance ; le liquide de ponction est jaunâtre et comporte 2% de polynucléaires neutrophiles et 98% de lymphocytes, la biopsie pleurale objective un remaniement inflammatoire; nous interrompons le traitement pendant 3 mois durant lesquels la patiente est mise sous traitement symptomatique (antibiotiques et diurétiques). Un mois après la reprise du dasatinib, la patiente est revue en consultation avec un syndrome de polysérite (épanchement pleurale bilatéral de moyenne abondance à droite et de grande abondance à gauche, un épanchement péricardique et une ascite de faible abondance). Le dasatinib est arrêté et la patiente est mise sous traitement symptomatique. Cependant, elle est perdue de vue pendant 5 mois et lorsqu'elle revient en consultation d'hématologie, l'examen clinique est sans particularité mais l'hémogramme retrouve un taux de GB à 42G/L (63-03-00-

20-01- myélémie 13%) , le taux d'hémoglobine est à 11gr/dl , le taux de plaquettes est à 272G/L . On conclue à une rechute hématologique après un traitement de 2^{ème} ligne. Nous décidons de mettre la patiente sous tassigna en 3^{ème} ligne thérapeutique. Le bilan préthérapeutique à savoir: l'ECG, l'échocardiographie, l'échodoppler et la radiographie du thorax sont sans particularités ainsi que le bilan biochimique. Le 12/12/2018, elle est revue en consultation, l'examen clinique est sans particularité, l'hémogramme s'est normalisé et nous concluons à une rémission hématologique complète. La PCR à 3, 12 et 24 mois retrouve un transcrit BCR-ABL à 0,062%, 0,006%, 0,0012% respectivement. On conclue à une RMM4.5. La patiente est vivante, en bon état général et toujours sous tassigna.

3^{ème} cas: patiente de sexe féminin âgée de 48ans connue depuis 2017. Dans les antécédents, elle a été opérée pour sténose du canal hépatique avec mise en place d'une anastomose hépaticojejunaie intrahépatique. L'examen clinique retrouve une splénomégalie avec un débord splénique à 6 cm. L'hémogramme retrouve un taux de GB à 113G/L (61-01-00-04-00-myélémie:33%), un taux d'hémoglobine à 7,2 gr/dl et un taux de plaquettes à 835G/L. Le score de Sokal est élevé. La FISH objective un transcrit BCR-ABL dans 85% de noyaux analysés. Le bilan biochimique retrouve des δ GT à 65,89 UI/L, PAL à 238UI/L et LDH à 402UI/L, le reste du bilan est sans particularités. La patiente est mise sous 300mg d'imatib en raison du trouble biochimique. Au cours des différents contrôles, nous constatons à l'hémogramme une pancytopenie (GB: 770éléments /mm³, Hb: 7gr/dl, plaquettes 80G/L), cette intolérance a évolué du grade 2 à 3 et même G4. Un traitement symptomatique à base d'eprex, de neupogen et de corticoïdes sont administrés ainsi qu'un ajustement de dose allant jusqu'à l'arrêt de l'imatib. Le myélogramme retrouve une richesse cellulaire +/+++, les mégacaryocytes sont présents, les granuleux sont à 41%, les érythroblastes à 34% et les lymphocytes à 25%. Après 18 mois de traitement, le contrôle par PCR retrouve un transcrit BCR-ABL à 37%. Il s'agit d'un échec par intolérance vu que la patiente en raison des troubles antérieures n'a pas reçu la dose thérapeutique. Nous décidons d'administrer le tassigna. Après un bilan pré thérapeutique, le taux des δ GT est à 149 UI/L, PAL à 1040UI/L et GB à 2300elts/mm³. La dose de tassigna est administrée à raison de 400mg/jour au début et elle est ajustée en fonction du taux des globules blancs. Par ailleurs le taux d'hémoglobine et de plaquettes se sont corrigés (Hb : 12gr/dl et plaquettes : 183G/L). Cependant à 12 mois la PCR retrouve un transcrit BCR-ABL à 25%. Cette patiente est un cas particulier, vu les antécédents d'hépatopathie. Répondra-t-elle à un autre ITK2 ? Sachant que la greffe de moelle n'est pas indiquée en raison toujours des antécédents.

2.2.4 Répartition des patients selon la durée d'exposition à l'IM

40 patients ont reçu de l'IM 400 mg/j en 1^{ère} ligne, prescrit dans un délai médian depuis le diagnostic de 44 mois (3-140), dont 4 patients ont reçu du Tassigna en 3^{ème} ligne après le Dasatinib avec un délai médian de 34mois (18-63), 17 patients ont bénéficié d'une augmentation de dose avant le Switch (Tableau XVI).

Tableau XVI : Répartition selon la durée d'exposition à l'IM

	Valeur Moyenne (mois)	Valeur Extrême (mois)
Imatib	44	(3-140)
Dasatinib	34	(18-63)

2.2.5 Principales Caractéristiques clinico-biologiques des patients (TabXVII)

Les patients sont vus en consultation où un examen clinique est réalisé, à savoir :

Un interrogatoire où nous relevons les antécédents, la profession, les circonstances de découverte de l'affection et la recherche de comorbidités. Nous recherchons une splénomégalie par la palpation et nous mesurons le débord splénique en centimètres ainsi que des signes en rapport avec une complication. La prise de poids et l'évaluation de la performance status selon l'ECOG sont évaluées. Les aires ganglionnaires sont palpées et parallèlement, un hémogramme est pratiqué (Tableau VII).

Tableau XVII: Caractéristiques des patients (n: 40)

Paramètres	Résultats	
Sexe H/F	16/24, SR : 0,67	
SPM	Présente chez 7 patients (18%) dont le DS moyen est à 7cm (4-12)	
	Moyenne	Valeurs Extrêmes
Age (ans)	42	(23-69)
GB G/l	17,1	(2,3-425)
Myélémie (%)	28	(10-56)
Hb g/dl	12	(9-15)
Plq G/l	309	(63-1050)

- Nous retrouvons une prédominance féminine (sex-ratio : 0,67), l'âge moyen est de 42 ans, la splénomégalie n'est palpée que chez 7 patients (18%).
- La Moyenne du taux des globules blancs est de 17,1 G/L.
- 5 (12,5%) patients ont un taux de leucocytes < 4 G/l
- 25 (62,5%) patients ont un taux de leucocytes entre 4-10 G/l
- 10 (25%) patients ont un taux de leucocytes >10 G/l
- La moyenne de la myélémie est de 28%
- Les moyennes de l'Hb et des plaquettes sont respectivement de 12gr/dl et 309 G/L.

Tableau XVIII: Tableau Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, hématologiques et moléculaires

Nom Prénom	Sex	Age	Origin e	Atcds	Date Diag	GB G/L	Hb	Plaq G/L	Bio Mol %
Hao Sal	F	41	Sétif	RAS	06/02/ 19	3,2	10		20
Mer Sal	F	48	Sétif	RAS	16/05/ 17	2,3	9	107	37
Kad Nad	F	39	Anna ba	RAS	01/07/ 17	4,8	11	331	7,6
Kab Med	M	26	Sétif	Perforation estomac	30/07/ 17	7,2	14	167	1,8
Bac chr Mes	F	62	Sétif	HTA	29/11/ 17	3,8	12	117	4
Mer Roc	M	31	Sétif	RAS	13/01/ 16	8	12	371	NF
Lat A/Krim	M	41	Msila	RAS	02/03/ 16	4,5	14	113	26
Hla Sal	M	33	Sétif	RAS	20/07/ 16	4,3	13	127	4,1
Tam Dja	M	45	Sétif	RAS	26/07/ 16	6,6	13	98	7,6
Gue Far	M	33	Sétif	RAS	11/08/ 14	12,3	11	134	NF
Laag Dja	F	26	M'sila	RAS	03/12/ 14	4,4	11	148	3,8
Mou Mos	M	28	Sétif	RAS	07/03/ 13	36,9	13	84	88
Chou Lak	M	53	Sétif	Hypoacousi	15/07/ 13	6,5	15	96	13
Mak Hak	F	31	Sétif	HTA, Obese, Hyperchole	11/09/ 13	1,4	12	497	14
Ben Nai	F	42	BBA	HTA	04/09/ 13	8,8	12	196	2,1
Red Sof	F	33	Setif	Hernie discale	22/10/ 13	61	12	186	3
Ann Bad	F	27	Sétif	RAS	04/09/ 13	10,8	13	275	3,2
Bel Lah	M	57	Sétif	RAS	25/11/ 13	3,6	9	249	23
Gha Sai	M	56	M'sila	RAS	07/11/ 13	6,7	15	181	9

					12				
Kha Oum	F	48	M'sila	RAS	30/05/12	78	10	342	78
Bet Fad	F	48	M'sila	RAS	25/07/12	4	10	71	8,7
Tay bey A/m	M	23	M'sila	RAS	25/07/12	4	13	196	15
Mes Gar	F	53	Sétif	RAS	09/07/12	7,6	12	63	8,5
Gho Sai	M	69	Sétif	HTA, diabet	07/11/12	5	11	107	2,6
Abe Khe	F	49	BBA	HTA, diabet	19/05/11	24,5	12	119	49
Bel Far	M	46	BBA	retinopathie proliférante	29/07/11	6,8	13	240	90
Bou Yas	F	28	Sétif	epileptique	28/02/10	4,2	11	135	3
Abi Lak	M	39	Sétif	RAS	06/12/09	5,9	15	128	24
Men Fat	F	58	BBA	RAS	31/08/09	3,10	12	264	12,6
Sen Had	F	26	Msila	RAS	31/12/08	4,4	15	206	9
Der Fai	F	32	BBA	stérilité sec	13/09/08	6,3	13	214	35
Tak Nou	F	35	Sétif	RAS	10/10/07	5,5	13	181	119
All Aki	F	34	BBA	RAS	07/06/07	38	13	228	24
Sou Nad	F	46	Sétif	RAS	12/04/07	42,5	13	1050	16
Ham Nad	M	43	Sétif	RAS	28/06/06	8,1	14	190	6
Tiz Hab	F	57	Mila	cardiopathie, goitre	13/08/06	17,2	9	243	12
Che A/m	M	63	Sétif	RAS	25/06/06	8,2	11	146	110
Bou Rab	F	62	Sétif	RAS	26/06/05	4,9	9	142	20
Ben Sac	F	40	Sétif	sourde/muette	23/04/05	42	11	272	41
Bou Oum	F	40	M'sila	RAS	10/06/05	6	13	217	25

Rs : Résistance secondaire, Rp : Résistance primaire, Intol / intolérance, D : dasatinib

- Caractéristiques cytogénétiques

Parmi 15 patients évaluable à la réponse cytogénétique, 12 (80%) ont eu la réponse cytogénétique majeure (10RCyC +2RCyP) et 3 patients (20%) en échec. Le caryotype chez 2 patients a révélé la présence d'ACA, il s'agissait d'une trisomie 8 avec absence du chromosome Philadelphie chez l'un et d'une duplication du chromosome Philadelphie chez l'autre. (Tableau XIX, XX, Fig 17).

Tableau XIX : Répartition des patients selon la réponse cytogénétique

Réponse	Nombre n : 15	%
RCyC	10	67
RCyP	2	13
Echéc	3	20

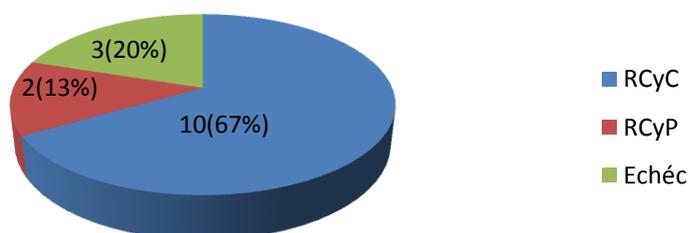


Figure 17: Répartition des patients selon la présence secondaire ou non d'ACA

Tableau XX: Formule chromosomique des patients avec ACA secondaires

Patients	Formule chromosomique	Délai (Mois)
1 ^{er} cas	47, XY, t (9 ;22)(q34 ;q11),+der(22)t(9 ;22), inc [2]	6
2 ^{ème} cas	46, XY, t (9 ; 22) (q34 ;q11)[10]/47,sl,+8 [10]	9

- Caractéristiques moléculaires

La PCR est réalisée chez 38(95%) patients avant le switch (Tableau XVIII, XXI, Fig 18), le taux

moyen du transcrit BCR-ABL standardisé à l'IS est de 24% avec des extrêmes allant de [1,8-110]

Tableau XXI : nombre de patients ayant fait la PCR

PCR	Nombre : n : 40	%
Fait	38	95
Non fait	2	5



Figure 18 : Répartition des patients selon le nombre de PCR

2.2.6 Répartition selon les scores pronostiques

2.2.6.1 Répartition selon le score de Sokal

Presque la majorité des patients ont un score intermédiaire (Tableau XXII, Fig19)



Tableau XXII : Répartition selon le score de Sokal		
Score	Nombre	%
Faible	12	30
Intermédiaire	16	40
Elevé	12	30

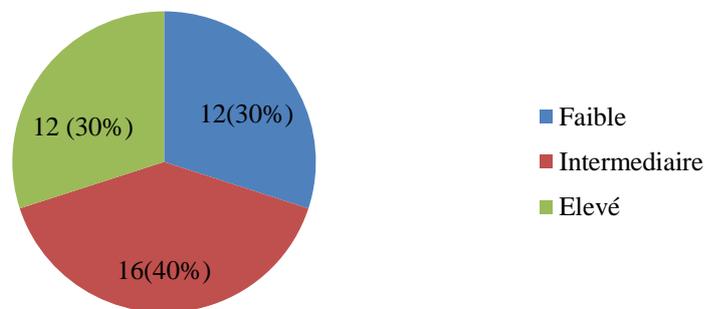


Figure 19 : Répartition selon le score de Sokal

2.2.6.2 Répartition selon le score d'EUTOS

Les 2/3 des patients ont un score faible (Tableau XXIII Fig 20)

Tableau XXIII : Répartition selon le score d'EUTOS		
Score	Nombre	%
Faible	27	67
Elevé	13	33

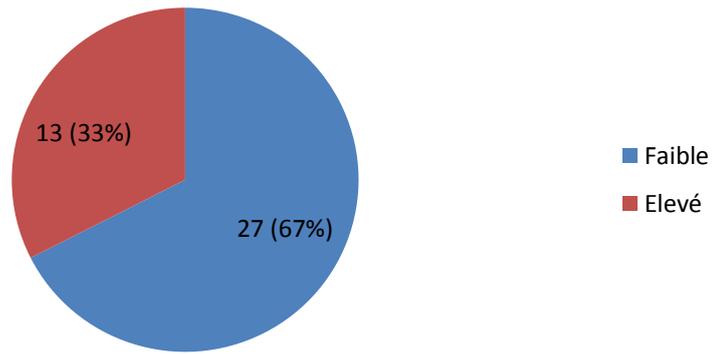


Figure 20 : Répartition selon le score d'EUTOS

2.2.6.3 Répartition selon le score Hasford

16 (40%) patients ont un score faible (Tableau XXIV, Fig 21)

Tableau XXIV: Répartition selon le score Hasford

Score	Nombre	%
Faible	16	40
Intermédiaire	14	35
Elevé	10	25

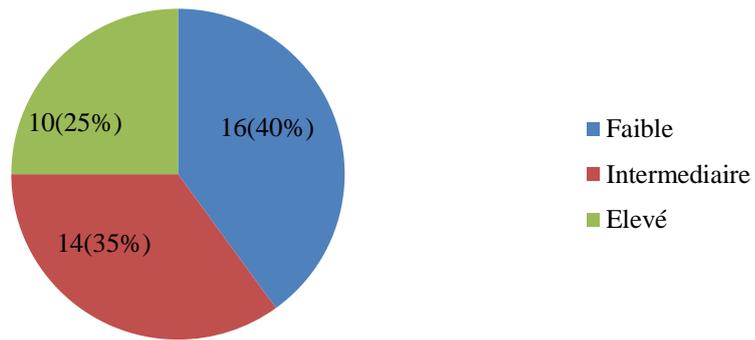


Figure 21 : Répartition selon le score Hasford

2.2.6.4 Répartition selon le Score ELTS

Le 1/4 des patients ont un score intermédiaire (Tableau XXV, Fig 22)

Tableau XXV : Répartition selon le score ELTS

Score	Nombre	%
Faible	24	60
Intermédiaire	11	27.5
Elevé	5	12.5



Figure 22 : Répartition selon ELTS Score

2.2.6.5 Répartition selon le score Hammersmith

Parmi les 25 patients évaluables, La moitié des patients (52%) ont un score faible et environ 1/3 ont un score élevé (Tableau XXVI, Fig 23)

Tableau XXVI: Répartition selon le score Hammersmith

Score	Nombre n= 25	%
Faible	13	52
Intermédiaire	4	16
Elevé	8	32

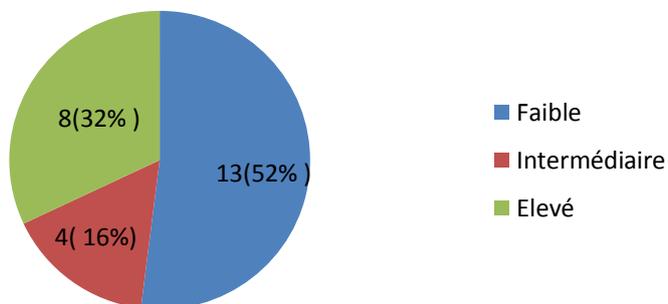


Figure 23 : Répartition selon le score Hammersmith

2.2.7 Résultats Thérapeutiques

2.2.7.1 La réponse hématologique est évaluée chez tous les patients, 35 patients (87,5%) ont bénéficié de la rémission hématologique dans un délai médian de 21 jours (Tableau XXVII).

2.2.7.2 L'évaluation cytogénétique n'a été réalisée que chez 15 patients soit 37,5%, une réponse cytogénétique majeure est retrouvée à 24 mois chez 12 patients (80%) et a été démontrée dans tous les groupes de patients résistants et/ou intolérants , dans un délai médian de 12mois (Tableau XXVII)

Tableau XXVII : Réponse hématologique et cytogénétique

Réponses	Patients Evaluables	% de réponse	Délai médian et extrêmes
Réponse hématologique	40	87,5	21 jours (30-90)
Réponse cytogénétique	15	80	12 mois (10-24)

2.2.7.3 L'évaluation moléculaire

Elle est réalisée à plusieurs niveaux de suivi selon les recommandations de l'ELN 2013.

Elle objective un nombre de patients évaluables plus élevé à M12 (30 pts soit 75%) (Tableau XXVIII)

Tableau XXVIII : Nombre de patients évaluables pour la réponse moléculaire

Nombre : 40	M3 (%)	M6 (%)	M12 (%)	M18 (%)	M24 (%)
Patients évalués	15 (37,5)	13 (32,5)	30 (75)	21 (52,5)	11(27,5)
Patients Non évalués	25 (62,5)	28 (67,5)	10 (25)	19 (47,5)	29(72,5)

Tableau XXIX: Répartition de la réponse moléculaire des patients selon l'ELN 2013

Temps	Pts évaluables	Réponse optimale (%)	Alerte(%)	Echec(%)
3 mois	15	12 (80)	1(7)	2(13)
6 mois	13	8 (62)	1(7)	4(31)
12 mois	30	18 (60)	2(7)	10(33)
18 mois	21	15(71)	0	6(29)
24 mois	11	8 (73)	0	3(27)
Au delà	52	46 (88)	1(2)	5(10)

Les réponses thérapeutiques aux ITK de 2^{ème} génération selon l'ELN 2013 réparties dans le Tableau XIX objectivent :

- **A 3 mois** 15 patients sont évalués: 12 patients (80%) sont en réponse optimale, un patient en alerte soit (7%), et 2 sont patients en échec (13%).

- **A 6 mois**, 13 patients ont été évalués, 8 patients (62%) sont en rémission optimale, 1 (7%) patient en alerte et 4 patients (31%) en échec avec un ratio 1-10%.

- **A 12 mois** on a évalué 30 patients ,18(60%) sont en RMM, 2(7%) patients en alerte et 10(33%) patients en échec.

- **24 mois, nous avons** évalué 11patients ,8 patients sont en rémission optimale et 3 sont en échec thérapeutique.

- **Au delà** de 24mois, 52patients ont été évalués, 46 patients sont en rémission optimale, 1 patient en phase d'alerte et 5 patients en échec thérapeutique.

L'efficacité sur la RMM a été démontrée chez les 2 groupes de patients résistants et/ou intolérants.

- Résultats thérapeutiques selon le type de réponses et selon l'ELN 2013 (Fig 24) :

Sur 142 PCR avec une moyenne de 3PCR /patient (3-13), nous avons enregistré 30 (21%) échecs correspondant à 12 patients, 5 PCR (4%) correspondent à des patients en alerte et 107 PCR (75%) sont en réponse optimale correspondant à 23 patients.

- Dans notre série la plus petite valeur de quantification détectée est de 0,000018%.

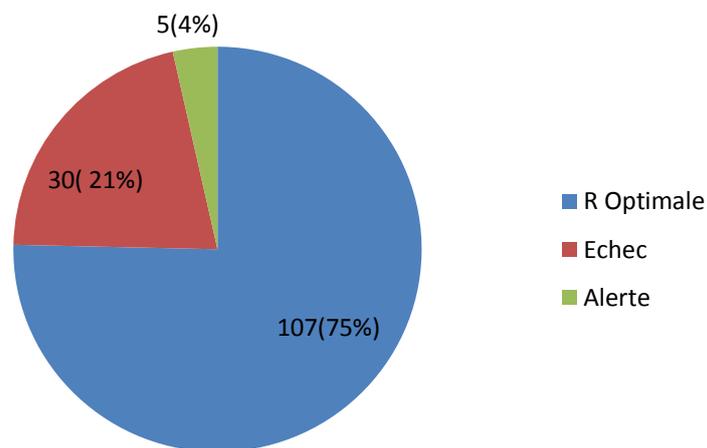


Figure 24: Taux des différentes réponses thérapeutiques

2.2.7.4 Illustration d'un résultat de PCR de patient par GénéXpert

Les résultats sont interprétés automatiquement par le GénéXpert à partir des signaux fluorescents et des algorithmes de calcul intégrés. Ils sont affichés sous forme de deux courbes, une pour le transcrite BCR-ABL (courbe bleu), la seconde est la courbe de référence du transcrite BCR-ABL (courbe grise).

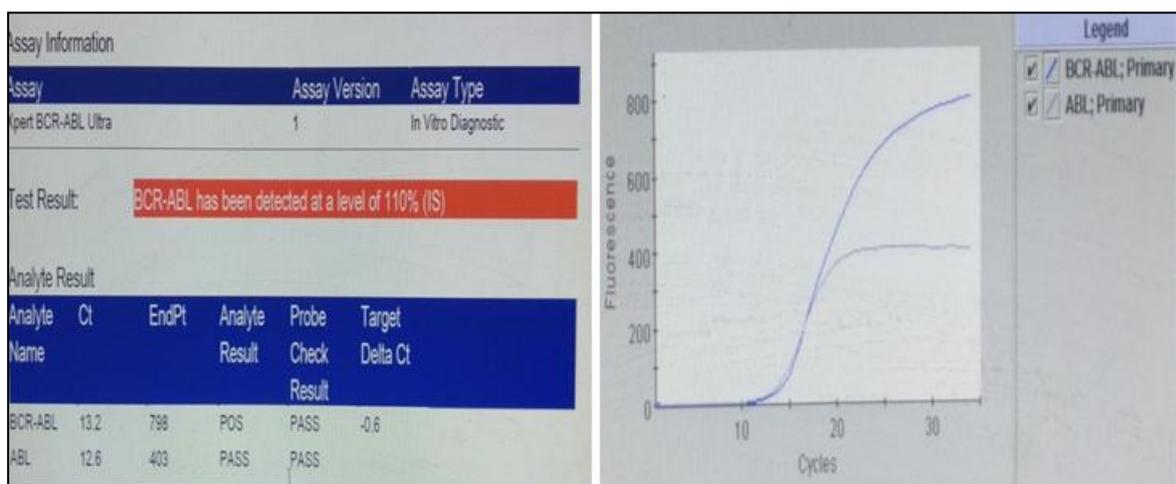


Figure 25: Résultat par le GénéXpert avec présence d'un transcrite bcr-abl à un taux de 110%.

Il s'agit d'un patient âgé de 48 ans qui présente une splénomégalie, l'hémogramme retrouve des GB à 160G/L, Hb à 8 g/dl, Plq à 418G/L, la FISH objective un transcrite BCR ABL à 65% parmi les cellules analysées. Ce patient reçoit de l'imatib. A 12 mois le transcrite BCR-ABL est augmenté à 110%. Le patient bénéficie d'un switch par le Tassigna en deuxième ligne.

Nous avons évalué, l'évolution du transcrite BCR-ABL à plusieurs périodes :

- A 12 mois de traitement par le Tassigna: Le transcrite BCR-ABL est de 0,1%, il correspond à une RMM.

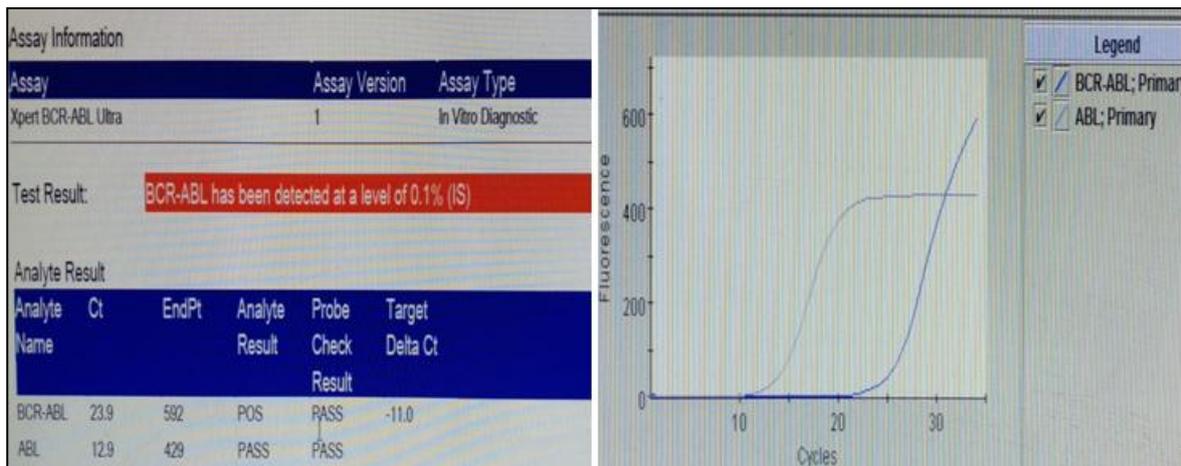


Figure 26 : Résultat par le GénéXpert : rémission moléculaire majeure

- A 18mois : le transcrite BCR-ABL est de 0,01%, il correspond à une RMM4.

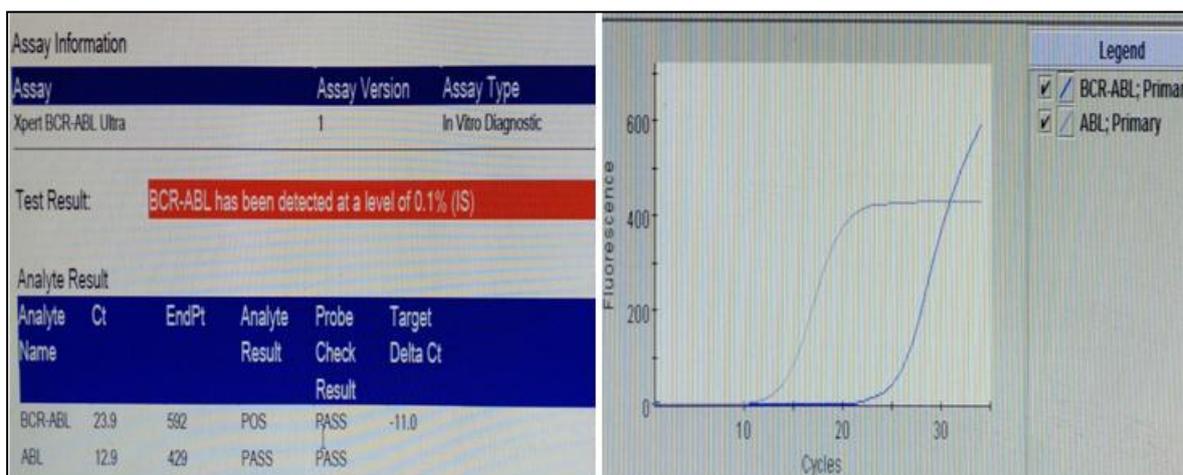


Figure 27 : Résultat par le GénéXpert avec RMM4

- A 24 mois : le transcrite BCR-ABL est de 0,00032%, il correspond à une RMM4, 5.

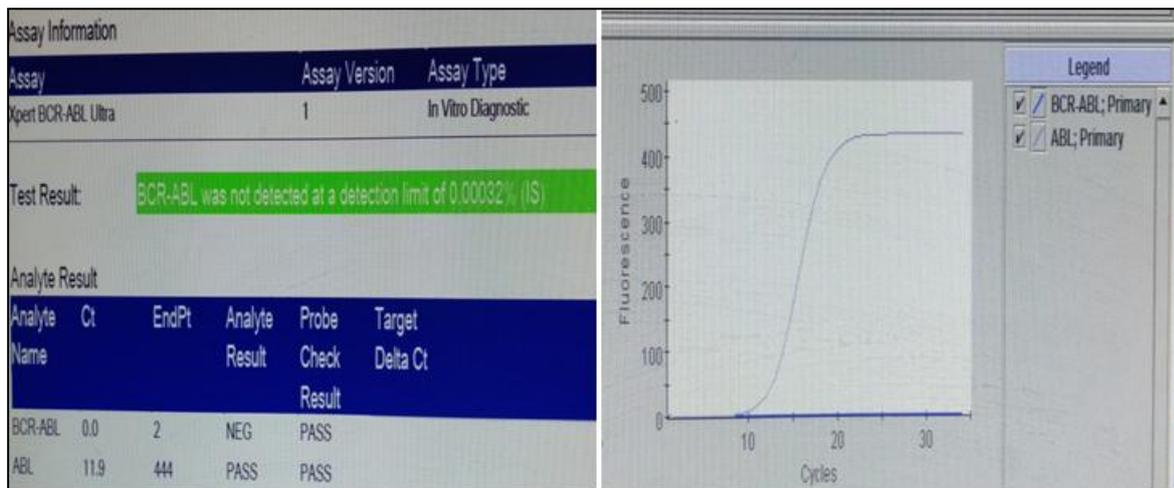


Figure 28: Résultat par le GénéXpert avec RMM4.5

- A 36 mois : le transcrit BCR-ABL au seuil de 0,0001%, il correspond à une RMM5.



Figure 29: Résultat par le GénéXpert avec RMM5

Le patient est sous Tassigna à 800mg /jour depuis le 08/05/2013, les résultats des PCR de contrôle à 48 ,60 et 72 mois sont respectivement de 0, 00082, 0,000081, 0,00023%.

Après le consentement du patient et selon les critères d'arrêt (traitement au moins de 3ans par Tassigna, et si une rémission moléculaire profonde a pu être maintenue depuis au moins un an avant l'arrêt du traitement, avec surveillance de la FNS et de la PCR chaque mois), le 09/01/2019 nous avons stoppé le traitement. Le transcrit BCR-ABL fait avant l'arrêt est de 0,00013%. Les PCR de contrôle sont respectivement de 0,03- 0,044- 0,061- 0,072%-0,091- 0,12% donc le patient passe de la RMM5 à la RMM après 11 mois d'arrêt. Il est toujours sous surveillance.

2.2.7.5 Délai médian de la réponse au Tassigna

Tableau XXX: Délai médian de la réponse au Tassigna

Mois	Nombre de patients évalués	Nombre de patients en RMM	Taux médian du transcrit BCR-ABL
3	15	11	1.7%
6	13	10	0.12%
12	30	13	0.09%
18	21	17	0.05%
24	11	8	0.03%

Délai moyen 10,5 mois (3-18)

- Comme cela est transcrit sur le Tableau XXX, l'évaluation faite à différentes périodes chez les patients ayant bénéficié de la RMM retrouve un délai médian de la réponse au traitement par Tassigna de 10,5 mois (3-18).

2.2.7.6 Analyse des causes de l'échec :

a) Grossesse

Une patiente âgée de 41 ans, mère d'un enfant, ayant un score de Sokal élevé, mise sous Nilotinib en deuxième ligne, en rémission optimale après 3 mois de traitement (taux de transcrit BCR-ABL : 1,3%). Après 10 mois de Tassigna, elle présente une grossesse. Nous préconisons un arrêt thérapeutique. 2 mois plus tard (A la M12), le transcrit BCR-ABL est de 28%, il s'agit alors d'une rechute moléculaire après 2 mois d'arrêt thérapeutique.

b) Perdu De Vue

Trois patients sous Tassigna en deuxième ligne, sont perdus de vue au cours de l'évolution et reviennent après une rechute hématologique ou moléculaire avec une interruption de traitement:

- **Le premier patient** est de sexe masculin, âgé de 56ans, ayant un score de Sokal élevé, après 15 mois de tassigna, l'évaluation moléculaire retrouve une RMM (transcrit à 0,12%), cependant, il est perdu de vue la première fois pendant 6 mois et la seconde fois pendant un an, lorsqu'il est revu à la consultation, il présente une rechute hématologique.

- **Le deuxième patient** est de sexe masculin, âgé de 39 ans, ayant un score de Sokal élevé, l'évaluation moléculaire objective un patient en phase d'alerte. Après 2 ans de tassigna, il est PDV pendant 2ans et lorsqu'il se présente en consultation, l'évaluation objective une rémission hématologique mais un transcrit BCR-ABL à 22%, il est en échec thérapeutique.

- **La troisième patiente** est une femme âgé de 48 ans, avec un score de Sokal intermédiaire, elle est PDV pendant 13mois en résistance primaire au Tassigna, reconsulte, en rémission hématologique mais l'évaluation moléculaire objective un taux de transcrit BCR-BL à 19%, elle est toujours en échec thérapeutique.

c) L'observance

Une mauvaise observance est constatée chez deux patients sous Tassigna en deuxième ligne :

- **La première patiente** est de sexe féminin, âgé de 35 ans avec un score de Sokal élevé, mise sous tassigna après échec à l'imatib, elle interrompe son traitement 10 -15jours / mois. L'évaluation moléculaire après 2ans de tassigna retrouve un transcrit BCR-ABL à 2,3%, malade en échec thérapeutique.

- **Le deuxième patient** âgé de 48 ans avec un score de Sokal faible, après un échec à l'imatib à 400mg, vue l'intolérance hématologique nous n'avons pas augmenté la dose et nous avons switché vers le tassigna. Parallèlement ce patient ne prend pas régulièrement son traitement malgré l'éducation thérapeutique à chaque consultation.

d) La présence d'ACA

Il s'agit d'un patient de sexe masculin âgé de 33 ans ayant un score de Sokal faible, consulte en 2014, il est mis sous imatib puis il est perdu de vue en 2015 sans évaluation. Il est revu en consultation en 2016. Après échec à l'imatib le patient est mis sous tassigna, à 18 mois, l'analyse cytogénétique retrouve la présence d'une t(9,22) associée à une duplication du chromosome Ph, après 12 mois, nous retrouvons un transcrit BCR-ABL à 2,4%. Il est mis sous Dasatinib.

e) L'Echec des 3 ITK

Malgré une prise thérapeutique régulière, 5 patients sous Tassigna dont trois en deuxième ligne et deux en troisième ligne, présentent une résistance des 3 ITK (la recherche de la T315I n'a pas été recherchée faute de moyens). Parmi ces patients, une a bénéficiée d'une greffe de moelle osseuses allogénique, un patient âgé de 69 ans non éligible à la GMO, une patiente n'a pas de

donneur HLA compatible, un patient a refusé la GMO, le dernier patient est décédé par acutisation .

- **Le premier patient** est de sexe masculin âgé de 41ans, ayant un score de Sokal élevé. Il a présenté une résistance primaire à l'imatib avec une PCR à 12mois positive à 16%. Le switch au tassigna prescrit en deuxième ligne retrouve à 12 mois à la PCR un transcrit BCR-ABL à 45% , et au Dasatinib en troisième ligne, un transcrit à la PCR de 37%. Ce patient a refusé la GMO, il est toujours en rémission hématologique sous Dasatinib.

- **Le deuxième patient** est de sexe masculin âgé de 46 ans, ayant un score de Sokal élevé, présente une résistance primaire à l'imatib avec une PCR à 12mois positive à 90% et au tassigna prescrit en deuxième ligne avec une PCR à 12 mois de 110% , et au Dasatinib en troisième ligne, la PCR de contrôle n'a pas été faite, car le patient était en rechute hématologique. Ce patient n'a pas de donneurs HLA compatible, il est mis sous Hydrea vue une hyperleucytose importante (GB : 45G/L). Il décède à son domicile après 72 mois d'évolution.

- **La troisième patiente** est de sexe féminin âgé de 40 ans, avec un score de Sokal élevé, vue la résistance secondaire à l'imatib (après 5 ans d'évolution), au tassigna (PCR à 47% à 18mois) et au dasatinib (PCR à 33% à 18mois) et n'ayant pas de donneur HLA compatible, le Dasatinib est maintenue vue la rémission hématologique.

- **La quatrième patiente** de sexe féminin âgée de 67 ans, ayant un score de Sokal intermédiaire. Après une année d'imatib, elle perd sa rémission hématologique, elle est mise sous Dasatinib en deuxième ligne, sa PCR à 18 mois est de 20% ce qui a justifié le switch vers le Tassigna en troisième ligne cependant la PCR est positive à chaque contrôle (45%). Parallèlement, elle est non éligible à la GMO, la patiente est toujours sous tassigna vue la rémission hématologique.

- **La cinquième patiente** de sexe féminin âgé de 49ans, ayant un score de Sokal élevé, en échec thérapeutique sous imatib à 400mg /j malgré l'augmentation de la dose à 600 mg puis à 800mg, elle est mise sous Dasatinib, la PCR à 12mois est de 57%, nous entamons le tassigna en troisième ligne, la PCR à 12mois est de 14%. Cette patiente à un donneur HLA compatible et elle a bénéficié de la GMO, elle est toujours vivante.

Tableau XXXI: causes de l'échec au Tassigna (n : 12)

Causes	Nombre	%
Grossesse	1	8
ACA	1	8
PDV	3	25
Mal observance	2	17
Echéc aux 3ITK	5	42

f) Les causes du décès (Tableau XXXII)

Trois patients sont décédés, deux sous tassigna en deuxième ligne et un patient sous Dasatinib en troisième ligne.

- **Le premier patient** sexe masculin âgé de 33ans avec un score de Sokal intermédiaire, après un échec secondaire à l'imatib il est mis sous tassigna en deuxième ligne, à un an et demi il acutise en LAM et décède 3mois après.

- **Le deuxième patient** de sexe masculin âgé de 63 ans ayant un score de Sokal élevé, mis sous tassigna en deuxième ligne après un échec secondaire à l'imatib, après 18mois de traitement en RMM , il décède par une néoplasie pulmonaire .

- **Le troisième patient**, de sexe masculin âgé de 46ans, avec un score de Sokal élevé, après un échec thérapeutique aux 3ITK, il décède à domicile, sous Dasatinib en troisième ligne.

Tableau XXXII: les causes de décès selon l'ITK2 (n: 3)

ITK 2	Causes de décès	Nombre	%
Tassigna en 2 ^{ème} L	Acutisation	1	33,3
	Neo pulmonaire	1	33,3
Dasatinib 3 ^{ème} L	Non précisé	1	33,3

2.2.7.7 Les raisons d'un deuxième Switch

Elles sont liées à un échec thérapeutique dans 83% des cas et à un effet toxique dans 17% des cas :

- La résistance primaire a concerné 4 patients, l'un sous tassigna qui a bénéficié d'un switch vers le dasatinib, et 3 patients sous dasatinib que nous avons switché vers le tassigna .
- La résistance secondaire a concerné 1 patient sous tassigna qui a été switché vers le dasatinib
- L'intolérance a concerné un patient sous dasatinib switché vers le tassigna

Tableau XXXIII: Les raisons d'un deuxième Switch

	Resistance I (%)	Résistance II (%)	Intolérance(%)
Tassigna n=2	1(16,6)	1(16,6)	
Dasatinib n=4	3 (50)		1(16,6)

2.2.7.8 Répartition des patients selon la réponse au traitement à long terme

Le taux de réponse au Tassigna selon les critères de l'ELN 2013 répartis au Tableau XXXIV objective à 5 ans, un taux de réponse à 90% et celui-ci devient à 100% au-delà.

Tableau XXXIV: Evaluation de la réponse moléculaire à long terme

Temps	Pts évaluable	Réponse optimale (%)	Alerte(%)	Echec(%)
3 mois	15	12 (80)	1(7)	2 (13)
6 mois	13	8 (62)	1(7)	4 (31)
12 mois	30	18 (60)	2 (7)	10 (33)
18 mois	21	15 (71)	0	6 (29)
24 mois	11	8 (73)	0	3 (27)
36 mois	20	17 (85)	1(5)	2 (10)
48 mois	16	14 (88)	0	2 (12)
60 mois	10	9 (90)	0	1(10)
72 mois	2	2 (100)	0	0
84 mois	4	4 (100)	0	0

2.2.7.9 Répartition des patients selon le type RMM (précoce et profonde)

Tableau XXXV : Répartition des patients selon l'EMR et la DMR

Type de RMM	M3 n : 16	M6 n : 12	M12 n : 17	M18 n : 15	M24 n : 8	M60 n : 10
EMR ($\leq 10\%$)	12 (75%)	8 (67%)				
RMM ($\leq 0.1\%$)	4(25%)	4(25%)	10(59%)	5(33%)	4(50%)	2(20%)
RMM4 ($\leq 0.01\%$)			3(18%)	6(40%)	1(12,5%)	2(20%)
RMM4.5 ($\leq 0.0032\%$)			2(12%)	3(20%)	1(12,5%)	5(50%)
RMM5 ($\leq 0.001\%$)			2 (12%)	1(7%)	2 (25%)	1(10%)

EMR : Réponse précoce à M3 est de 75% et à M6 elle est de 67% .

DMR : Réponse profonde correspondant à RMM4, 4.5 et 5 à 12, 18, 24 et 60 mois est respectivement de 42%, 67%, 50% et 80%.

L'évaluation moléculaire à :

- **12 mois:** 10 (59%) patients sont en RMM, 3(18%) patients sont en RMM4, 2(12%) ont obtenu la RMM4.5 et 2 patients en RMM5, 10pts (33%) n'ont pas répondu, avec 2 pts en alerte.

- **18 mois:** 33% des patients sont en RMM, 40% en RMM4, 20% en RMM4.5 et 7% en RMM5, 6(29%) en échec.

- **24 mois:** le taux de RMM est retrouvé chez 4 pts (50%), celui de la RMM4.5 est retrouvé dans 12,5%, ainsi que pour la RMM4.5 et 25% de RMM5, 3pts sont en échec.

Devenir des patients

Parmi les 5 patients en alerte, 2 sont passés à la rémission optimale, 2 à la phase d'échec et 1 patient est resté en alerte. Pour les 12 patients en échec, 3 patients sont passés à la rémission optimale après la reprise du Nilotinib et 1 est en alerte. Au total 37 patients sont vivants, 29 patients sont en rémission optimale, 6 patients en échec, 2 patients en phase d'alerte.

2.2.8 Etude de la tolérance au Tassigna

2.2.8.1 Répartition des patients selon la toxicité hématologique

11 patients ont présenté 26 événements indésirables hématologiques dont 4 patients ont fait une pancytopenie, 2 patients ont fait une neutropénie avec thrombopénie, 3 patients une anémie, 1 patient une thrombopénie et un autre une neutropénie. La neutropénie était gérable par la réduction de dose, une patiente a présenté une anémie de grade 3/4, a nécessité une transfusion par des culots globulaires et une thrombopénie de grade 3/4 s'est normalisée en un mois après l'arrêt du tassigna en plus du traitement symptomatique (Fig:30).

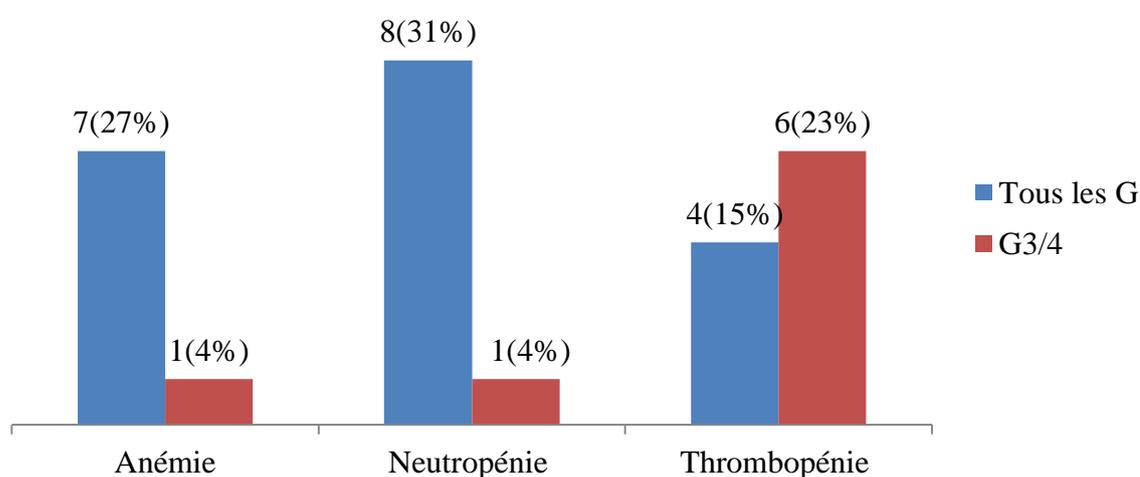


Figure 30 : Répartition des patients selon la toxicité hématologique

2.2.8.2 Répartition des patients selon la perturbation du bilan biochimique

Des anomalies biochimiques sont constatées chez 11 (27.5%) patients dont 2 de grade 3/4 ayant nécessité une interruption thérapeutique temporaire et une reprise de la dose à 400mg/jr, que nous avons augmenté progressivement pour un patient. Une patiente récidive à l'augmentation de dose du nilotinib mais se stabilise sous 400 mg. Les patients développent, en général une hyper-glycémie après une durée thérapeutique de 3ans, parmi eux, 4 patients ont été traités par des hypoglycémifiants oraux et 1 patient par un régime hypoglycémiant. Les anomalies de grade 1/2 n'ont pas nécessité de réduction ni d'arrêt thérapeutique (Tableau XXXVI).

Tableau XXXVI: Effets secondaires extra-hématologiques biochimiques

Effets Indésirables	Nombre	Grade 1/2	Grade 3/4
Hyperlipasémie (%)	3	2 (5%)	1 (2.5%)
Hyperamylasémie(%)	1	1 (2.5%)	0
Hyperglycémie (%)	7	5 (12.5%)	0
Hyperbilirubinémie (%)	4	4 (10%)	0
Hyperchlesterolémie (%)	1	1 (2.5%)	0
Hypertriglycéridémie (%)	1	1 (2.5%)	0
Élévation des transaminases (%)	4	4(10%)	0
Élévation des GGT (%)	3	2 (5%)	1 (2.5%)

2.2.8.3 Répartition des patients selon les toxicités extra hématologiques cliniques

21 effets indésirables extra hématologiques observés chez 7 (17.5%) patients, sont essentiellement à type de rash cutané (25%) apparu au cours du 1^{er} mois et de douleurs ostéo – articulaires (17.5%) après 6mois, une HTA et des vomissements ont été constatés chez un patient pour chacun. Les grades ¾ ont nécessité une réduction de dose et les autres grades sont traités par un traitement symptomatique. (Tableau XXXVII)

Tableau XXXVII : Effets secondaires extra-hématologiques

Effets Indésirables	Tout les Grades (%)	Grades3/4(%)
Rush cutané	9 (22.5)	1(2.5)
Asthénie	6 (15)	0
Douleur	7 (17.5)	0
Céphalée	5 (12.5)	0
HTA	1(2.5)	0
Vomissement	1(2.5)	0

2.2.9 Devenir des patients

37 (92%) patients sont vivants après un suivi médian de 46 mois (12-89) (Fig :31)

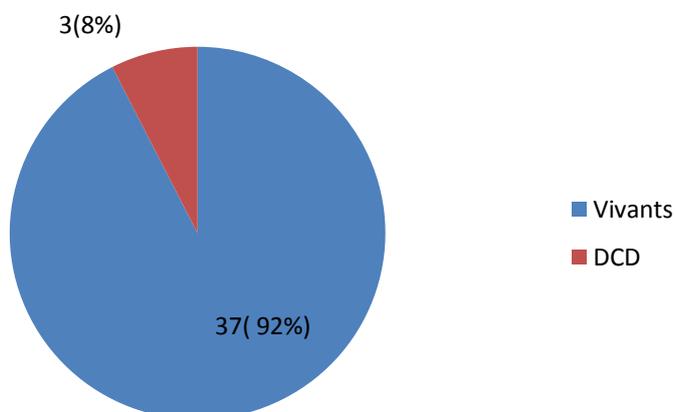


Figure 31: Répartition selon le devenir des patients

- Parmi les patients décédés, 2 patients sous tassigna en deuxième ligne, l'un est décédé à la suite d'une acutisation en LAM (progression) et l'autre en RMM est décédé par complication d'un néo pulmonaire, le 3^{ème} patient résistants aux 3ITK décédé à domicile (Tableau XXXVIII).

Tableau XXXVIII : les causes du décès

Causes du décès	Nombre : N=3	Pourcentage
Progression	1	(33.3%)
Néo pulmonaire	1	(33.3%)
DC à domicile non précisé	1	(33.3%)

2.2.10 Courbes de survies

12 événements ont été observés pendant le suivi des patients

2.2.10.1 Survie Globale

- La Survie globale à 5 ans est de 92.5% IC à 95% [76 ,31-99,48] puis elle se stabilise en plateau au-delà, la médiane n'a pas été atteinte.

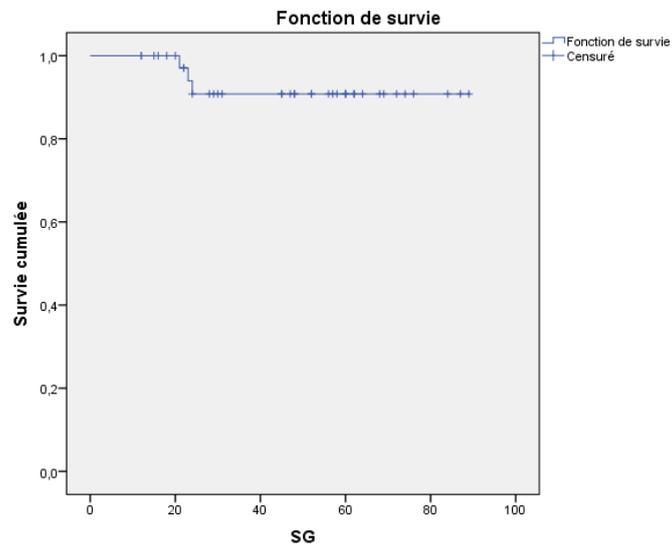


Figure 32 : Survie Globale

2.2.10.2 Survie sans progression

La SSP à 5 ans est de 93% avec IC à 95% (83,21-96,84), la médiane n'est pas atteinte.

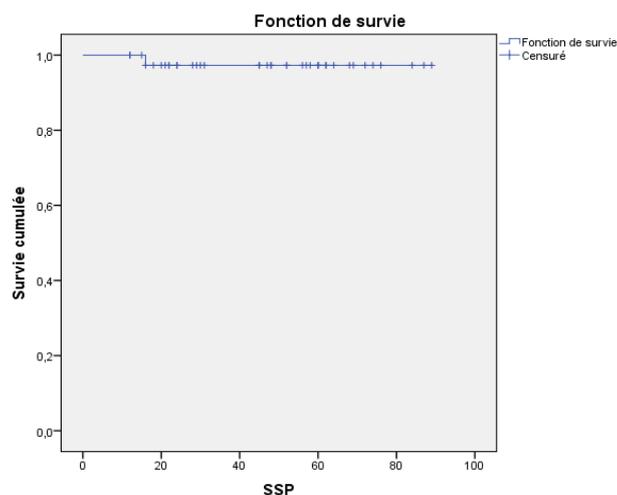


Figure 33: Survie sans progression

2.2.10.3 Survie Sans Evénements

La SSE à 5 ans est de 75% avec un IC à 95%(58,99-79,16), puis elle se stabilise en plateau au-delà, la médiane n'est pas atteinte.

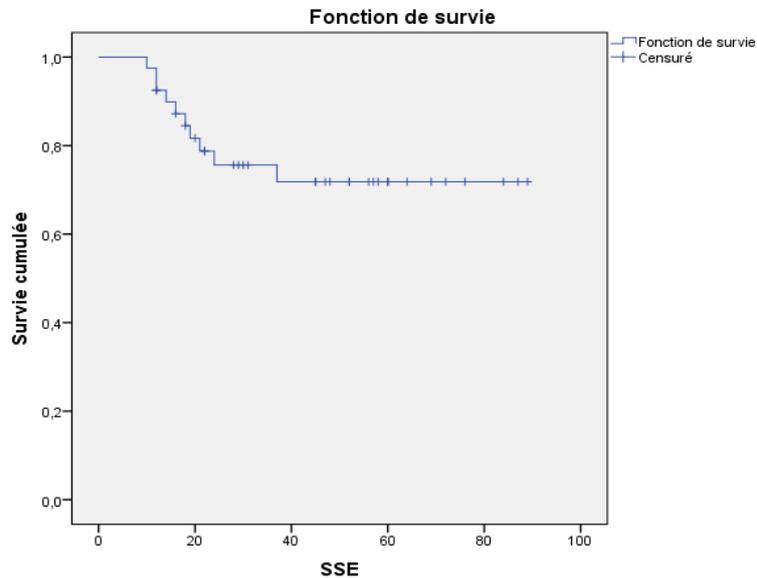


Figure 34 : Survie Sans Evénement

2.2.10.4 Comparaison des survies en fonction des scores pronostiques

2.2.10.4.1 Survies selon le Score de Sokal

a- La survie globale à 5 ans est de 100% du groupe faible risque, vs 93.8% risque intermédiaire, vs 83.3% risque élevé, ($p=0.237$)

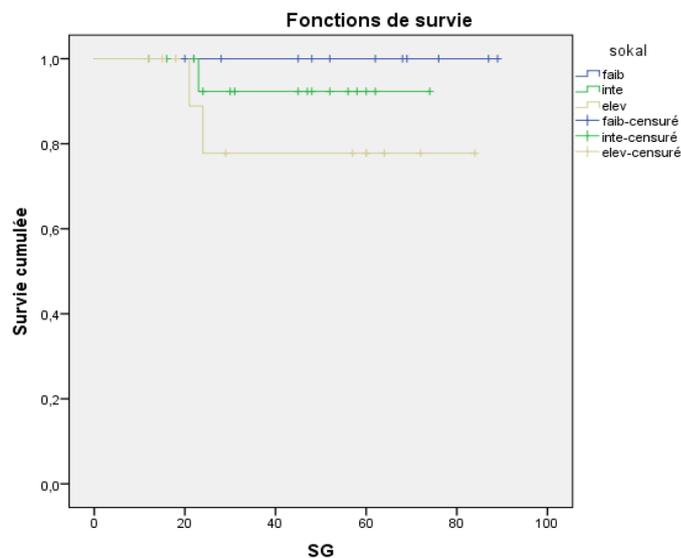


Figure 35 : Survie globale selon le score de sokal

b- La survie sans progression selon le score de Sokal

Elle est de 100% pour le risque faible, de 81.7% pour le risque intermédiaire et de 73.3% pour le risque élevé (p=0.175)

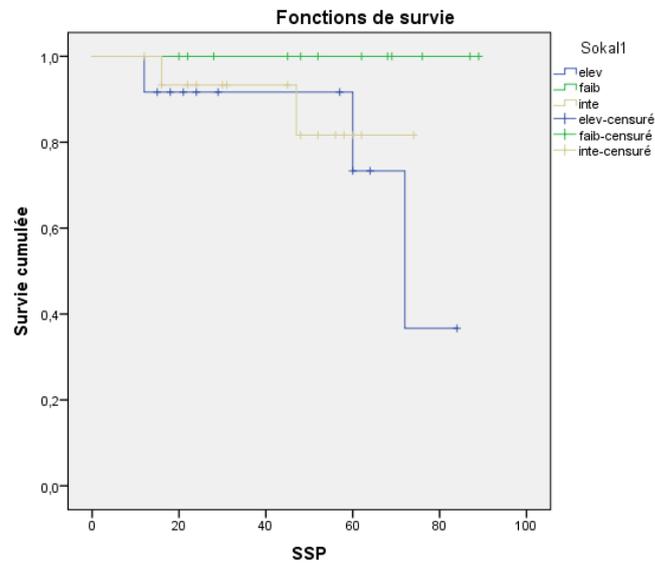


Figure 36: SSP selon le score de sokal

c- La SSE à 5 ans est de 80% pour le faible risque avec un IC à 95% (61.105-86.145), vs 72.9% risque intermédiaire avec un IC à 95% (48.569- 77.664), vs 64% risque élevé avec un IC à 95%(47.338-73.537),, sans différence significative (p=0.618).

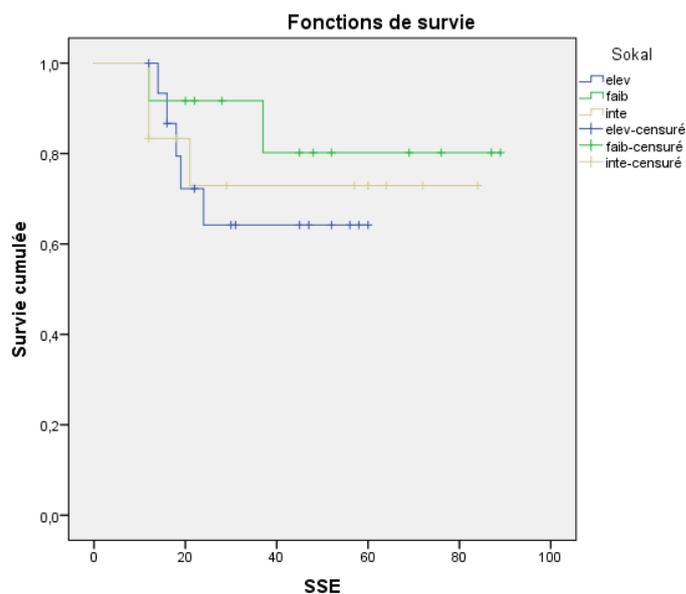


Figure 37: SSE selon le score de sokal

2.2.10.4.2 Score de Hammersmith

a- La survie globale à 5ans pour le groupe faible risque est de 100% et de 50% pour le risque

intermédiaire, vs 42.9% risque élevé, la différence significative ($p=0.003$).
 (1 :faible,2 :intermédiaire , 3 : élevé).

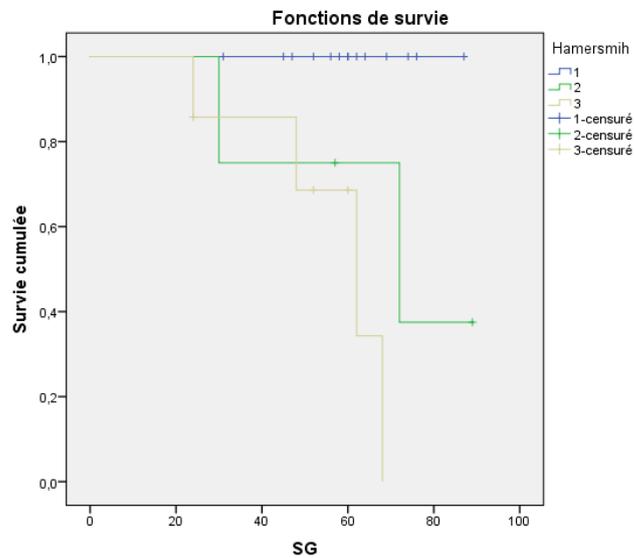


Figure 38 : Survie globale selon le score de Hamersmith

b- La survie sans progression selon le score de Hamersmith

La SSP à 5 ans est de 100% pour les patients avec un score faible et intermédiaire, vs 75% pour le risque intermédiaire et 42.9% pour risque élevé, avec un ($p=0.001$). (1 :faible,2 :intermédiaire , 3 : élevé).

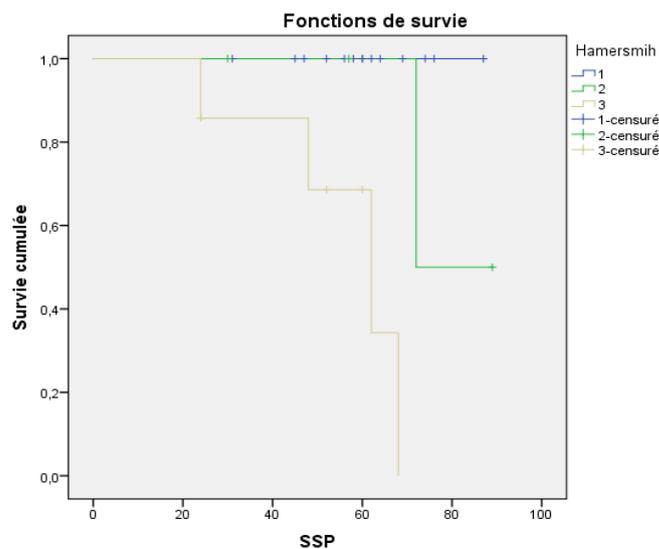


Figure 39: SSP selon le score de Hamersmith

c- La survie sans événements selon le score de Hamersmith

La SSE est de 92.9% (IC 95% :75.576 -97.091) pour le risque faible, vs 75% (IC 95% : 61.263-85.404) risque intermédiaire, vs 57.1% (IC 95% : 65.204-75.650) risque élevé avec une différence non significative (p=0.010). (1 :faible, 2 :intermédiaire , 3 : élevé).

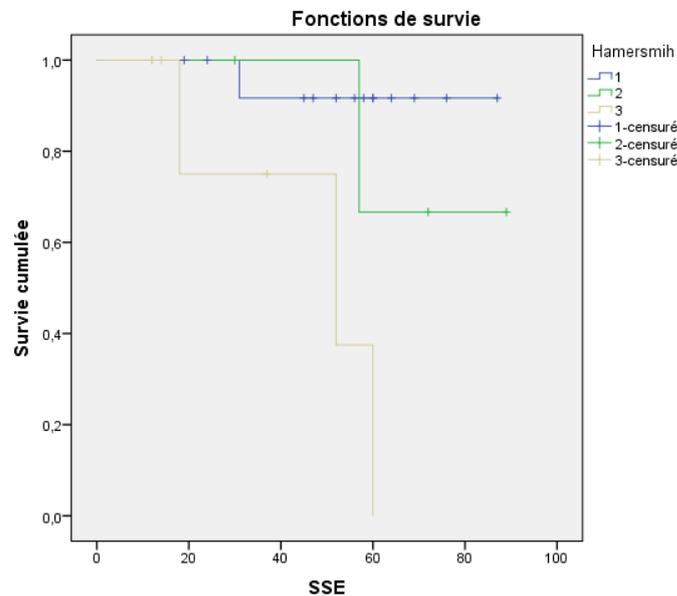


Figure 40: SSE selon le score de Hamersmith

2.2.10.5 Comparaison des survies selon les réponses thérapeutiques

2.2.10.5.1 Survie selon la réponse hématologique

a- SG selon la réponse hématologique

Les patients en RH à 5 ans, ont une survie globale à 97% (IC 95%, 82.577-99.036), vs 33% pour les patients n'ayant pas la RH (IC 95% (15.791-56.876). La différence entre les 2 groupes est significative (p:0.000). La médiane n'est pas atteinte pour ceux qui ont fait la rémission hématologique.

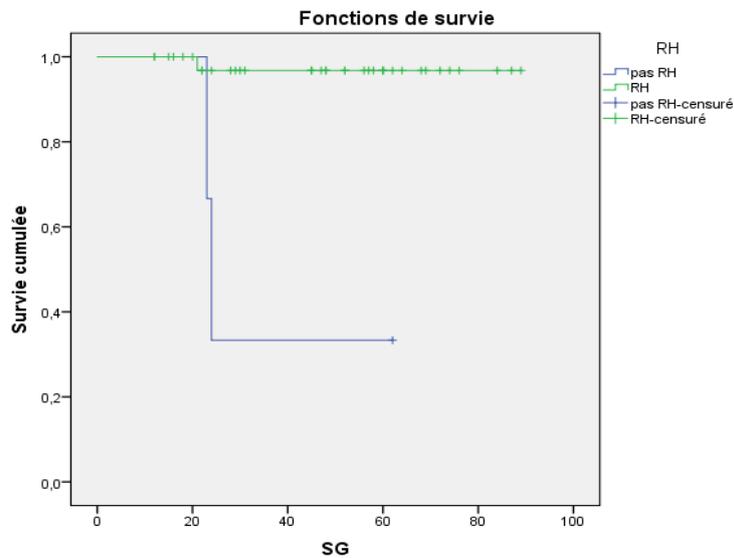


Figure 41 : SG selon la réponse hématologique

b- SSP selon la réponse hématologique

La SSP chez les patients en RH est de 100% vs 66% pour les non répondeurs, la différence est significative (p 0.001). La médiane n'est pas atteinte pour les 2 groupes.

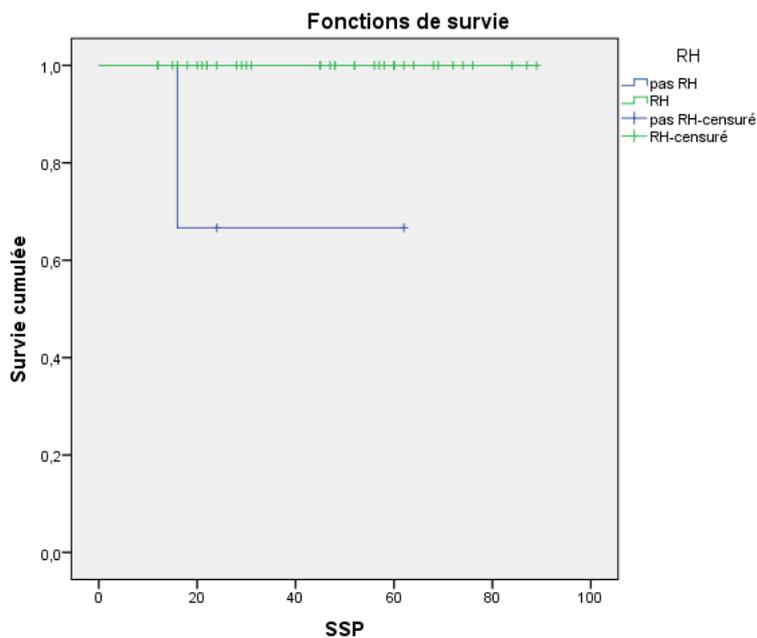


Figure 42: SSP selon la réponse hématologique

c- SSE selon la réponse hématologique

La SSE à 5ans est de 78% (IC 95% : 64.303-83.977) pour les répondeurs, vs 33% (

IC95% :10.419-45.248) à 16 mois pour les non répondeurs, la différence est très significative avec un (p:0.000).

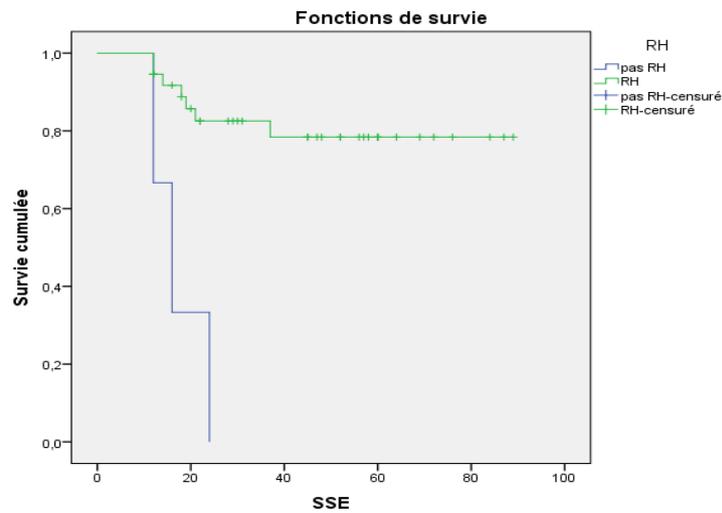


Figure 43: SSE selon la réponse hématologique

2.2.10.5.2 Survie selon la Réponse Cytogénétique

a- SG selon la Réponse Cytogénétique

La survie globale des patients ayant obtenue la RCyM est de 95% (IC 95% :76.541-97.871) et de 40% (IC 95% : 12.323-52.077) pour ceux qui n'ont pas eu de réponse, avec une différence très significative (p=0.001).

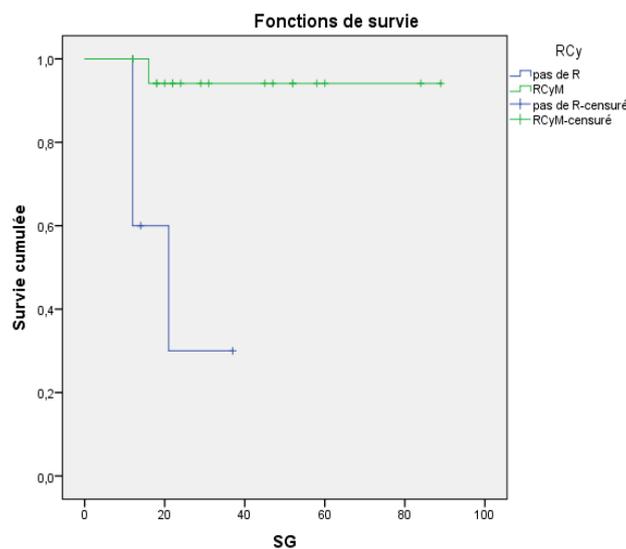


Figure 44: SG selon la Réponse Cytogénétique

b- SSP selon la Réponse Cytogénétique

La SSP des patients ayant obtenue la RCyM est de 100% à 5 ans et de 20%, pour ceux qui n'ont pas eu de réponse, avec une différence très significative (p=0.000).

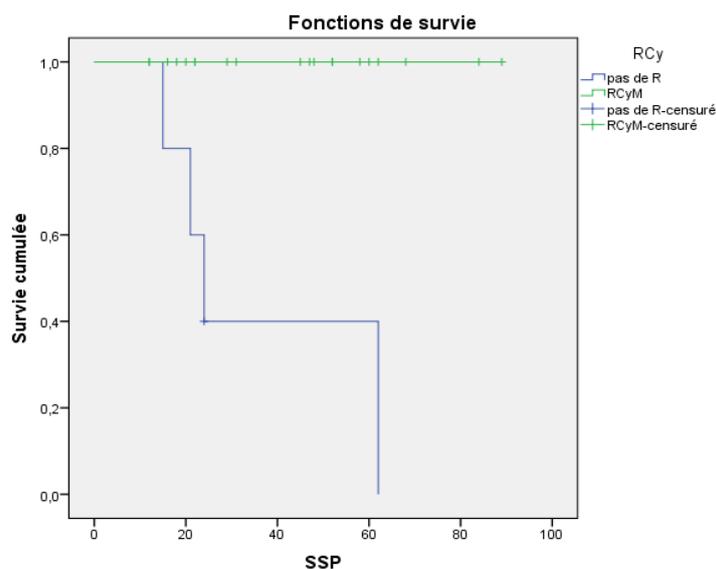


Figure 45: SSP selon la Réponse Cytogénétique

c- SSE selon la Réponse Cytogénétique

La SSE des patients ayant obtenue la RCyM est de 100% à 5 ans et de 60%, pour ceux qui n'ont pas eu de réponse, avec une différence très significative ($p=0.004$)

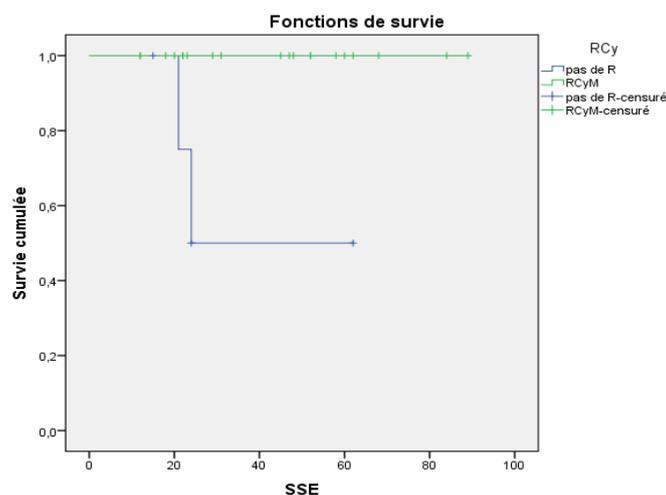


Figure 46: SSE selon la Réponse Cytogénétique

2.2.10.5.3 Survie selon la réponse moléculaire (RM)

a- SG selon la réponse moléculaire

A 5 ans elle est de 94% (IC 95%,47.12-98.62) pour les patients qui ont obtenu la RMM, la

médiane n'est pas atteinte et la différence se rapproche de la signification (P=0.086).

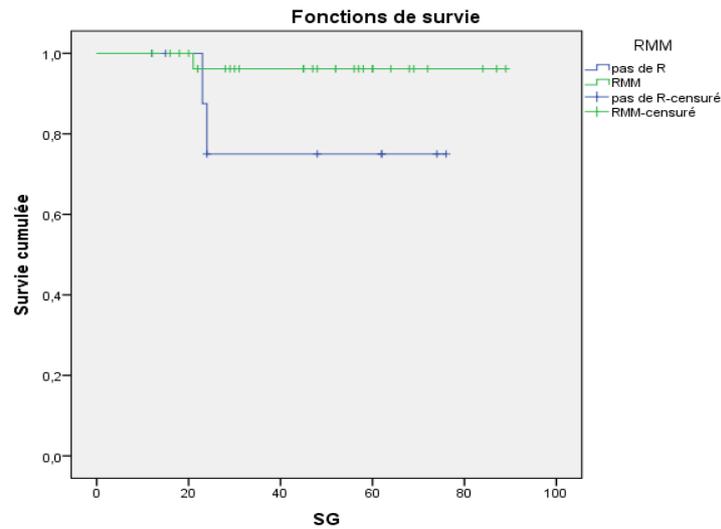


Figure 47: SG selon la RM

b- SSE selon la réponse moléculaire

Chez les patients en RMM, la médiane n'est pas atteinte, avec un taux à 12 mois de 100% vs 80% (12.89- 38.52) à 12mois chez les patients qui ne sont pas en RMM, la différence est très significative (p: 0,000)

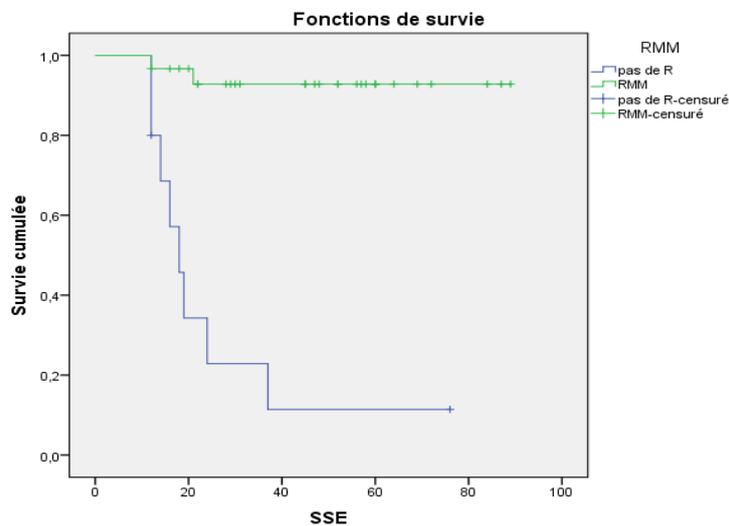


Figure 48: SSE selon la RM

c- SSP selon la réponse moléculaire

La médiane n'est pas atteinte pour les 2 groupes, pour les patients en RMM, elle est de 100% vs ceux sans RMM à 90%, avec un (P = 0.057).

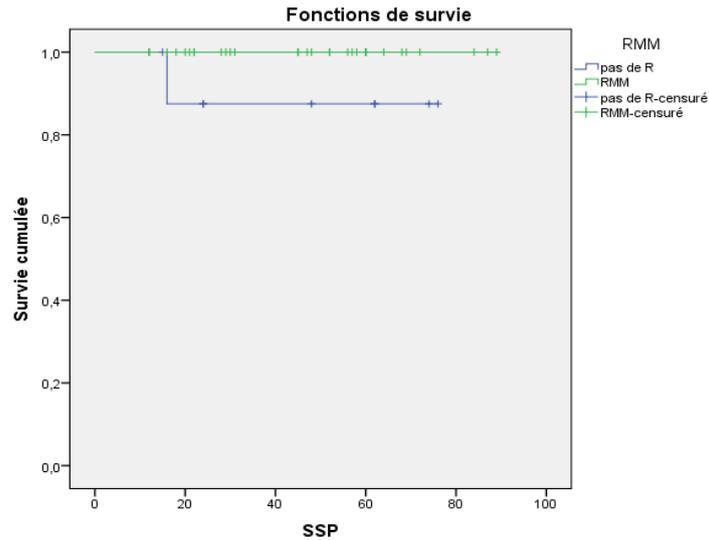


Figure 49 : SSP selon la RM

2.2.10.5.4 Survie selon la réponse moléculaire précoce (EMR)

1EMR à 3 mois

1a- **SG** selon l'EMR : la SG à 5ans est de 100% pour les patients ayant une EMR \leq 10% par contre les patients ayant une EMR $>$ 10%, n'ont pas survécu à 5 ans (p: 0.001)

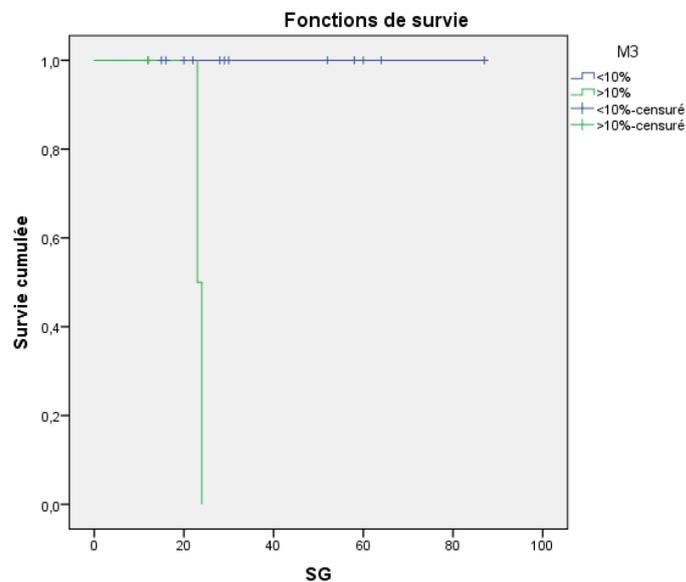


Figure 50: SG selon l'EMR à 3 mois

1b- SSE selon l'EMR : la SSE à 5 ans est de 95% (IC 95%, 69.923-98.231) et pour le groupe $<$ 10 % et pour le groupe $>$ 10%, les patients n'ont pas survécus à 5ans, l'IC 95%,11.649-17.684), la différence est significative (p: 0.014)

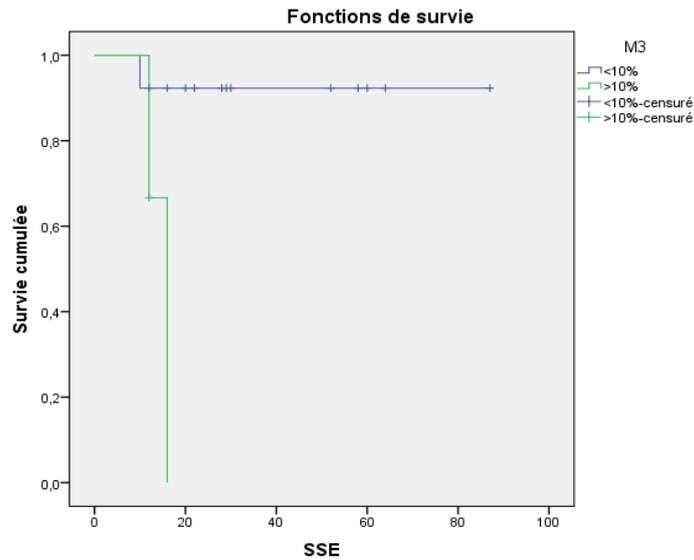


Figure 51: SSE selon l'EMR à 3 mois

1c- La SSP selon l'EMR est de 100% pour les groupes de réponse < 10%, pour les patients ayant une réponse > 10% , la médiane de SSP est atteinte (P=0.046).

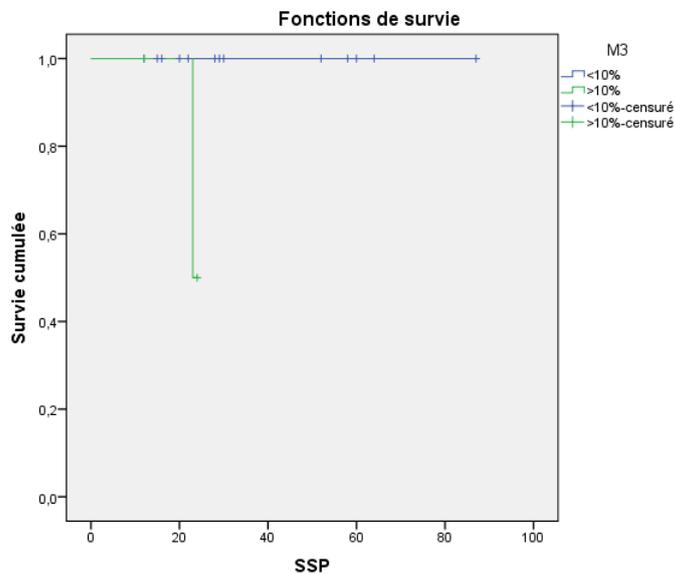


Figure 52 : SSP selon l'EMR à 3 mois

2 EMR à 6 mois

2a- SG selon l'EMR à 6mois: la SG à 5 ans est de 100% pour le groupe $\leq 10\%$, et de 75% pour le groupe >10% cependant il n'y a pas de différence significative (p: 0.157).

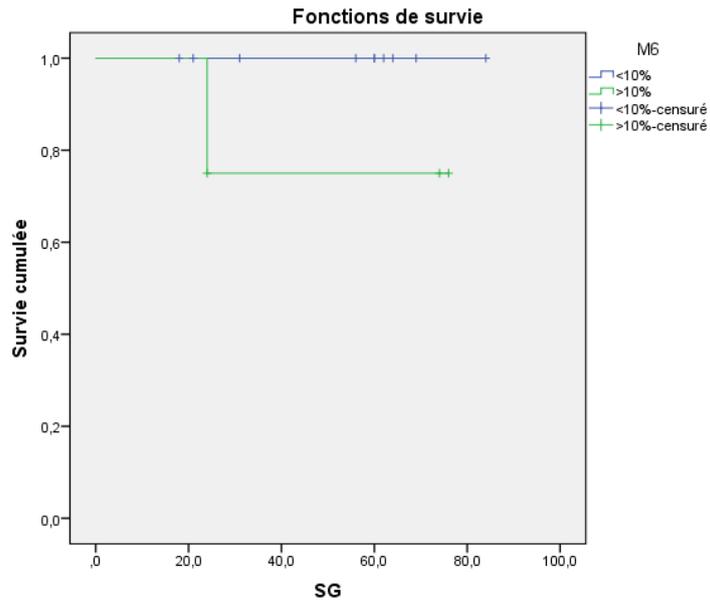


Figure 53 : SG selon l'EMR à 6 mois

2b- SSE selon l'EMR à 6mois: la SSE à 5 ans est de 83% pour le groupe $\leq 10\%$, IC 95% (57.681-85.462) et 22% pour le groupe $>10\%$ IC 95% (4.244-56.256) cependant il y a une différence significative (p: 0.034).

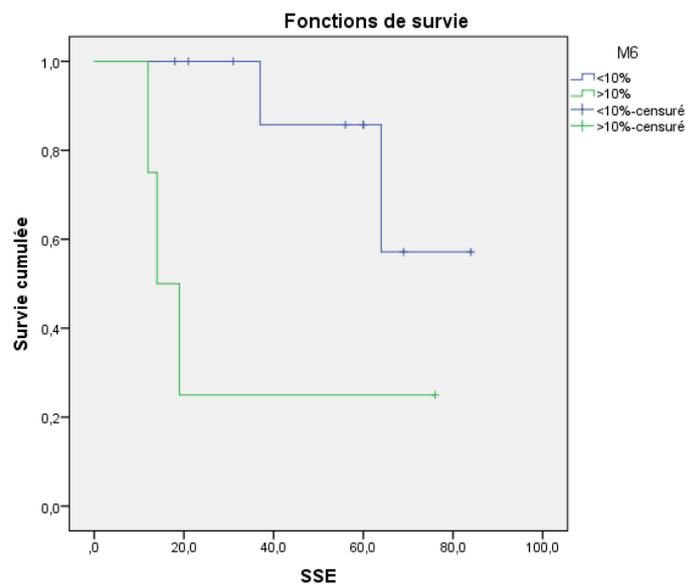


Figure 54: SSE selon l'EMR à 6 mois

2c- SSP selon l'EMR à 6mois la SSP à 5 ans est de 100% pour le groupe $\leq 10\%$, et 75% pour le groupe $>10\%$, cependant il n'y a pas une différence significative (p: 0.157).

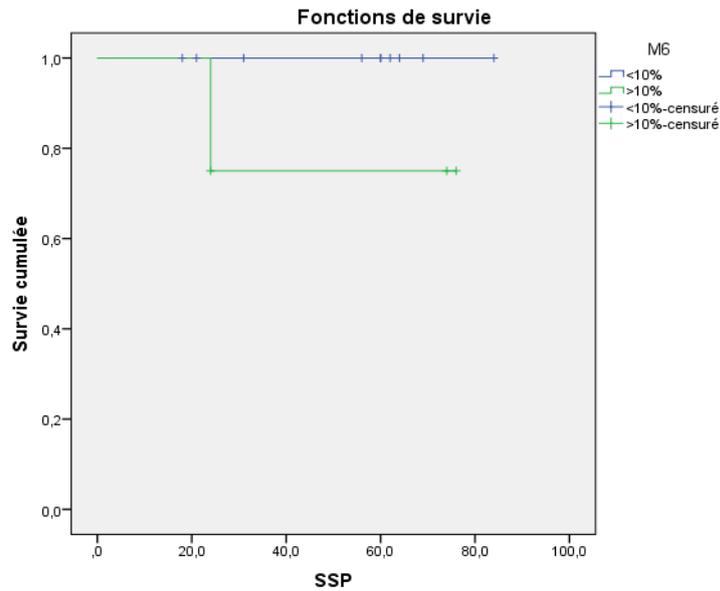


Figure 55: SSE selon l'EMR à 6 mois

2.2.10.5.5 Survie selon la réponse moléculaire profonde (DMR)

a-SG : A 5ans les patients ayant atteints la DMR ont une survie à 100%, et 75% pour ceux n'ayant pas atteints la DMR, la différence est significative ($p=0,026$)

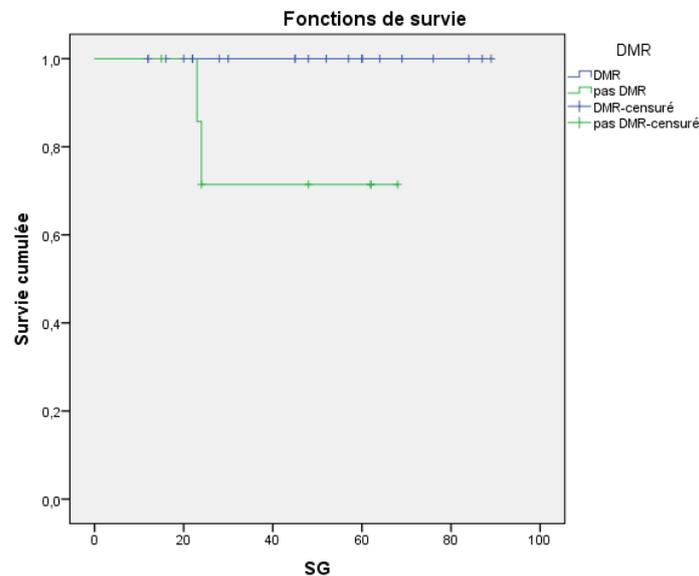


Figure 56 : SG selon la DMR

b- SSE selon la DMR

Nous avons noté 8 événements survenus dans le groupe n'ayant pas atteints la DMR, ils n'ont pas survécu à 5ans, la SSE des patients ayant atteints la DMR est de 100%. La différence est très significative ($p=0.000$).

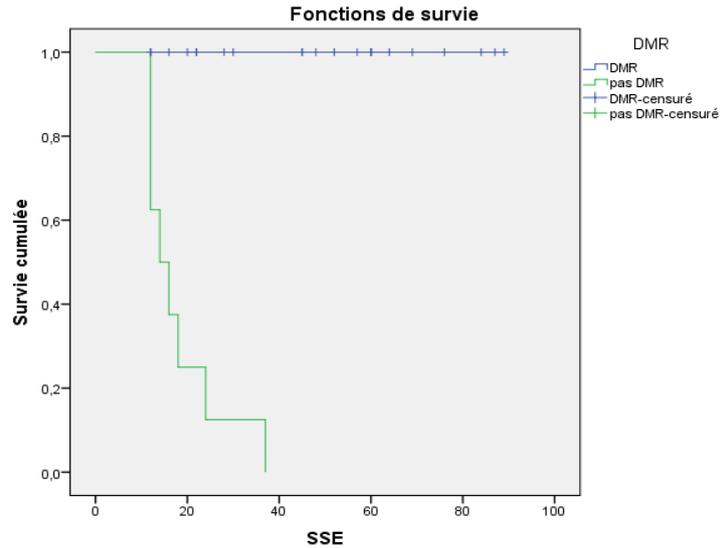


Figure 57: SSE selon la DMR

c- SSP selon la DMR

A 5ans les patients ayant atteints la DMR ont une survie de 100%, et elle est de 87.5% pour ceux n'ayant pas atteints la DMR, la différence n'est pas significative ($p=0,091$)

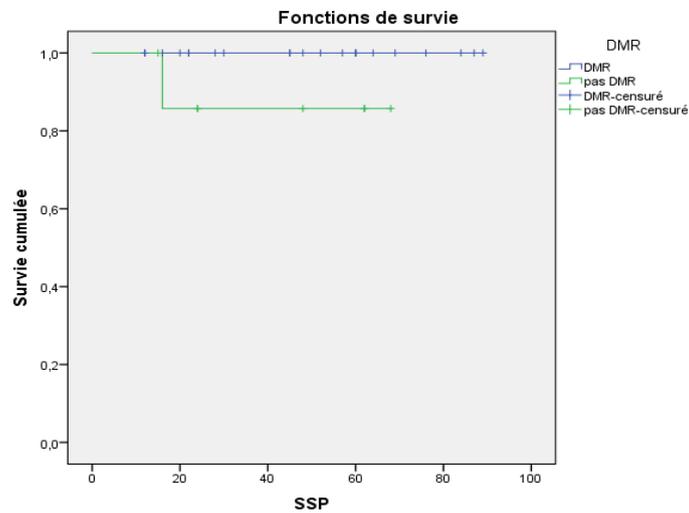


Figure 58: SSP selon la DMR

2.2.10.5.4 Survies selon l'ELN 2013

a-SG selon l'ELN

- Le taux de SG à 5ans est de 100% pour la réponse optimale, 80% pour la phase d'alerte, et 77,8% pour l'échec. La différence est significative ($p= 0.065$)

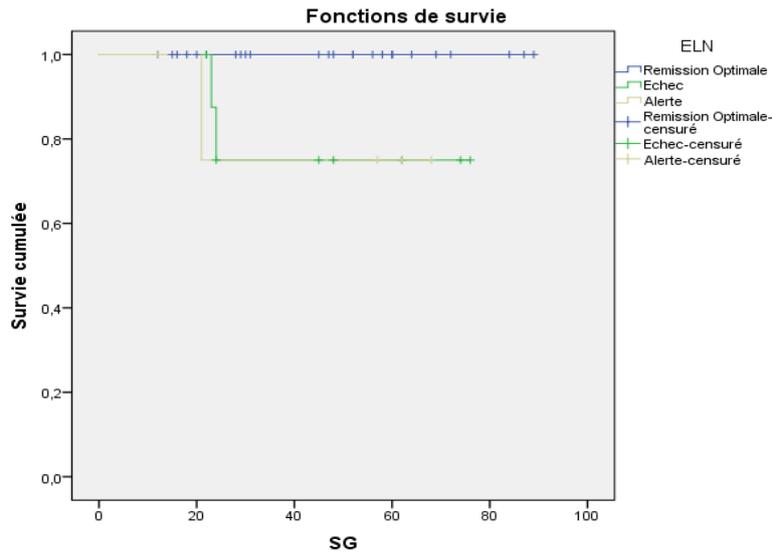


Figure 59 : SG selon les critères de l'ELN

b- SSE selon l'ELN

Le taux de SSE à 5 ans est de 96,2% (IC 95%, 80,347-99,730) pour la rémission optimale, 40% pour l'alerte et l'échec 33% (IC 95%, 16,218-53,486) .la différence est significative (p= 0,000)

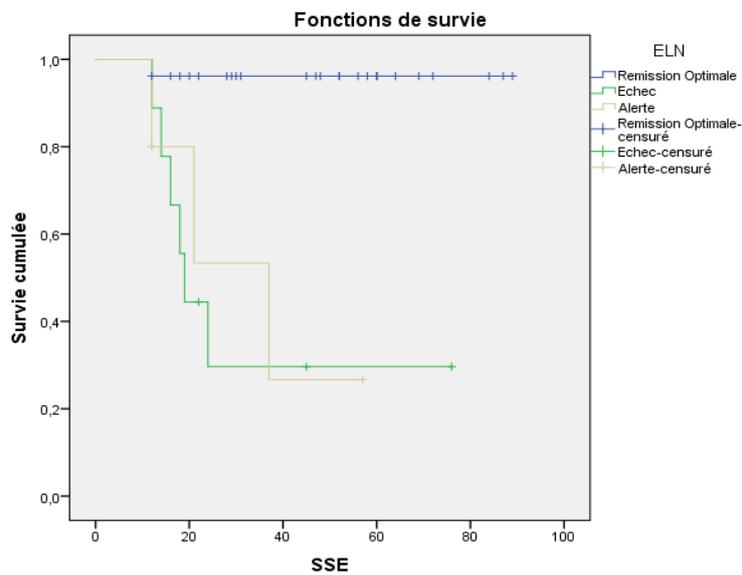


Figure 60 : SSE selon les critères de l'ELN

c- SSP selon l'ELN

Le taux de SSP à 5ans est de 100% pour la réponse optimale de même que pour la phase d'alerte, pour l'échec elle est de 88,9%.La différence n'est pas significative (p= 0.211)

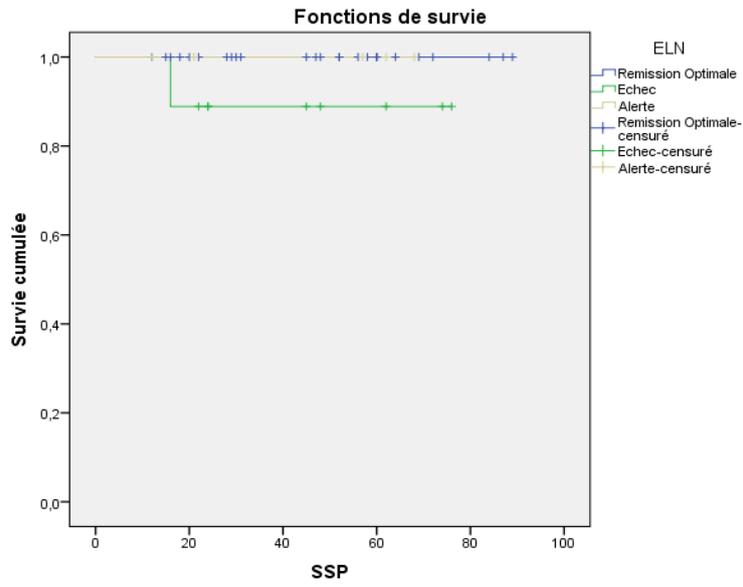


Figure 61: SSP selon les critères de l'ELN

3. DISCUSSION

L'imatinib, qui inhibe l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL, a été introduit comme traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique (LMC) il y a près de 10 ans et a radicalement amélioré les résultats des patients atteints de LMC. L'imatinib a été le traitement standard de la LMC en raison de son activité remarquable et de sa faible toxicité. Malgré les réponses observées avec l'imatinib, une proportion de patients développe une résistance à l'imatinib ou ne tolère pas ses effets secondaires. Cela a conduit au développement de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de BCR-ABL, tel que le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib, qui ont été initialement testés dans des études cliniques sur des patients ayant déjà reçu un traitement par imatinib [196]. Ces molécules ont respectivement une puissance de 325 fois, 20-30 fois et 30 fois plus élevée que l'imatinib contre la kinase BCR-ABL in vitro [197]. Les trois ITK ont une activité contre la plupart des formes mutées de la kinase BCR-ABL qui ont été associées à une résistance clinique à l'imatinib [197]. La prescription de Dasatinib à 100 mg une fois par jour (QD) et nilotinib 400 mg deux fois par jour (BID) ont été approuvés aux États-Unis et en Europe comme traitements pour les patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib.

Nous allons discuter, un état des lieux des patients mis au départ sous imatib comparé aux patients mis sous nilotinib et développer nos objectifs par rapport aux patients mis sous nilotinib résistants ou intolérants à l'imatib ou au dasatinib et faire une comparaison avec les données de la littérature en termes d'efficacité et de tolérance au traitement.

3.1. Intérêt du GeneXpert

L'importance du suivi moléculaire des patients atteints de LMC est maintenant bien établie [198]. Le suivi moléculaire a été mis en place dans notre service depuis 2014 par GeneXpert Céphéide. Le contrôle à long terme de la maladie et le maintien d'une réponse clinique et cytogénétique étaient auparavant l'objectif principal des cliniciens. Plus récemment, la rémission moléculaire maintenue est de plus en plus adoptée comme objectif ultime de la thérapie [199]. L'automatisation est quasi totale avec des temps de manipulation < 30 minutes et une rapidité d'exécution (durée totale du test 2h 30mn). La quantification des transcrits BCR-ABL1 dans le sang des patients atteints de LMC est de plus en plus standardisée permettant d'avoir une évaluation objective de l'évolution de la maladie et de proposer une conduite thérapeutique commune à tous les cliniciens. En effet, au niveau national, presque tous les services d'hématologie utilisent cet appareil pour l'évaluation de la réponse aux ITK, permettant ainsi d'avoir des résultats homogènes et pouvoir faire des comparaisons. Le test Xpert BCR-ABL Monitor représente une alternative robuste et reproductible à la RT-qPCR. Ce test est entièrement automatisé, exprimé en ratio $BCRABL/ABL$ et aligné sur l'échelle

internationale. Il présente une sensibilité dans l'intervalle nécessaire à la prise de décisions cliniques (dégression ou arrêt de traitement) chez les patients ayant achevé une réponse moléculaire de type RM5.

L'objectif de notre travail est d'analyser une série de patients sous Tasigna par le monitoring moléculaire des transcrits BCR-ABL réalisés par GénéXper Céphéide.

3.2 Données épidémiologiques et cliniques

3.2.1 Principales caractéristiques des patients sous Imatib et Nilotinib

Tableau XXXIX: Principales caractéristiques des patients		
Symptômes	Patients sous Imatib (n: 181)	Patients sous Nilotinib (n:40)
Age : moyenne	44(16-69)	42(23-69)
Sexe H/F	87/94 sex-ratio : 0,92	16/24 sex-ratio : 0,67
Profession à risque	2 cas de benzène	2 cas de benzène
Comorbidités	HTA Diabète, Cardiopathies	IDEM
Circonstances de découverte	Hyperleucocytoses, SPM, fortuite	Suivi de consultation
Délai diagnostic	1mois- 1 année	Suivi de consultation
SPM	176 pts (97%) DS moyen : 13cm (0-26)	7pts (DS moyen : 7 cm (4- 12)
Moyenne GB (extrêmes)	215G/L (21-887)	17G/L (2,3-425)
Moyenne Myélémie (extrêmes)	50% (24-93)	28(10-56)
Moyenne Hb (extrêmes)	11(8-15)	12(9-15)
Moyenne Plaquettes (extrêmes)	367 G/L (56-1189)	309 G/L (63-1050)
Sokal F/Inter/élevé (n/%)	68/77/32 (38/42/20)	12/16/12 (30/40/30)
Hashford F/Inter/élevé (n/%)	107/52/22 (59/29/12)	16/14/10 (40/35/25)
Eutos F/élevé (n/%)	119/62 (66/34)	27/13 (67/33)
LTS score F/Inter/élevé (n/%)	69/74/38 (38/41/21)	24/11/5 (60/28/12)
Hammersmith F/Inter/élevé (n/%)	65/82/32 (36/46/18)	8/19/13 (20/47/33)

D'après le tableau XXXIX, les principales caractéristiques des patients sous imatib et Nilotinib, retrouvent une moyenne d'âge similaire, le taux des femmes est toujours plus élevé que celui des hommes, la profession à risque est rare, les comorbidités sont similaires à une population normale, les circonstances de découverte sont celle d'une LMC classique pour les patients pris à la phase initiale de la maladie avec un délai diagnostic entre 1-12 mois. Les globules blancs sont toujours plus élevé au départ, en général, il n'y a pas d'anémie mais parfois une thrombocytose au début de la maladie ou au cours de l'évolution. Les scores pronostiques sont variables ; néanmoins les taux des scores de Sokal et de Hammersmith se rapprochent dans les deux groupes.

Ainsi dans la suite des commentaires, l'étude considère les patients traités par le Nilotinib.

3.2.2 Analyse des patients traités par le nilotinib

3.2.2.1 Comparaison de l'âge et du sexe avec d'autres séries

TABLEAU XL: Age médian et sex ratio dans différentes séries		
Etudes	Age Médian (extrêmes)	Sexe Ratio
Etude Nationale [11]	44 (15-76)	1.12
MD Anderson [65]	57 (21-83)	0.81
Abennebi [200]	43 (14-60)	1.2
Elmouhdi [201]	47.2 (13-77)	0.96
Bougherira [202]	48 (20-69)	1.12
Notre série	42 (23-69)	0.67

Selon les données de la littérature, la LMC est observée chez les patients plus de 50 ans [60]. Dans notre série l'âge moyen au diagnostic est de 42 ans (23-69). Il n'est pas très différent de celui de la série Algérienne [11], Il est un peu plus élevé dans la série d'Annaba et marocaine [202,201].

La prédominance féminine retrouvée dans notre série, se rapproche de celle du MD Anderson [65] et de la série marocaine [201]. Néanmoins les études Algérienne retrouvent des taux un peu plus élevés

3.2.2.2 Profession (Facteurs étiologiques)

L'étiologie de la leucémie myéloïde chronique n'est pas clarifiée jusqu'à présent, très peu de cas familiaux sont décrits et les facteurs génétiques sont très peu incriminés.

Dans notre étude l'exposition à un toxique (benzène) est relevée chez 2(5%) patients, de nombreuses études épidémiologiques et méta-analyses ont étudié l'association de la LMC avec l'exposition au benzène, rapportent des résultats incohérents [18], les analyses les plus récentes fournissent des arguments solides en faveur de l'augmentation des risques relatifs, avec l'augmentation de la qualité de l'évaluation de l'exposition. Aucun autre facteurs étiologique n'a été incriminé dans notre étude (pas de cas familiaux ou d'antécédents de la LMC chez les

ascendants de patients, ni d'antécédents d'irradiation ou de traitement par les immunosuppresseurs). Cependant dans la série Algérienne [10], un traitement par radiothérapie a été rapporté dans quatre cas.

3.2.3 Caractéristiques des patients avant le switch

- Tous les patients étaient en phase chronique (critère de sélection dans l'étude).
- Le PS à 0 retrouvé chez 30 (75%) patients rejoint celui décrit dans l'étude ENESTnd [176].

Tableau XLI : Caractéristiques clinico-biologiques dans différentes séries

Caractéristiques	Notre Série (n=40)	Série Annaba (n=53)	Série MD Anderson (n=123)	Série H Kantarjian (n= 180)
SPM	18%	30%	6%	17%
GB G/l	17.1 (2.3-425)	17.18 (3.18-127)	11.5 (1.8-160.8)	9.9 (0.9-372)
Hb g/dl	12 (9-15)	11.79 (5.9-15.5)	12.3 (7.7-16.6)	12(7.7-17.2)
Plaquettes G/l	309 (63-1050)	366(90-1781)	306(103-1436)	309 (28-2000)

- Selon le tableau XLI :

La fréquence de la splénomégalie est dans l'intervalle des études [65,202, 174].

L'hémogramme objective 15 (37,5%) patients avec une ou plusieurs anomalies :

- **Les Globules blancs** : le taux moyen de globules blancs est de 17,1 G/L (2,3-425), une hyperleucocytose modérée est retrouvée chez 10 patients avec une myélémie moyenne de 28% (10-56%), une leucopénie < 4 G/l est retrouvée chez 5 patients et 25(62,5%) patients ont un taux de leucocytes compris entre 4-10G/L. En fait, le taux des GB est en général modéré dans toutes les séries.

- **L'hémoglobine**: le taux moyen d'hémoglobine est dans l'intervalle des études.

- **Les plaquettes** : le taux moyen des plaquettes de 309G/L (63-1050G/L) est similaire aux autres travaux.

- Le caryotype

Le caryotype permet de mettre en évidence le chromosome Ph chez 95% des cas [152]. Il confirme le diagnostic en retrouvant la t (9 ; 22)(q34 ;q11) classique ou ses variantes dans 4-8 %

des cas, il peut mettre en évidence des anomalies additionnelles (ACA) dans les cellules Ph positives dans 5-10% des cas. Il est rarement normal (< 10% des cas), c'est la classique LMC Ph1 négatif, mais l'anomalie peut être retrouvée par d'autres techniques (biologies moléculaires) [152], l'anomalie chromosomique peut survenir aussi durant le traitement par l'imatib, sa survenue est secondaire à l'imatib [174].

Dans notre série, faute de moyens, le caryotype médullaire n'a été réalisé que chez 15 (37.5%) patients seulement, il a mis en évidence le Ph+ standard avec des ACA à type de trisomie 8 chez un patient et des ACA à type de duplication du chromosome Philadelphie avec Ph chez un autre patient.

- La RT-PCR

L'OMS a défini la LMC comme un syndrome myéloprolifératif Ph1 positif/négatif mais toujours BCR-ABL positif [205]. La biologie moléculaire confirme la présence du transcrite bcr-abl en RT-PCR. Durant la période de notre étude, un total de 144 PCR soit une moyenne de 4 PCR (3-13) par patient correspondant à 40 patients ont été réalisées. Avant le Switch, 38 (95%) patients ont bénéficié d'une PCR RQ-PCR quantitative en temps réel qui a mis en évidence le ratio BCR-ABL/ABL calculé et exprimé selon l'échelle internationale (IS), le taux moyen du ratio est de 24% (1,8-110).

3.2.4 Facteurs pronostiques selon les différents scores (Tab : XLII)

3.2.4.1 Score de Sokal :

Il est nécessaire voire indispensable, d'autant plus que son application est simple puisqu'elle tient compte des paramètres simples et facilement disponibles (âge, sexe, taille de la rate en cm, pourcentage de blastes sanguins, taux de plaquettes et taux d'hématocrite). Ce score représente actuellement l'un des facteurs pronostics majeurs [85].

Dans notre étude la classification pronostic selon le score de Sokal retrouve un groupe intermédiaire chez 16 pts (40%), élevé chez 12 patients (30%), et faible chez 12 pts (30%), nos résultats se rapprochent des séries Algériennes [200] mais différent de ceux de la littérature [90] où le risque faible est de 41% et intermédiaire de 36%.

3.2.4.2 Score EUTOS,

Ce score pronostic, basé sur deux facteurs simples (pourcentage des basophiles et volume de la rate), permet de délimiter deux groupes de patients : un groupe à faible risque, et un groupe à

haut risque. Dans notre série le score d'EUTOS était faible dans la majorité des cas (67%), concordant avec la littérature [90].

3.2.4.3 Score de Hashford ou EURO Score

Il s'agit d'un score pronostic pour la survie des patients atteints de LMC traités par l'interféron alfa [86]. Cet indice est calculé à partir de l'âge, la taille de la rate en centimètre sous le rebord costal, le pourcentage de blastes circulants, le pourcentage d'éosinophiles circulants, la basophilie cotée à 0 si elle est < 3% et 1 dans les autres cas, le taux de plaquettes coté à 0 s'il est < 1500 G/L et 1 dans les autres cas. Le score de Hasford permet de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale.

Dans notre série L'EURO Score était également faible dans 40% des cas concordant avec la littérature [90].

3.2.4.4 ELTS scoring system (score prédictif du décès lié à la LMC) :

Nouveau score qui a été proposé sur une cohorte de patients traités par IM en première intention, il évalue prospectivement l'efficacité anti leucémique et prédire la survie globale. Il se calcule par une formule mathématique complexe, accessible sur le site de l'ELN.

Dans notre étude, le risque est faible dans 60% des cas, intermédiaire dans 27.5% des cas, et élevé dans 12.5% des cas, ce qui concorde aussi avec les données de la littérature [88].

3.2.4.5 Score de Hammersmith scoring system (score de prédiction de la réponse précoce aux inhibiteurs de la tyrosine kynase de deuxième génération (ITK2) .

Dans notre étude, le risque est faible chez 13 patients (52%), élevé chez 8 (32%) et intermédiaire chez 4 (16%) ; les données de la littérature [175] rapportent un taux de risque faible à 30%, intermédiaire à 33.7% e élevé à 36.3%. Par ailleurs, une étude Italienne [206] signale un score faible chez 74% des patients évaluable.

Tableau XLII : Facteurs pronostiques selon les différents scores

SCORE	Notre Série	Abdennebi [200]	Bougherira [202]	ENESTnd [177]
SOKAL, % Faible/Intermédiaire/élevé	12/16/12	22.5/40/37.5	20/36/40	37/28/35
EUTOS, %	27/13	82/18	87/9	Non reporté

Bas/Haut				
Hasford, %	16/14/10	Non reporté	53/30/13	Non reporté
Faible/Intermédiaire/élevé				
ELTS, %	24/11/5	Non reporté	36/43/17	Non reporté
Faible/Intermédiaire/élevé				

3.2.5 Traitement antérieur

- Tous les patients ont été préalablement traités par Hydroxyurée à la dose de 50 mg/kg/jour, une fois le diagnostic confirmé et la leucocytose réduite, on a introduit l'IM à la dose de 400 mg/jour.
- Le traitement par IM a été prescrit après un délai médian de 4,8 (0-144) mois après le diagnostic, concordant avec les données de la littérature (il est de 5 mois et demi dans la série algérienne [200] et n'excède pas 6 mois dans l'étude IRIS).
- Une dose \geq 600 mg/jour d'IM a été préconisée chez 17 (42,5%) patients en échec. Ce taux est plus élevé que celui des autres séries, énoncé au tableau XLIII (répondant à la non disponibilité de l'ITK2).
- Le délai médian depuis le diagnostic jusqu'au Switch aux ITK2 était de 44 mois (3-140), ce taux est variable selon les séries, plus bas dans l'étude italienne [206] et plus élevé dans les autres séries [207,202], la différence n'est pas significative en dehors de la série de Djouadi.

Tableau XLIII : Traitement antérieur selon différentes études

	Notre Série	Annaba [202]	P	Djouadi [207]	P	Etude Italienne [206]	P
Dose standard d'IM (n)	40	53		1007		163	
Escalade de dose, n (%)	17 (42.5%)	8 (15%)		65(34%)		36 (22%)	
Délai médian IM/ITK2, mois [extrêmes]	44 [3 -140]	49.7 [6-137]	0.433	48 ([12-84]	0.044	16.5 [1-149]	0.921

3.2.6 Les raisons du passage en deuxième ligne de traitement (tableau XLIV)

Elles étaient majoritairement liées à un échec du traitement (92% des cas) ou à une intolérance (8% des cas), ces taux se rapprochent des séries nationale et tunisienne, quant à l'étude japonaise, le taux d'échec est plus bas mais celui de l'intolérance est plus élevé [208, 209, 210].

Tableau XLIV : comparaison des raisons du switch

Raison de ITK-2G	Notre série n=40	Série Tunisie n=73 [208]	Série Blida n=26 [209]	Etude Takahashi n=49 [210]
Résistance	37 (92 %)	65 (89%)	22(84.7%)	33 (67%)
Intolérance	3 (8%)	8(11%)	4(15.3%)	16 (33%)

3.3 Réponses thérapeutiques

L'évaluation a concerné tous les patients ayant au moins 3 mois sous Nilotinib .

3.3.1 La Rémission hématologique complète (Tab XLV)

Après 3 semaines de traitement, 35 (87.5%) patients ont obtenu ou maintenu une réponse hématologique complète. Cinq (12,5%) patients étaient réfractaires au Tasigna .Une RHC obtenue après un délai médian de 1an est de 87.5%, nos résultats se rapprochent de ceux de la série algérienne qui rapporte un taux de 87% [202] et de ceux de la littérature [65, 177,210, 202].

3.3.2 La réponse cytogénétique (Tableau XLV)

Évaluée uniquement chez 15 patients soit 37.5% des cas. Le taux de RCyM des patients de 80% (12 patients) se trouve dans l'intervalle des études, dont 2 patients (16.6%) intolérants et 10 (83.3%) résistants à l'IM. La RCyC observée chez 67% des patients (10 patients) est de même dans l'intervalle des séries (Tableau XLV).

Tableau XLV : Comparaison des réponses hématologiques et cytogénétiques

Rémissions	Notre étude	ENEST-nd [203]	Annaba [202]	Etude Blida [209]	MD Anderson [65]
------------	-------------	-------------------	-----------------	----------------------	---------------------

RHC %	87.5	78	87	73.3	84
RCyM %	80	59	93	40	62
RCyC %	67	44	78	20	56

3.3.3 La réponse moléculaire [Tableau XX, XVIII et XXXV]

Les patients sont évalués à différents point de suivi. Le nombre de patients évaluables est plus important à 12 mois (75%). Le niveau médian du transcrit BCR-ABL standardisé à l'IS, était de 24% avant le switch, à 3 mois il passe à 1.7% et à 24 mois à 0.03%, nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature [210]. Le taux de RMM chez les patients évaluables étaient de 25% et de 59% à 6 et 12 mois respectivement et ne concordant pas avec l'étude japonaise [210] qui montre des taux à 38.5 % et 47.8% respectivement mais le taux de RMM4.5 était de 12% à 12 mois concordant avec cette étude.

3.3.4 Comparaison des réponses moléculaires dans plusieurs centres (Tableau XLVI)

3.3.4.1 L'EMR (Early Molecular Response) ou Réponse Moléculaire Précoce : définie par un taux de transcrit BCR-ABL à 3 mois $\leq 10\%$, obtenue chez 75% des patients évaluables (n: 16) est dans l'intervalle des études faites sur le Tasigna [172,202]. Par ailleurs dans l'étude ENEST-nd le Nilotinib a démontré sa supériorité en termes d'atteinte de RM précoce comparé à l'imatib (67%) [211].

3.3.4.2 La RMM : définie par un taux de transcrit BCR-ABL $\leq 0.1\%$, retrouve des taux de 59%, 33% et 50%, respectivement à 12, 18, et 24 mois pour l'ensemble des patients évaluables (Tableau XXXV). L'analyse à 12 mois représentée au niveau du tableau ci-dessous atteste que nos résultats sont dans l'intervalle des séries publiées [203,202].

3.3.4.3 La DMR (Deep Molecular Response) ou Réponse Moléculaire Profonde à RMM^{4.5}, objective à 60 mois, un taux de 50%, celui-ci est dans l'intervalle de ces mêmes séries. Par ailleurs selon l'étude ENEST-nd, le Nilotinib a permis à plus de patients d'atteindre des réponses profondes par rapport à l'IM (54% vs 22%) [Tableau XLVI].

Le temps mis pour obtenir la RMM est aussi dans l'intervalle de ces mêmes séries.

Réponse (mois)	Notre étude n : 40	ENEST-nd n:281	p	Annaba n : 23	p
EMR à 3	75%	89%	0.505	73%	0.970
RMM à 12	59%	43%	0.223	65%	0.842
DMR à 60	50% (RM ^{4.5})	54% (RM ^{4.5})	0.804	47% (RM ⁴ , RM ^{4.5} et la RM ⁵) (à 24 mois)	0.922
Temps jusqu'à obtention de la RMM	10.5	11		8	

3.3.4.4 Facteurs prédictifs de la RMM en analyse multivariée

Des analyses ont été réalisées pour identifier les facteurs prédictifs de la RMM :

Le sexe, l'âge et les raisons du swich , ne sont pas déterminants pour la RMM, par contre le score de hammersmith , la RHC et RCyC ont prouvés leur influence positive sur la RMM.

	Paramètres	P	
RMM 12 mois	Age	0.644	
	Sexe	0.260	
	Raisons du Swich	0.168	
	Scores pronostiques	Sokal	0.609
		Hammersmith	0.019
		RHC	0.016
	EMR	3mois	0.000
		6mois	0.000
		RCyC	0.060

3.3.4.5 Efficacité thérapeutique selon les critères de l'ELN 2013 (Tableau XXXIV)

Selon l'ELN 2013[51], les patients avec un ratio BCR-ABL/ABL $\leq 10\%$ (à 3-6 mois), $< 1\%$ (à 12 mois) et $\leq 0.1\%$ (à tout moment) pour le traitement de tassigna en seconde ligne sont considérés en réponse optimale. Notre étude a confirmé l'efficacité du Nilotinib, puisque la réponse

optimale varie de 60 à 100%, en effet, à 3, 6 et 12 mois et plus, elle est de 80, 62, 60 et 73% puis augmente à 88% et même 100% au-delà comme cela est décrit dans les différentes études [172, 211].

La phase d'alerte, existe entre la phase optimale et l'échec : avertissement anciennement appelée réponse suboptimale. Elle nécessite une surveillance très fréquente pour permettre des changements opportuns en cas d'échec thérapeutique. L'alerte a été signalée chez un faible nombre de patients (5 patients). L'échec (défini par un ratio > 10%, perte de la RHC, perte confirmée de la RMM, perte de la RCyC et mutation CCA /Ph+) à 3, 6 et 12 mois est respectivement de 13%, 31%, 33% puis chute à 10 % au-delà de 24 mois. Ces résultats rejoignent ceux de ces mêmes études.

En résumé, nous avons obtenu une rémission optimale dans 75% des cas, un échec a été estimé à 20% des cas et la phase d'alerte est de 5%. Ces résultats se rapprochent de ceux d'Annaba qui montre une rémission optimale dans 64% , un échec dans 25% et une phase d'alerte chez 11% des patients.

3.4 Tolérance au tassigna

Elle a été évaluée chez tous les patients, la plupart des EI étaient de grade ½. La tolérance était globalement bonne dans notre série. Peu de patients 4(10%) ont présenté une récurrence du même EI, en particulier ce sont des manifestations ostéo-musculaires.

3.4.1 La toxicité hématologique :

Elle affecte les 3 lignées sanguines et survient précocement après l'administration du tassigna. Pour tous les grades et pour le grade ¾, le taux de neutropénie est de 31% vs 4%, celui de la thrombopénie est de 15% vs 23% et l'anémie est de 27% vs 4%.

Cette toxicité est comparée avec les différentes études au niveau du Tableau XLVIII .Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Annaba pour la neutropénie et l'anémie mais différent de ceux de l'étude ENEST-nd et japonaise, quant à la thrombopénie, nos résultats sont dans l'intervalle de ces séries.

Tableau XLVIII: Toxicité hématologique selon les études

Toxicité G ¾	Notre étude n=40	ENEST-nd n=321[172]	P	Etude japonaise n=49 [210]	P	Série annaba n= 23[202]	P
Anémie%	4	10	0.147	14.3	0.075	0	0.450
Neutropénie%	4	30	0.002	28.6	0.005	4	0.697

Thrombopénie %	23	28	0.046	18.4	0.335	13	0.741
----------------	----	----	-------	------	-------	----	-------

3.4.2 La toxicité non hématologique (Tableau XLIX)

Dans notre étude la fréquence des événements indésirables est retrouvée chez 7 (17%) patients ce qui concorde avec la littérature [203,176]. Nous retrouvons peu d'EI grade $\frac{3}{4}$, dont le plus marqué et celui d'un rash cutané retrouvé dans 25 % avec un cas de grade $\frac{3}{4}$ et une asthénie dans 15 %. Les spasmes musculaires sont survenues à une fréquence de 17.5%, ces données sont retrouvées dans l'étude ENEST-nd [203,172], par contre les céphalées sont survenues dans 12.5%, fréquence un moins élevée, que dans cette étude qui montre un taux de 18%.

Tableau XLIX: Evénements indésirables non hématologiques

Tout les Grades	Notre Série n=40	ENEST-nd n=321 [172]	P
Eruption cutanée (%)	25	31	0.571
Douleur musculaire(%)	17.5	24	0.460
Céphalée (%)	12.5	18	0.476
Asthénie (%)	15	20	0.468
Vomissement (%)	2.5	13	0.083

3.4.3 Les anomalies biochimiques (Tableau XXXVI)

Les taux des effets indésirables sont variables et gérables selon les études, elles sont en général de G1/2. Une hyper-bilirubinémie est retrouvée dans 10 % des cas, une élévations des transaminases est survenue dans 10% des cas, cependant une hyperglycémie est retrouvée dans 12.5% des cas , ces résultats ne sont pas concordant avec les données de la littérature [203], qui retrouve des taux plus élevé avec respectivement 72%, 69%, 70% .Une hyperlipasémie est retrouvée dans 7.5% et une hyperamylasémie dans 2.5% des cas, concordant avec l'étude de NILO en 1^{ère} ligne qui a retrouvé une fréquence de 10% et 3% respectivement pour la lipasémie et l'amylasemie [177] .

Le Nilotinib augmente le risque du diabète par diminution de la sécrétion de l'insuline endogène [213], d'ailleurs, les patients ont nécessité un suivi rigoureux avec dosage de l'hémoglobine glyquée et traitement adéquat au besoin. Une hypercholéstérolémie et hypertriglycéridémie ont

été observées dans uniquement 2.5% des cas. Au cours de notre étude aucun patient n'a eu une élévation de l'intervalle QT, ni d'accidents occlusifs artériels, ni de décès toxique.

3.5 Analyse des causes de l'échec

Parmi les 12 patients en échec thérapeutique :

3.5.1 La grossesse

Une patiente est tombée enceinte après uniquement 10 mois de tassigna ayant fait une rechute moléculaire après 2 mois de l'arrêt thérapeutique.

En absence de données spécifiques, les ITK ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue car il existe un risque potentiel pour le fœtus.

3.5.2 Les perdus de vue (PDV) avec interruption de traitement

3 (7.5%) patients sont perdus de vue pendant le traitement à plusieurs reprises et reviennent soit en rechute hématologique ou moléculaire, ce taux est plus élevé que celui de l'étude ENEST-nd (0.93%) [172].

3.5.3 L'Observance

La non observance est un problème connu chez les patients atteints d'une maladie chronique recevant des médicaments à long terme et c'est une cause possible de réponse réduite au nilotinib.

Une mauvaise observance est constatée chez deux patients de sexe féminin qui prennent irrégulièrement le traitement (5%). Dans une étude observationnelle prospective (Évaluation de l'adhésion avec Glivec), l'adhésion au traitement par l'imatinib a été analysée chez 169 patients atteints de LMC pendant une période de 90 jours. Seuls 14 % des patients se sont avérés parfaitement adhérents, avec 71 % des patients prenant moins d'imatinib que prescrit et 15 % prenant plus d'imatinib que prescrit [176].

3.5.4 Les ACA

Après 18 mois de traitement par le nilotinib, l'analyse cytogénétique ayant objectivé une duplication du chromosome Philadelphie chez un patient. Dans la littérature, plus de la moitié des patients en phase blastique présentaient des anomalies cytogénétiques en plus du chromosome Philadelphie [174].

3.5.5 L'échec des 3 ITK

Dans notre étude, parmi les 5 (12.5%) patients qui ont présenté une résistance des 3 ITK (la recherche de la T315I n'est pas réalisée), une patiente a bénéficiée d'une GMO, une autre n'a pas de donneur HLA compatible, un patient a refusé la GMO, le dernier patient est décédé par transformation en leucémie aigue myeloblastique. L'étude tunisienne [208] relève 3 échecs aux 3ITK (27%) et l'étude de Tiribelli retrouve 28% de cas.

3.6 Evolution et analyses des causes du décès

- Parmi les 40 patients, 37(93%) patients sont toujours vivants.

- Trois patients (7,5%) sont décédés, l'un (2.5%), 3 mois après une acutisation en LAM et le deuxième en RMM, par une néoplasie pulmonaire (2.5%) et le 3^{ème} après échec aux 3ITK à domicile. Selon l'étude ENESTnd [177], 3.2% des cas ont développé une deuxième tumeur maligne et selon l'étude italienne [89], le nombre de décès est de 9 pts (13%) dont un, est décédé par transformation (11%), et 4pts (44%) par néoplasme ; selon l'étude tunisienne [208], 1(1.5%) patient décède par progression.

- Dans notre étude, parmi les 15 patients en rémission moléculaire profonde, 14 patients ont refusé l'arrêt thérapeutique, nous avons arrêté le traitement chez un seul (7%) patient après son consentement. L'évaluation moléculaire est réalisée chaque mois. Si au départ le patient était en RMM4.5, le contrôle après 11mois révèle un passage vers une RMM. Actuellement, il est sous surveillance.

- Il est maintenant prouvé que certains patients atteints de LMC en réponse moléculaire profonde stable peuvent arrêter en toute sécurité les ITK. De plus, une rémission peut être obtenue une seconde fois en cas de rechute [212].

3.7 Analyse des survies

Les inhibiteurs des tyrosines kinases de deuxième génération (ITK 2) représentent un progrès certain dans le traitement de la LMC ainsi que dans la survie des patients atteints de LMC qui s'est considérablement améliorée, se rapprochant de celle de la population générale. `

3.7.1 La SG, SSP et SSE

A 5 ans estimées à 92.5%, 93 et 75 sont dans l'intervalle des séries publiées [206, 212, 203,202] (Tableau : L).

Tableau L : Etude comparative des survies									
Survies à 5 ans	Notre étude	Etude Italienne [206]	P	Etude Tunisie [208]	P	ENEST-nd [203]	P	Etude Annaba [202]	P
SG	92.5	89.1%	0.870	90%	0.893	78%	0.478	93.5%	0.972
SSP	93	87.6%	0.824	91%	0.935	64%	0.129	100%	0.834
SSE	75	-		76%	0.987	-		68.6%	0.852

3.7.2 Impact des scores pronostiques sur les survies

3.7.2.1. Selon le score de Sokal, l'étude des survies en termes de SG, SSE et SSP sont respectivement pour le faible risque (100% et 80% et 100%), l'intermédiaire (93.8%, 72.9% et 81.7%) et l'élevé (83.3%, 64% et 73.3%) dans l'intervalle des séries publiées d'une part [204,202,206 ,212] et la différence n'est pas significative entre les différents scores d'autre part (Fig 34,35,36).

3.7.2.2. Selon le score de Hammersmith:

La SG pour les patients à faible risque est meilleure (100%) que celle du risque intermédiaire (50%), qui est encore meilleure que celle du risque élevé (42.5%), la différence est significative ($p=0.003$).

La SSP est de 100% pour le risque faible et 75% pour l'intermédiaire et de 42% , pour le risque élevé, la différence est significative ($p=0.001$).

La SSE est de 92.9%, 75% et de 57.1% pour respectivement les patients à faible risque, risque intermédiaire et risqué élevé, la différence est significative ($p=0.010$).

Nos résultats rejoignent ceux des différentes études publiées [204, 202,206 ,212] .

3.7.3 Facteurs prédictifs de SG et de SSP ou de SSE

En général les facteurs prédictifs d'une meilleure survie sont les taux de RHC, RCyC et RMM.

Ainsi 87.5% des patients en RHC, 80% des patients en RCyC et 88% des patients en RMM sont vivants sans maladie à 60 mois. Concernant la survie globale, les taux de 97%, 95% et 100% respectivement pour la RHC, RCyC et RMM à 60 mois.

Les patients en réponse moléculaire précoce ont plus de chance d'atteindre une meilleure SG et SSP [211].

En effet 100% des patients ayant obtenu une réponse moléculaire avec un ratio BCR-ABL \leq 10% à 3 et 6 mois sont vivants à 5 ans.

A 6 mois pour le groupe >10%, la SG est de 75%.

La SSE est meilleure pour les sujets dont l'EMR à 6 mois et pour le groupe avec un ratio \leq 10% a révélé un taux de survie de 83% par rapport au groupe >10% dont le taux de survie est de 22% avec une p-value significative (p=.0034).

L'obtention d'une réponse moléculaire profonde (DMR : RM4, RM4.5) est primordiale pour pouvoir arrêter le traitement (TFR) [212,213]. Plus la réponse moléculaire est profonde plus le pronostic est favorable avec moins de progression vers les phases avancées et une survie qui augmente.

Tous les patients (100%) qui ont atteint la DMR sont vivants à 5 ans vs 75% pour ceux n'ayant pas obtenu cette réponse, avec une p-value significative (p=0.026). La SSP et la SSE à 5 ans sont de 100% chez les patients ayant atteint une DMR, la différence est significative ou proche (p=0.000, 0.09) respectivement. Ces résultats sont comparables à ceux publiés [172, 212,202].

3.7.4 Selon les critères de l'ELN 2013

Les patients en réponse optimale ont une **SG** à 5 ans (100%) meilleure que l'alerte et l'échec (80% et 77.8% respectivement) avec une différence proche de la signification (p=0.065).

Une **SSP** en faveur de la réponse optimale et l'alerte à 100% et 88.9% pour l'échec n'est pas significatif (p= 0.211).

Une **SSE** pour les patients en réponse optimale de 96.2% meilleure que ceux en phase d'alerte (40%) et d'échec (33%)(p=0.000).

Ces résultats s'accordent avec ceux des séries publiées [202, 176].

4. CONCLUSION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) fait partie des néoplasies myéloprolifératives chroniques. Elle représente environ 15% des cas des leucémies nouvellement diagnostiquées chez l'adulte. La moitié des patients sont dépistés fortuitement lors d'un hémogramme de routine. Le diagnostic génétique fait appel à la cytogénétique qui met en évidence le chromosome Philadelphie sur caryotype sanguin ou médullaire et / ou du réarrangement BCR-ABL1 par la FISH et la biologie moléculaire.

Les patients atteints de LMC ont bénéficié d'une thérapie ciblée efficace, basée sur l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase dont l'imatinib est le premier inhibiteur utilisé. Cependant l'apparition des résistances à ce dernier a permis de développer d'autres ITK (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) plus efficaces que l'imatinib chez la plupart des patients à l'exception de ceux présentant la mutation T315I sensible au Ponatinib.

Dans notre travail, 181 patients atteints de LMC ont été pris en charge au niveau de la consultation du service d'hématologie du CHU de Sétif. Un examen clinique et une étude cyto-hématologique (frottis sanguin et médullaire) sont réalisés ainsi que la cytogénétique (caryotype fait à 102 patients soit dans 56% des cas), la FISH chez 69 patients (38%) et la PCR chez 10 (6%) patients.

Ces patients ont tous été traités initialement par l'imatinib à la dose de 400 mg / jour et bénéficié d'une biologie moléculaire par la technique RT-qPCR (réalisée par l'appareil GeneXpert Céphéide) qui constitue un bon moyen pour le suivi par la quantification du transcrite BCR-ABL afin de statuer sur les différentes réponses moléculaires et en particulier à la recherche d'une résistance primaire ou secondaire.

Les données des patients au début de la maladie et avant le Nilotinib retrouvent : un âge moyen entre 44 ans (18-69) vs 42 (23-69), un sex-ratio de 0,92 (87H/94F) vs 0,67(16H/24F). Le délai diagnostique est entre 1-12mois au début du diagnostic et pour les patients sous Tasigna, lors du suivi en consultation. La durée médiane d'exposition à l'imatinib est de 44 mois (3 -140). Une splénomégalie dans 97% vs 18% des cas. La moyenne du taux des GB est de 215G/L (21-887) vs 17G/L (2,3-425) et la myélémie est de 50% au début vs 28(10-56). La moyenne du taux de l'Hb est de 11g/dl (8-15) vs 12 (9-15) et celle des plaquettes 367(56-1189) vs 309(63-1050). La répartition selon les principaux scores pronostiques retrouve au score de Sokal F/Inter/E (n: 68/77/32 et % : 38/42/20) vs (n: 12/16/12 et % : 30/40/30) et au score de Hammersmith F/Inter/élevé (n: 69/74/38 et % : 38/41/21) vs (n: 8/19/13 et %: 20/47/33). Le switch est statué devant une résistance primaire pour 19 patients (47%) antérieurement sous imatinib, une résistance secondaire pour 15 patients qui étaient sous imatinib et 3patients sous dasatinib soit dans 45% des cas, et pour une intolérance dont 2 patients étaient sous imatinib et 1patient sous dasatinib soit

dans 8% des cas. Parmi 19 patients en résistance primaire, 6 étaient en rechute hématologique, 1 patient en rechute cytogénétique et 12 en rechute moléculaire. Parmi les rechutes cytogénétiques et moléculaires, 13 patients étaient en rémission hématologique. Parmi les 18 patients en résistances secondaires, 17 en RHC se répartissent en 14 rechutes moléculaires, 2 patients n'ont pas eu de RMM, 1 patient après une résistance cytogénétique.

L'évaluation thérapeutique après 3 semaines de traitement objective: 35 (87.5%) patients ont obtenu ou maintenu une réponse hématologique complète. Cinq (12,5%) patients étaient réfractaires au Tassigna. Une RHC de 87.5% est obtenue après un délai médian de 1an. La réponse cytogénétique évaluée uniquement chez 15 patients (37.5% des cas) retrouve, un taux de RCyM chez 80% (12 patients) dont 2 patients (16.6%) intolérants et 10 (83.3%) résistants à l'IM. La RCyC est observée chez 67% des patients (10 patients). La réponse moléculaire évaluée à différents points de suivi selon les recommandations de l'ELN 2013 retrouve à 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 mois et au-delà, un taux de transcrit BCR-ABL standardisé à l'IS respectivement de 80%, 62%, 60%, 71%, 73%, 85%, 88%, 90% et 100% correspondant à la réponse optimale. Les patients en phase d'alerte à 3, 6 et 36mois sont respectivement de 1 patient à chaque étape et 2patients à 12 mois. Les échecs à 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 et 60 mois sont respectivement de 2, 4, 10, 6, 3, 2, 2 et 1 patients. Les causes de l'échec sont représentées par la grossesse (1 cas), la présence d'ACA (1cas), interruption de traitement (3 cas), mal-observance (2 cas) et échec aux 3 ITK(5 cas). Le taux médian du transcrit BCR-ABL est de 1.7%, 0.12%, 0.09%, 0.05%, 0.03% à 3, 6, 12 et 24 mois respectivement et le délai médian de la réponse au Tassigna est de 10.5 mois (3-18).

L'évaluation en termes de SG, SSE et SSP à 5 ans est de 92.5%, 75% et 93% respectivement.

L'évaluation en termes de SG, SSE et SSP selon les principaux scores pronostiques retrouve :

Au score de Sokal F/Inter/E (100%/93.8%/83.3%) , (88%/75%/62%) et (100%/100%/93.8%) respectivement et au score de Hammersmith F/Inter/élevé (100%/50%/42.9%), (92.9%/75%/57.1%) et (100%/100%/75%) respectivement.

L'évaluation à 5 ans en termes de réponse optimale, alerte et échec est pour : la SG, de 100%, 80% et 77.8% respectivement; celle de la SSE est de 96.2%, 40% et 33% respectivement et pour la SSP, elle est de 100% respectivement et 88.9% pour l'échec.

L'EMR à 3 et 6 mois est de 75 % et 67% et l'évaluation en termes de SG et SSP est de 100% et pour la SSE de 95 et 83% respectivement.

La DMR (RMM4, 4.5 et 5) à 12, 18, 24 et 60 mois est respectivement de 42%, 67%, 50% et 80% et l'évaluation en termes de SG, SSE et SSP est de 100% pour ceux ayant atteints la DMR et de 75%, 12.5% et 87.5% pour ceux n'ayant pas atteints la DMR.

Le devenir des patients retrouve, 37 (92%) patients vivants après un suivi médian de 46 mois (12-89) et 3 patients décédés, 2 sous tassigna en deuxième ligne, l'un est décédé à la suite d'une acutisation en LAM (progression) et l'autre en RMM est décédé par complication d'un néo pulmonaire, le 3^{ème} patient résistant aux 3ITK est décédé à domicile

Les EI hématologiques de G ³/₄ sont représentés par l'anémie (4%), la neutropénie (4 %) et la thrombopénie (23%) qui étaient gérées avec des interruptions et des réductions de dose. 21 effets indésirables extra hématologiques sont observés chez 7 (17.5%) patients, on distingue surtout des éruptions cutanées de G ³/₄ (2.5%). Les anomalies biochimiques sont généralement légères, transitoires et faciles à gérer, l'élévation de la lipasémie est notée dans 7.5% des cas et celle de la glycémie dans 12.5% des cas. En effet le Nilotinib en ambulatoire est généralement bien toléré. Notre étude confirme le bénéfice et la sécurité du nilotinib dans la prise en charge des patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatib et traite efficacement les patients présentant une LMC-PC. Le Nilotinib permet de contourner plusieurs mutations ABL kinases, à l'exception de la T315I.

Du point de vue perspectives,

Nous préconisons pour la prise en charge des patients atteints de LMC :

- 1/ Un diagnostic cytologique et cytogénétique pour la mise en évidence de la myélémie, du chromosome Philadelphie et des ACA au début.
- 2/ Une biologie moléculaire afin d'identifier et de typer le transcrit BCR-ABL au début.
- 3/ Ces examens permettront de déterminer si la LMC est en phase chronique, accélérée ou aigue.
- 4/ La stratification en scores pronostiques (Sokal, Hammersmith et ELTS) prédit des réponses thérapeutiques et permet d'individualiser l'indication thérapeutiques des ITK2 à chaque patient.
- 5/ La biologie moléculaire permet de statuer sur l'évaluation des réponses thérapeutiques à différentes phases de l'évolution par un monitoring consenti par les recommandations de l'ELN2013 actualisées en 2020 d'une part et de rechercher d'éventuelles mutations d'autre part.
- 6/ En vue des résultats obtenus par le nilotinib en 2^{ème} et 3^{ème} intention, en termes de réponses et de survies, son indication en première ligne doit être privilégiée chez les patients à haut risque (Sokal, ELTS, ACA majeures) et même chez les autres patients.
- 7/ L'instauration des ITK est indispensable car ils permettent des réponses moléculaires profondes qui accorderaient aux patients l'arrêt thérapeutique (TFR).
- 8/ L'aboutissement à une meilleure qualité de vie passe aussi par une bonne gestion des effets indésirables.

5. BIBLIOGRAPHIE

- 1- Rea D, Cayuela JM. LMC. EMC-Hématologie 2014 ; 9(4) : p : 1-12[13-011-B-10].
- 2-Rousselot P, Diagnostic et traitement de la leucémie myéloïde chronique .Rev Prat 2005 ; 55 :1647-1657.
- 3-Nowell P, Hungerford D, A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia Science .1960:132:1497.
- 4-Arber DA,Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ et al .The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [Review].Blood 2016 ;127(20) :2391-405.
- 5-Ledoux M-P, Natarajan –Ame S. Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions .mt.2013 ; 19(2) :128-38.doi :10.1684/met.2013.0406.
- 6- Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N,et al. Philadelphia chromosomal breakpoint are clustered within a limited region , bcr , on chromosome 22 [Research Support , Non –US Gov't , Research Support , US Gov't, PHS].Cell .1984 ;36(1) :93-9.
- 7-Dalley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr /abl gene of the Philadelphia chromosome [Research Support , Non –US Gov't , Research Support , US Gov't, PHS].Science .1990 ;247(4944) :824-30.
- 8-Sawyers CL .Chronic myeloid leukemia [Research Support , Non –US Gov't , Research Support , US Gov't, PHS, Review].N Engl J Med.1999 ;340(17) :1330-40.
- 9-Djouadi K et al .Etude épidémiologique nationale de la LMC en Algérie: travail coopérative multicentrique sur une période de 16 ans .A propos de 1927 cas (1994-2009).VIIème Congrès National d 'Hématologie; 2010; Oran, Algérie.
- 10-Djouadi K, Hamladji RM, Belhani M, Ardjoun F/Z, Hamdi S, et al. Approche épidémiologique de la LMC en Algérie .Revue Algérienne d'Hématologie .03.2009 N°00:16-19.
- 11-Djouadi K et al. Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique: étude Algéro-Tunisienne à propos de 1195 cas sur 5 ans (2010-2014) .XIIIème Congés Maghrébin.
- 11'-Djouadi k e al. Etude Epidémiologique de la Leucémie Myéloïde Chronique en Algérie, Incidence et prévalence en 2018.
- 18-Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia [Review].
- 13-Monnereau A, Uhry Z, Bossard N,Troussard X et al .Survie des personnes atteints de cancer en France métropolitaine (1989-2013) .Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim sanitaire Idv, editor : 2016.144p. French .ISBN :979-10-289-0206-3.
- 14-Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first –line treatment of chronic myeloid leukemia [Clinical Trial, Phase III, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non US Gov't].Leukemia .2009 ; 23(6) :1045-61.

- 15-Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukemia : an update [Review]. *An Hematol.* 2015 ; 94(2) :015-2314.
- 16-Heysse R, Brill AB, Woodbury LA, Nishimura ET, Ghose T. Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood.* 1960;15:313-31.
- 17-Deininger MW, Bos S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM. Selective induction of leukemia –associated fusion genes by high- dose ionizing radiation [Comparative Study, Research Support, Non –US Gov't]. *Cancer Res.* 1998 ;58(3) :421-5.
- 18-Charbotel B, Fervers B, Droz JP. Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature [Review]. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014; 90(2):99-134.
- 19-T. Leguay, F-X Mahon. Leucémie myeloïde chronique. *EMC Hématologie* 2 (2005)
- 20- Hamladji Rose Marie, Belhani M, Ardjoun Fatima Zohra et al. Leucémie myéloïde chronique, aspects épidémiologique, diagnostic et thérapeutique en Algérie, *Revue Algérienne d'Hématologie* N° 3. Septembre 2010, p.1-42.
- 21- Nicola G, Nabila B, Veronique M, Zahia A, Karim M et al. Leucémie Myéloïde Chronique avec transcrite de fusion variant BCR-ABL1 e19a2 : intérêt de l'identification moléculaire au diagnostic pour le suivi de la maladie résiduelle. *Annales de Biologie Clinique.* 2014 05/01 ; 72 (3) : 359-366. doi :10.1684/abc.2014.0960.
- 22- Wang. J Y. Regulation of cell death by the Abl tyrosine Kinase. *Oncogène* 19 (49), 5643-5650 (2000).
- 23-Wetzler M. et al. Subcellular localization of Bcr, Abl and Bcr-Abl proteins in normal and leukemia cells and correlation of expression with myeloid differentiation. *J Clin Invest* 92(4),1925-1939(1993).
- 24- Fainstein E, Einat M, Gokkel E, Marcell C, Croce CM, Gale RP, Canaani E. Nucléotide.
- 25-Hantschel O, Nagar B, Guettler S, Kretschmar J et al. Amyristoyl/ phosphotyrosine switch regulates c-Abl [Research Support, U S Gov't, Research Support, U S Gov't, Non- P H S]. *Cell.* 2003; 112 (6): 845-57.
- 26-Sawyers CL, McLaughlin J, Goga A et al. The nuclear tyrosine kinase.
- 27-Mahon FX, Reiffers J, Chahine H. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Hématologie.* Paris : 1999.p12.
- 28-Cayuela JM, Huguet F. Le diagnostic de la LMC en 2012. *Oncologie.* 2012 ; 14 :561-68.
- 29-Chomel JC, Sore N, Mayeur –Roussel C. Les syndromes myeloprolifératifs. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2009 ; 24 : 69-85.
- 30- Tuhana. Biologie de la protéine de fusion BCR/ABL : progrès récents. *Hématologie.* 2002 ; 8 (1) : 35-45.

- 31-Hanstschel O, Wiesner S, Guttler T et al. Structural basis for the cytoskeletal association of Bcr-Abl /c-Abl [Research Support, Non- US Gov't].Mol Cell.2005 ; 19(4) :461-73.
- 32-Chomel JC, Guilhot F, Tanzer J, Kitzis A. Mécanismes de l'action oncogénique de Bcr-Abl dans la leucémie myéloïde chronique .médecine / sciences.1995 ; 11 : 1669-78.
- 33- Ren R. Mechanisms of BCR – ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia [Research Support, Non- U S Gov't, Research Support, U S Gov't, P H S, Review].Nat Rev Cancer .2005 ; 5 (3) : 172-83.
- 34-Sirvent A, Benistant C, Roche S, Cytoplasmic signalling by the c-Abl tyrosine kinase in normal and cancer cells [Research Support, Non- U S Gov't, Review].BiolCell.
- 35- Dininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia [Research Support, Non- U S Gov't]. Blood 2000; 96 (10) :3343-56.
- 36-Quintas –Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1- positive chronic myeloid leukemia [Research Support, Non- U S Gov't, Review].Blood .2009 ; 113 (8) : 1619-30.
- 37- Maru Y, Witte ON. The BCR gene encodes a novel serine / threonine kinase activity within a single exon [Research Support, Non- U S Gov't, Research Support, U S Gov't, P H S].Cell .1991 ; 67 (3) : 459-68.
- 38- Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes- Masson AM et al. The chronic myelogenous leukemia – spécifique P210 protein is product of the bcr/abl hybrid gene [Research Support, Non- U S Gov't, Research Support, U S Gov't, P H S].Science.
- 39- Mc Whiter JR, Galasso DL, Wang JY.Acoiled –coil oligomerization domain of Bcr is Essential for transforming function of Bcr-Abl oncoproteins [Research Support, U S Gov't, PHS].Mol Cell Biol.1993 ; 13 (12) : 7587-95.
- 40- Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. Blood.1996; 88 (7): 2375-84.
- 41- Pignon JM. [Bcr –Abl translocation : diagnostic methods and clinical value]
- 42-Shepherd P, Suffolk R, Halsey J, Allan N. Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized tria of interferon in chronic myeloid leukemia : No correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival .British Journal of Haematology .1995 ; 89 (3) :546-554.
- 43- Saglio G, Pane, Gottardi E, Frigeri F, Buonaiuto MR et al. Consistent amounts of acute leukemia associates P190 BCR/ABL transcripts are expressed by chronic myelogenous leukemia patients at diagnosis [Research Support, Non- U S Gov't].Blood.1996 ; 87 (3) :1075-80.
- 44- Burmeister T, Reinhardt R. A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR/ABL fusion transcripts [Research Support, Non-U S Gov't]. Leuk Res.2008; 32 (4):579-85.
- 45- Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L et al. Neutrophilic- chronic myeloid leukemia : a distinct disease witha specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 juncion) [Case Report, Research Support, Non- U S Gov't].Blood .1996 ; 88 (7) :2410-4.

- 46- Etienne G, Mahon FX, [Leukemogenesis and new therapy development : the example of chronic myelogenous leukemia] [English Abstract, Review]. Bull Cancer.
- 47- Hochhaus A, Reiter A, Skladny H, Melo JV, Sick C et al. A novel BCR-ABL fusion gene (e6a2) in a patient with Philadelphia chromosome – negative chronic myelogenous leukemia [Case Report, Research Support, Non- U S Gov't]. Blood .1996 ; 88 (6) : 2236-40.
- 48- Goldman D, Melo JV. Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment [Review]. N Engl J Med .2003; 349 (15) : 1451-64.
- 49- Cilloni D, Saglio G. Molecular path ways: BCR-ABL [Review]. Clin Cancer Res. 2012; 18(4): 930-7.
- 50- Pasternak G, Hochhaus R. Chronic myelogenous leukemia : molecular and cellular aspects [Research Support, Non- US Gov't, Review]. J Cancer Res Clin Oncol .
- 51- Bedi A, Zehnbaauer BA, Barber JP, Sharkis SJ, Jones RJ. Inhibition of apoptosis by BCR-ABL in chronic myeloid leukemia [Research Support, Non- US Gov't, Research Support, US Gov't, PHS]. Blood .1994 ; 83 (8) : 2038-44.
- 52- Dubrez L, Eymin B, Sordet O, Droin N, Turhan AG, Solary . BCR-ABL delays apoptosis upstream of procaspase -3 activation [Research Support, Non- US Gov't]. Blood .1998; 91 (7):2415-22.
- 53- Dai Z, Quackenbush RC, Courtney KD, Grove M, Cortez D et al. Oncogenic Abl and Src tyrosine kinase elicit the ubiquitin –dependent degradation of target proteins through a Ras-independent pathway [Research Support, Non- US Gov't, Research Support, US Gov't, PHS]. Genes Dev. 1998 : 12 (10) : 1415-24.
- 54- Cortes J, O'Dwyer ME, Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia [Review]. Hematol Oncol Clin North Am .2004 ; 18 (3) : 671-84.
- 55- Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M et al. Granulocyte- macrophage progenitors as candidate leukemia stem cells in blast- crisis CML [Research Support, Non- US Gov't, Research Support, US Gov't, PHS]. N Engl J Med .2004; 351 (7): 657-67.
- 56- Johanson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetics evolution of chronic myeloid leukemia [Research Support, Non- US Gov't Review]. Acta Hematol. 2002; 107 (2): 76-94.
- 57- Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis [Research Support, Non- US Gov't, Research Support, US Gov't, Non –PHS, Review]. Blood .2004; 103 (11): 4010-22.
- 58- Sill H, Goldman JM, Cross NC . Homozygous deletions of the p 16 tumor- suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia [Comparative Study, Research Support, Non- US Gov't]. Blood .1995; 85 (8):2013-6.
- 59- Jagani Z, Song K, Kutok JL, Dwar MR, Melet A et al. Proteasome inhibition causes regression of leukemia and abrogates BCR – ABL –induced evasion of apoptosis in part through regulation of forkhead tumor suppressors [Research Support, NIH, Extramural, Research Support, Non - US Gov't]. Cancer Res .2009; 69 (16):6546-55.

60-Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M et al. Chronic myeloid leukemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up [Practice Guideline, Research Support, Non –US Gov't]. Ann Oncol .2012 ; 23 (7) :vii72-7.

61-Treuil P. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib . Act Pharm.2008; 474:25-30.

62-Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, 87(11) :1037-45.

63-Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia : 2016 update on diagnosis, therapy , and monitoring . Am J Hematol. 2016 ; 91(2) :252-65.

64-Sebahoun G. Leucémie myéloïde chronique .In : Sebahoun G, editor .Hématologie clinique et biologique .2éme ed : Arnette ; 2006.Chapter Pathologie de la cellule souche myéloïde ; p.215-233.

65-Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien, Shan J et al. Perspective factors for outcome and response in patients treated with second –generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure [Clinical Trial Phase II]. Blood.2011 ;117(6) :1822-7.

66-Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms : the 2008 World Health Organization criteria and point- of- care diagnostic algorithms [Review]. Leukemia .2008 :22(1) :14-22.

67-Dermejian R, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M et al. The relevance of reticulin stain-measured fibrosis at diagnosis in chronic myelogenous

68-Eclache V, Lejeune F, Détection du chromosome Philadelphie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, places respectives de la cytogénétique de l'hybridation in situ en fluorescence et de l'analyse moléculaire par TR-PCR. Rev Fran des Lab .2002 ;(2002) (339) :37-31.

69-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.

70- Baccarani, M et al : Recommandations de l'European Leukemia Net pour la gestion de la leucémie myéloïde chronique, version de 2013 Blood, 2013 ; .122 :872-84).

71-Chrystel Bilhou-Nabera, Carol B, Alain B et al. 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.

72-Dominique B, Agnès D, Martine Gardembas-Pain et al. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique .Hématologie .Volume, Numéro6, 497-512, Novembre –Décembre 2003, Revue.

73- Dine G, Rehn Y, Brahimi S, Ali Ammar N, Gaillard B et al. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique .Immunoanalyse et biologie spécialisée 2013 ;(28) 201-206.

- 74- Branford S, Hughes TP, Rudzki Z. Monitoring chronic myeloid leukemia therapy By real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. *Br J Hematol*.1999; 107 (3):587-99.
- 75- Feroni L, Wilson G, Gerrard G, Mason J, Grimwade D et al. Guidelines for the measurement of BCR-ABL 1 transcripts in chronic myeloid leukemia [Multicenter Study]. *Br J Hematol* .2011; 153 (2): 179-90.
- 76- Tome 2, Hématologie clinique, La leucémie myéloïde chronique R. Lacroix, F. Sabatier, F. Dignat –George et J. Sampol Laboratoire d'immunologie et d'hématologie, UFR de pharmacie, Aix-Marseille Université.
- 77- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms [Review]. *Blood*.2002 ; 100 (7) : 2292-302.
- 78- Verstovsek S, Lin H, Kantarjian H, Saglio G, Micheli D et al. Neutrophilic –chronic myeloid leukemia : low levels of p 230 BCR / ABL mRNA and undetectable BCR-ABL protein may predict an indolent course .*Cancer* .2002 May 1 ; 94 (9) : 2416-25. Epub 2002/05/17. doi 10.1002/cncr .10490. Cited in : Pubmed ; PMID 12015767.
- 79- Gotlib J, Cools J, Malone JM, Schrier SL et al. The FIP1L1-PDGFR alpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia : implications for diagnosis, classification, and management [Research Support, Non-U S Gov't, Research Support, U S Gov't, PHS, Review]. *Blood*. 2004; 103 (8): 2879-91.
- 80- Cazzola M, Malcovati L, Invernizzi R. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [Research Support, Non-U S Gov't, Review]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011:264.
- 81- Radich JP, Shah NP, Mauro MJ. Integrating current treatment options for TKI resistant chronic myeloid leukemia [Research Support, Non- US Gov't]. *Clin Adv Hematol Oncol*.2014 ; 12(7 Suppl 13) : 3-17.
- 82- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia :2013 [Review]. *Blood* .2013 ;122(6) :872-84.
- 83- Nerli RB, Magdnum PV, Hiremath SC, Patil AY et al. Priapisme-A Rare Presentation in chronic myeloid leukemia : Cas Report. *Urol Case Rep*.2015 ; 4 :8-10.
- 84- Bories D, Devergie A , Lergros L, Mahon FX et al .Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de LMC. *Hématologie* 2003 ; 9 :497-512.
- 85- Sokal JE ,Cox EB, Baccarani M, Tura S , Gomez GA et al . Prognosis discrimination in "good –risk" chronic granulocytic leukemia [Research Support, Non-U S Gov't , PHS]. *Blood* 1984 ; (4) : 789-99.
- 86- Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R et al .A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon – α . *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:850-8.
- 87- Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M et al. A new prognosis score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha .Writing

Committee for the Collaborative CML Prognostic Factor Project Group [Comparative Study, Meta-Analysis, Research Support, Non-U S Gov't]. *J Natl Cancer Inst* .1998; 90 (11): 850-8.

88- Editorial : The pros and cons of new prognostic EUTOS score for chronic myeloid leukemia patients .*Leukemia Research* 37 (2013) 1436-1437.

89- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression – free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment : the EUTOS score [Research Support, Non-U S Gov't].*Blood* .2011 ; 118 (3) :686-92.

90-Pfirschmann M, Baccarani M, Saussel S, Guilhot J et al. Prognosis of long term survival considering disease –specific death in patients with chronic myeloid leukemia [Research Support, Non-U S Gov't].*Leukemia* .2016 ; 30 (1) : 48-56.

91- 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.

92-Roche -L C, Boudry –L E, Mozziconacci MJ. Cytogenetics in the management of "chronic myeloid leukemia ": an update by the group francophone de cytogénétique hématologique (GFCH) [Practice Guideline, Review].*Ann Biol Cnli*.2016; 74 (5): 511-515.

93-Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C et al. Additional chromosome abnormalities in Philadelphia- positive clone : adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy : a GIMESA Working Party on CML analysis [Research Support, Non-U S Gov't].*Blood*.2012 ; 120 (4) : 761-7.

94- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A et al. Evolving concept in the management of chronic myeloid leukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net [Practice Guideline, Research Support, Non-U S Gov't, Review].*Blood* .2006 ; 108 (6) : 1809/20.

95- Crisan AM, Coriu D, Arion C, Colita A, Jordan C. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia [Observational Study, Research Support, Non-U S Gov't].*J Med Life* .2015 ; 8 (4) : 502-8.

96-Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML/ long – term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV [Research Support, Non-U S Gov't].*Blood* . 2011; 118 (26): 6760-8.

97-Jabour E, Kantardjian HM , Abruzzo LV, O'Brien S et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase .*Blood* .2007 ; 110 (8) : 299-5.

98- Bennour A, Saad A, Sennana H. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays [Review].*Crit Rev Oncol Hematol* .2016; 97: 263-74.

99-Kovitz C, Kantardjian H, Garcia –Manero G, et al. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia developing after imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia [Case reports, Research Support, Non-U S Gov't, Review]. *Blood* . 2006; 108 (8): 2811-3.

100-Baccarani M et al. ELN recommendations for the management of CML: *Blood* 2013; 122 :872-884.

101- Turhan A. Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques .*Bull Cancer* 2005 ; 92 : 75- 82.

102-Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK et al. Randomized comparison of interferon –alpha with busulfan and hydroxyureain chronic myelogenous leukemia.The German CML Study Group. *Blood* 1994 ; 84 : 4064 -77.

103- Rousselot P, Rochant H, Turhan AG A et al. Mise au point sur la leucémie myeloïde chronique .*Médecine thérapeutique* .Volume 6, N°2, 129-40, Février 2000.

104-Dorosz Ph. Guide pratique des médicaments .22ème édition .2002 .

105-Guilhot F .Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr/abl. *Hématologie* 1995 ; 1 :133-144.

106- 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.

107-Guilhot F, Roy L, Guilhot J, MillotF. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia .*Hematol Oncol Clin Am* 2004 ; 18 :584-603.

108- Lacotte- Thierry L, Guilhot F. Interféron et hématologie. *Rev Med Interne* 2002 ; 23 : 481-488.

109-Groffen J.et al .Philadelphia chromosomal break point are clustered within à limited region, bcr, on chromosome 22.*Cell* 36(1), 93-99 (1984)

110-Bixby D, Talpaz M.Seeking the causes and solutions to imatinib –resistance in chronic myeloid leukemia [Review].*Leukemia* .2011; 25 (1):7-22.

111- Novartis Pharmaceutique corporation.Glivec : Prescribing information.2017.Available from :https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/gleevec_c_tabspdf.

112-Novartis Pharmaceuticals Corporation .Monographie du mésylate d'imatinib .East hanover, New jersey 2001.

113- Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R et al. Pharmacokinetics interaction between ketonazolol and imatinib mésylate (Glivec) in healthy subjects.*Cancer Chemother Pharmacol* 2004 ; 54 : 290-294.

114- Guilhot F, Hughes T, Cortes J, Druker BJ, Baccarani M et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial [Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *Heamatologica* .2012 ; 97 (5) : 731-8.

115- Cortes J, Kantarjian HM, Goldberg SL, Giles FJ et al. High -dose imatinib in newly diagnosed chronic -phase chronic myeloid leukemia : high rates of rapid cytogenetic and molecular response [Clinical Trial, Phase, Multicenter Study, Research Support, Non- U S Gov't]. *J Clin Oncol* .2009 ; 27(28) :4754-9.

116-Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE et al. Imatinib plus peg interferon alpha -2a in chronic myeloid leukemia response [Multicenter Study Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *N Engl J Med* .2010. 363(26):2511-21.

117- Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ et al. Phase III, Randomized , open -label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular and points : tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study [Clinical Trial, Phase III, Comparative Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *J Clin Oncol* .2010 ;28(3) : 424-30.

118- Baccarani M, Druker BJ, Branford S, Kim DW et al. Long- term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase : final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study [Research Support, Non- U S Gov't]. *Int J Hematol* .2014; 99 (5):616-24.

119-Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib : results from the randomized CML -study IV [Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *J Clin Oncol* .2014 . 32 (5):415-23.

120-Rousselot P, Johnson-Ansah H, Huguet H, Legros L et al .Personalized daily doses of imatinib by therapeutic drug monitoring increase the rates of molecular response in patients with chronic myeloid leukemia .Final results of the randomized OPTIM Imatinib study .*Blood* .2015 ; 126(23).

121- Deininger MW, O'Brien SG, Guilhot F et al .International randomized study of interferon and STI571 (IRIS) 8- year follow up : Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML -CP) treated with imatinib [Poster 1126]. *Blood* .2009.

122- Nicolini F.E, S.D. Resistance à l'imatinib mesylate au cours de la leucémie myéloïde chronique : mécanismes et prise en charge thérapeutique .*Correspondance en Onco hématologie* .2007 : N°3 : 147-152.

123- Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia : a clinical perspective and emerging treatment options [Research Support, Non- U S Gov't, Review]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* .2013; 13(5): 515-29.

124- Chomel JC, Turhan AG. Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies : resistance, persistence and long-term dormancy [Research Support, Non- U S Gov't]. *Oncotarget* .2011 ; 2 (9) 713-27.

125-Apperley JF. Part I : mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia [Review].Lancet Oncol .2007; 8(11): 1018-28.

126-Roufousse R, Beguin Y. [Therapeutic observance in hematology: the particular case of chronic myeloid leukemia] [English Abstract]. Rev Med Liege .2010; 65 (5-6): 409-12.

127-Soverini S, Hochhaus A, Nicolini F.E, Gruber F et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors : recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net [Research Support, Non- U S Gov't Review].Blood .2011 ; 118 (5) : 1208-15.

128- Nicolini FE, Ducastelle S, Corm S. Résistances à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la Leucémie Myeloïde Chronique.Quelle stratégie adopter ? Hématologie .2007 ; 13 (6) : 457-64.

129- Radich JP,Deininger M , Abboud CN , Altman JK, et al. Chronic myeloid leukemia ,Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology .J Natl Compr Canc Net w.2018 ;16 (9) : 1108-1135.

130-DeAngelo DJ, Chen L, Guerin A, Styles A,et al. Impact of timely switching from imatinib to a second – generation tyrosine kinase inhibitors after 12 month complete cytogenetic response failure : A Chart Review Analysis .Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia .2014 ; 14(3) :245-251.doi : 10.1016/j.clml.2013.12.002.

131- Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien SG, Kantarjian HM. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia [Research Support, Non- U S Gov't, Review]. Cancer .2007 ; 109(11) : 2171-81.

132-Nicolini FE, Bachy E, Corms S, Lé OH ,Hayette S et al. Clinical outcome of imatinib mesylate resistant patients harbouring a T315I BCR-ABL mutation , blood (ASH Annual meeting abstracts).

133-Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Baccarani M et al. Long -term Outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia [Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't].N Engl JMed .2017 ; 376 '10) :917-927.

134- Tuliez M.Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique en 2011.Rev Fran des Lab . Juin 2011 ; N°433 :33-40.

135- Rea D.Management of adverse events associated with tyrosine kinas inhibitors in chronic myeloid leukemia [Review].Ann Hematol .2015; 94 (2): 015-2318.

136- O'Brien SG, Guilhot F,Larson RA , Gathmann I, Baccarani M et al. Imatinib compared with interferon and low- dose cytarabine for newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia [Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- US Gov't]. N Engl J Med.2003; 348 (11):994-1004.

137- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinas in chronic myeloid leukemia [Clinical Trial, Phase I, Research Support, Non - US Gov't, Research Support, US Gov't, PHS].n Engl JmED .2001 ; 344(14) 1031-7.

138- Garcia –Manero G, Faderl S, O'Brien SG, Cortes J , Kantarjian H M et al . Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies [Review].Cancer. 2003; 98 (3):437-57.

139- Deininger MW, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib [Review].Pharmacol Rev .2003; 55(3):401-23.

140- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H et al . Five- year follow –up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia [Multicenter Study , Randomized Controlled Trial].N Engl J Med .2006 ;355 (23) :2408-17.

141- Guilhot F, Druker BJ, Larson RA, Gathmann I et al. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine : results from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS^o) trial [Clinical Trial, Phase III, Multicenter Study ,Randomized Controlled Trial ,Research Support, Non - US Gov't].Haematologica .2009 ; 94 (12) :1669-75.

142- Kantarjian HM,Hochhaus A, Saglio G, De Souza C et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome positive, chronic myeloid leukemia : 24- month minimum follow -up of the phase 3 randomized ENESTnd trial [Clinical Trial Phase III, Comparative Study, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't].Lancet Oncol.2011 ; 12(9) : 841-51.

143- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia : 2 –year follow- up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [Clinical Trial Phase III, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't].Blood .2012 ; 119(5) :1123-9.

144- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Final 5-year Study Results of DASISION : The Dastinib Versus Imatinib Study in Treatment –Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial .J Clin Oncol .2016 ;34 (20) :2333-40.

145- Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim W et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib.

146- Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf H et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : results from the BELA [Clinical Trial Phase III, Comparative Study, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't].J Clin Oncol.2012 ; 30(28) : 3486-92.

147-Cortes JE ,K im DW,Pinilla-Ibarz J,DiPersio J et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome- positive leukemia [Clinical Trial ,Phase II , Research Support , NIH, Extramural , Research Support , Non –US Gov't].N Engl J Med .2013 ;369 (19) :1783-96

148-Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia : an international, randomized, open –label, phase 3 trial [Clinical Trial Phase III, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial].Lancet Oncol.2016 ; 17(5) : 612-21.

- 149- Tokarski JS, Hewitt JA, Chang CY, Cheng JD et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib – resistant ABL mutants [Research Support, NIH, Extramural, Research Support, US Gov't, Non- PHS].Cancer Res .2006 ; 66 (11) : 5790-7.
- 150- Kantarjian HM, Giles F, Quintas-Cardama A, Cortes JE. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia [Review].Clin Cancer Res .2007 ; 13 (4) : 1089-97.
- 151- Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, Cortes JE. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome – positive leukemia : practical considerations [Research Support, Non-U S Gov't , Review].Cancer .2009 ; 115 (7) : 1381-94.
- 152-Shah NP , Tran C, Lee FY , Chen P, Norris D , Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor [Research Support, Non-U S Gov't , Research Support, U S Gov't, PHS].Science .2004 ; 305 (5682) : 399-401.
- 153- Cortes JE, Jimenez CA , Mauro MJ et al. Pleural Effusion in Dasatinib –Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in chronic phase : Identification and Management [Review] .Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017 ; 17(2) : 78-82.
- 154- Bardin C, Tafzi N, Decleves X, Huet E, Chast F .Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. 104- Squibb Bristol Meyer .Spricel : Full Prescribing Information. Rev Franc des Labo.2007; 395: 31-35.
- 155- Squibb Bristol Meyer .Spricel : Full Prescribing Information .Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021986s016s0171bledt.pdf. 2015.
- 156-Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, Matloub Y, Sinha R, Cortes JE. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion [Research Support, Non-U S Gov't].Cancer .2010 ; 116 (2) : 377 -86.
- 157-Etinne G. Traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase de 2eme génération chez les patients en échec d l'imatinib .Oncologie .2012 ; 14 : 589-595.
- 158- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian HM, Donato N et al. Dasatinib in imatinib resistant Philadelphia chromosome –positive leukemia [Clinical Trial Phase I, Research Support, NIH, Extramural, Research Support, Non- U S Gov't].N Engl JMed.2006. 354(24): 2531-41.
- 159- Hochhaus A, Baccarani M, Kantarjian HM et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib [Research Support, Non- U S Gov't] Leukemia .2008; 22(6):1200-6.
- 160- Guilhot F ,Apperley JF , Kim DW , Baccarani M, Hochhaus A et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib – resistans or intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase [Clinical Trial Phase II,Multicenter Study , Research Support, Non- U S Gov't]. Blood .2007; 109(10) :4143-50.
- 161- Cortes JE, Rousselot P, Kim DW, Baccarani M et al. Dastinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib –resistant or intolerant chronic

myeloid leukemia in blast crisis [Clinical Trial Phase I, Clinical Trial Phase II, Multicenter Study, Research Support, Non- U S Gov't]. *Blood* .2007; 109(8):3207-13.

162- Kantarjian HM, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P et al. Dasatinib or high -dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib : a randomized phase 2 trial [Clinical Trial Phase II, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *Blood* .2007; 109(12) : 5143-50.

163- Hochhaus A, Kim DW, Rousselot P et al. Dasatinib dose and schedule optimization in chronic -phase CML resistant or intolerant to imatinib : results from a randomized phase -III trial (CA 180034)[abstract]. *Haematologica* .2007; 92 (suppl 1) : 128-129.

164- Shan NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D et al. Intermittente target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib -resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia [Clinical Trial Phase III, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, NIH, Extramural , Research Support, Non- U S Gov't]. *J Clin Oncol* .2008; 26(19):3204-12.

165- Shan NP, Kim DW, Kantarjian HM, Rousselot P et al. Potent, transient inhibition BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase, chronic myeloid leukemia patients with resistance , subnormal response or intolerance to imatinib [Clinical Trial Phase III, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *Haematologica* .2010; 95(2):232-40.

166- Shan NP, Rousselot P, Schiffer C, Cortes JE et al. Dasatinib in imatinib -resistant or -intolerant chronic phase, chronic myeloid leukemia patients: 7- year follow- up of study CA180-034. *Am J Hemaol* .2016 Sep ; 91(9) : 869-74. Epub 2016/05/20. doi :10.1002/ajh.24423. Cited in Pubmed ; PMID 27192969.

167- Dombret H, Ottmann OG, Goy Y et al. Dasatinib 140 mg QD vs 70mg Bid in advanced -phase CML or Ph(+) All resistant or intolerant to imatinib ; results from a randomized, phase III trial (CA180035) [abstract] [abstract 0859]. *Haematologica* .2007; 92 (suppl1) : 319.

168- Kantarjian H, Shan NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic -phase , chronic myeloid leukemia [Clinical Trial Phase III, Comparative Study, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *N Engl Med* .2010; 362 (24) : 2260-70.

169- Bardin C, Tafzi N, Declèves X, Huet E, Chast F. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique . *Rev Francoph Lab* 2007 ; 395 :31-35.

170- Novartis Pharmaceuticals Corporation, inventor, Tasisa (nilotinib) Prescribing Information .2017.

171- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien SG et al. Nilotinib in imatinib -resistant CML and Philadelphia chromosome positive ALL [Clinical Trial Phase I, Research Support, Non- U S Gov't]. *N Engl Med*.2006 ; 354 (24) : 2542-51.

172- Giles FJ, Coutre PD, Pinilla -Ibarz J, Larson RA et al. Nilotinib in imatinib -resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase : 48- month follow-up results of a phase II study [Clinical Trial Phase II, Comparative Study, Multicenter Study, Research Support, Non- U S Gov't]. *Leukemia* .2013 ; 27(1) : 107-12.

173- Le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance : 24-month follow-up results [Clinical Trial Phase II, Research Support, Non- US Gov't]. *Leukemia* .2012 ; 26(6) : 1189-94.

174- Giles FJ, Kantarjian H, le Coutre PD, Baccarani M et al . Nilotinib is effective in imatinib –resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase [Research Support, Non- U S Gov't]. *Leukemia* .2012; 26 (5): 959-62.

175- Cortes JE, De Souza CA, Ayala M, Lopez JL, Bullorsky E, Shah S et al. Switching to Nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR) : a randomized , open –label trial. *Lancet Haematol* .2016 Dec ; 3(12) :e581-e591. Epub 2016/11/29. doi : 10.1016/S2352-3026(16) 30167-3. Cited in: Pubmed ; PMID 27890073.

176- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD et al. Nilotinib vs imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [Clinical Trial Phase III, Comparative Study, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't]. *N engl JmED* .2010. 362 524° /2251-9.

177- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase : 5- year update of the randomized ENESTnd trial [Comparative Study Randomized Controlled Trial]. *Leukemie*.2016 ; 30 (5) : 1044-54.

178- European medicines agency .Science medicines health. Résumé EPAR à l'intention du public. Bosulif. E. EMA/42251/2013. EMEA/H/C/002373.

179- Cortes JE, Gambacorti –Passerini C, Deininger MW et al. Bosutinib Versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia : results from the randomized BFOR trial . *J Clin Oncol* .2018 ; 36 (3) : 231-237.

180- Lettre du laboratoire Ariad aux professionnels de santé . ICLUSIG (ponatinib) : nouvelles recommandations concernant les risques d'événements vasculaires occlusifs. Décembre 2013.

181- Melo JV, Chuah C. Novel agents in CML therapy : tyrosine kinase inhibitors and beyond [Review]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2008 : 427.

182- Bene MC, Cartron G. Biologie des inhibiteurs de tyrosine kinase . *Correspondances en onco-hématologie*.2009 ; IV(1) : 20-26.

183- Sorel N, Cayssials E, Brizard F, Chomel JC. Treatment and molecular monitoring update in chronic myeloid leukemia management . *Ann Biol Clin* .2017 ; 75(2) : 129-145.

184- Jabbour E, Cortes JE, O'Brien SG, Giles FJ, Kantarjian HM. New targeted therapies for chronic myelogenous leukemia : opportunities to overcome imatinib resistance [Review]. *Semin Hematol*.2007 ; 44 (1 Suppl 1) : S 25-31.

185- Hehlman R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukemia [Research Support, Non- U S Gov't, Review]. *Lancet* .2007 ; 370 (9584) : 342-50.

186-Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX et al. Chronic myeloid leukemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[Pratice Guidline]. Ann Oncol .2017 ; 28 (suppl_4).

187-Giraudier S. Imatinib en première ligne dans la LMC en 2012 : un traitement « dépassé ».Oncologie .Springer-Verlag France 2012.doi 10.1007/s10269-012-2221-2.

188-Michel Tulliez .Traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. Nouvelles approches diagnostique en hématologie. Rev Francophone des laboratoires. Septembre –Octobre 2007 .N° 395.

189- Michel Tulliez. Traitement de la leucémie myeloide chronique (LMC) en 2011.Revue Francophone des laboratoires – Juin 2011-N° 433.

190-Giles FJ, Cortes J, Jones D, Bergstrom D, Kantarjian H et al. 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.

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

192- Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European Leukemia Net recommendations for the management of CML [Review]. Ann Hematol. 2015 ; 94 (2) :015-2322.

193-Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors : review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results [Research Support NIH, Extramural, Research Support, Non- U S Gov't, Review].Blood .2006 ; 108 (1) :28-37.

194-Branford S, Yeung DT, Parker WT, Roberts ND et al. Prognosis for patients with CML and > 10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline [Randomized Controlled Trial, Research Support, Non- U S Gov't].Blood .2014; 124(4) :511-8.

194- Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelle G. Present and future of molecular monitoring in chronic myeloid leukemia [Review].Br J Haematol.2016 ; 173(3) : 337-49.

195-Saglio G, Baccarani M. Traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique : nouveaux horizons et mise à jour. Clin Lymphome Myélome Leuk. 2010 ; 10 :169-176. doi: 10.3816/CLML.2010.n.026. [PubMed].

196-Saglio G, Baccarani M. Traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique : nouveaux horizons et mise à jour. Clin Lymphome Myélome Leuk. 2010 ; 10 :169-176. doi: 10.3816/CLML.2010.n.026. [PubMed].

197-O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T et al. Activité in vitro des inhibiteurs de Bcr-Abl AMN107 et BMS-354825 contre des mutants du domaine kinase Abl résistants à l'imatinib et cliniquement pertinents. Cancer Rés. 2005 ; 65 :4500–4505. doi: 10.1158/008-5472.CAN-05-0259. [PubMed].

198- Olavarria E, Kanfer E, Szydlo R, Kaeda J, Rezvani K, Cwynarski K et al. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction predicts outcome after allogenic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2001;97(6):1560-1565.

199- Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):168-176.

200- Abdennebi N. Le traitement de la LMC en première phase chronique par l'Imatinib

201- Elmouhdi Ghizlan : Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique, Thèse N° 186/15.

202- Soraya Bougherira. Evaluation du traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique par les inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^{ème} génération chez les patients adultes résistants et/ ou intolérants de l'imatinib, Thèse de Doctorat en Médecine: Université de Annaba, Faculté de Médecine 2020.

203-Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3540-6. Epub 2007/08/24. doi:10.1182/blood-2007-03-080689. Cited in: Pubmed; PMID 17715389.

204-Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL et al. Early prediction of success or failure of treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia [Research Support, Non-US Gov't]. *Haematologica*. 2010 ;95(2) :224-31.

205-Druker BJ et al .Five years follow of patients receiving imatinib for CML : IRIS Study 2006 ; 355 :2408-2418.

206-Tiribelli M, Bonifacio M, Binotto G, Iurlo A, Cibien F et al. Excellent outcomes of 2G-TKI therapy after imatinib failure in chronic phase CML patients .*Oncotarget*.2018 Mar 6 ;9 (18) :14219-14227.Epub 2018/03/28.doi :10.18632/oncotarget .24478.Cited in Pubmed ,PMD 29581839.

207- K.DJOUADI et al : Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), en Algérie : Etude, nationale, multicentrique, et rétrospective sur 07 ans (2007 à 2013) : à propos de 1007 cas, (Groupe Algérien de travail sur la LMC : GAT-LMC). XIII Congrès Maghrébin d'Hématologie Sheraton 2016

208- Ghedira H.Résultats des ITK de deuxième génération en traitement des LMC en échec ou intolérants à l'IMATINIB - Congrès maghrébin Alger ,26-28 Mai ,2016.Alger :2016.Available from : <http://hématologie-dz.com/online/uploads/2016/CMH-pdf>.

209-Bouchakor YM, Taoussi S, Abad MT. Les anityrosines kinases de deuxième génération efficacité et profil de tolérance dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique . XIIIème Congrès Maghrébin d'Hématologie, Alger 26-28 MAI 2016.

210- Takahashi N, Miura M, Kuroki J, Mitani K et al. Multicenter phase II clinical trial of nilotinib for patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid

leukemia from the East Japan CML study group evaluation of molecular response and the efficacy and safety of nilotinib. *Biomark Res.* 2014 Mar 20;2(1):6. Epub 2014/03/22. doi:10.1186/2050-7771-2-6. Cited in: Pubmed; PMID 24650752.

211- Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014 Feb 27;123(9):1353 -60. Epub 2013/12/18. doi:10.1182/blood-2013-06-510396. Cited in: Pubmed; PMID 24335106.

212- Ahmed Gamal Elsayed, Rome Srisvastava, Mohamed Omer .Rémission sans traitement : nouvel objectif thérapeutique dans la leucémie myeloid chronique .

213- Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, Maki T, Akashi K, Kamimura T. Nilotinib exacerbates diabete mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):135-8. Epub 2012/11/28. doi:10.1007/s12185-012-1222-7. Cited in: Pubmed; PMID 23179903.

RESUME

Nous rapportons une étude à propos de 181 patients suivis pour une LMC au service d'hématologie du CHU de Sétif depuis 2012, traités par l'imatinib ou dasatinib et qui ont présenté une résistance ou une intolérance. A partir de 2016, 40 patients sont mis sous Nilotinib (dont 4 patients après le Dasatinib), les raisons du switch étaient une résistance dans 92.5%. Le délai médian depuis le diagnostic jusqu'au Switch aux ITK2 était de 44 mois (3-140). L'âge médian est de 42 ans (23-69) avec une prédominance féminine (sex-ratio : 0,92). Parmi les caractéristiques cliniques, la SPM est retrouvée dans 18% des cas. Les valeurs moyennes des GB, de l'Hb et des plaquettes sont respectivement de 17.1 G/L (2.3-425), 12gr/dl (9-15), 309G/L (63-1050). Le caryotype réalisé chez 15 patients (37.5%) met en évidence le chromosome philadelphie chez tous les patients avec des ACA chez 2 patients, il s'agissait d'une trisomie 8 avec absence du chromosome Philadelphie chez l'un et d'une duplication du chromosome Philadelphie chez l'autre. La RT-PCR a objectivé le transcrite BCR-ABL, calculé et exprimé selon l'échelle internationale (IS) à un taux moyen du ratio de 24% (1,8-110). La classification selon les scores pronostique de Sokal retrouve un groupe faible chez 12 pts (30%), intermédiaire chez 16 pts (40%) et élevé chez 12 patients (30%). Pour le Score de Hammersmith, le risque est faible est retrouvé chez 13 patients (52%), intermédiaire chez 4 (16%) et élevé chez 8 (32%). Sur le plan thérapeutique, une RHC est obtenue dans 87.5%. Parmi 15 patients évaluable (à la réponse cytogénétique, 12 (80%) ont eu une réponse cytogénétique majeure (10RCyC +2RCyP) et 3 patients (20%) un échec. L'évaluation moléculaire réalisée à plusieurs niveaux de suivi selon les recommandations de l'ELN 2013 retrouve des taux de réponse optimale de 80%, 62% , 60%, 71%, 73%, 85%,88% et 90% respectivement à 3,6,12, 18, 24, 36,48 et 60 mois pour l'ensemble des patients évaluable. L'EMR est obtenue chez 75% des patients évaluable (n: 16) et la DMR à 60 mois est de 50%. L'alerte a été signalée chez un faible nombre de patients (n: 5). L'échec à 3, 6 et 12 mois est respectivement de 13%, 31%, 33% puis chute à 10 % au-delà de 24 mois. En résumé, nous avons obtenu une rémission optimale dans 75% des cas, un échec a été estimé à 20% des cas et la phase d'alerte est de 5%. La toxicité hématologique pour tous les grades et pour le grade $\frac{3}{4}$ retrouve un taux de neutropénie à 31% vs 4%, celui de la thrombopénie est de 15% vs 23% et celui de l'anémie est de 27% vs 4%. Les effets indésirables extrahématologiques sont représentées surtout par des rushs cutanés dans 25% des cas et des myalgies dans 17.5% des cas. Les troubles métaboliques sont en général de Grade1/2 facilement gérables. Les SG, SSP et SSE à 5 ans sont estimées respectivement à 92.5%, 93% et 75%. L'analyse des survies selon les différents scores pronostiques retrouve pour le score de Sokal en termes de SG, SSE et SSP pour le faible risque (100% et 80% et 100%), l'intermédiaire (93.8%, 72.9% et 81.7%) et l'élevé (83.3%, 64% et 73.3%) respectivement. Pour le score de Hammersmith, la SG pour les patients à faible risque est meilleure (100%) que celle du risque intermédiaire (50%), qui est encore meilleure que celle du risque élevé (42.5%). La SSP est de 100% pour le risque faible et 75% pour l'intermédiaire et de 42%, pour le risque élevé. La SSE est de 92.9%, 75% et de 57.1% pour respectivement les patients à faible risque, risque intermédiaire et risqué élevé. L'obtention d'une réponse moléculaire profonde (DMR : RM4, RM4.5) est primordiale pour pouvoir arrêter le traitement (TFR). Dans notre étude, la DMR en termes de SG, SSE, et SSP à 5 ans est de 100% pour ceux ayant obtenu cette réponse.

Mots clés. LMC , chromosome philadelphie, PCR, Nilotinib, Genexpert, réponse moléculaire ,résistance

Summary

We report a study concerning 181 patients followed for CML in the hematology service of the teaching hospital of Setif since 2012, treated with *Imatinib* or *Dasatinib*, and who presented resistance or intolerance. Since 2016, 40 patients are put on *Nilotinib* (including four (4) patients after *Dasatinib*), the reasons for Switch were a resistance in 92.5%. The median time from diagnosis to Switch on TKI2 was 44 months (3-140). The median age is 42 years (23-69) with a female predominance (sex ratio: 0.92). Among the clinical features, PMS is found in 18% of cases. The mean values of GB, Hb and platelets are respectively 17.1 G / L (2.3-425), 12gr/dl (9-15), 309 G / L (63-1050). The karyotype carried out on 15 patients (37.5%) shows the Philadelphia chromosome in all patients with CAA in 2 patients, it was a trisomy 8 with absence of the Philadelphia chromosome in one and a duplication of the Philadelphia chromosome in the other. RT-PCR objectified the BCR-ABL transcript, calculated and expressed according to the International Scale (IS) at an average rate of the ratio of 24% (1.8-110). Classification according to Sokal prognostic scores found a low group in 12 pts (30%), intermediate in 16 pts (40%) and high in 12 patients (30%). For the Hammersmith score, the risk is low in 13 patients (52%), intermediate in 4 (16%) and high in 8 (32%). Therapeutically, RHC is obtained in 87.5%. Among 15 patients evaluable for the cytogenetic response, 12 (80%) had a major cytogenetic response (1ORCyC + 2RCyP) and 3 patients (20%) a failure. The molecular evaluation carried out at several monitoring levels according to the recommendations of the ELN 2013 found optimal response rates of 80%, 62%, 60%, 71%, 73%, 85%, 88% and 90% respectively to 3,6,12, 18, 24, 36, 48 and 60 months for all evaluable patients. EMR is obtained in 75% of evaluable patients (n: 16) and the DMR at 60 months is 50%. The alert was reported in a small number of patients (n: 5). The failure at 3, 6 and 12 months is respectively 13%, 31%, 33% then drops to 10% beyond 24 months. In summary, we obtained optimal remission in 75% of cases, a failure was estimated in 20% of cases and the alert phase is 5%. The haematological toxicity for all grades and for grade $\frac{3}{4}$ found a rate of neutropenia at 31% vs. 4%, that of thrombocytopenia was 15% vs. 23% and that of anaemia was 27% vs. 4%. Cutaneous rushes in 25% of cases and myalgia in 17.5% of cases mainly represent extra-haematological EI. The metabolic disorders are generally G1/2 easily manageable. The OS, PFS and SSE at 5 years are estimated at 92.5%, 93% and 75% respectively. The analysis of survival according to the different prognostic scores found for the Sokal score in terms of OS, SSE and PFS for low risk (100% and 80% and 100%), intermediate (93.8%, 72.9% and 81.7 %) and high (83.3%, 64% and 73.3%) respectively. For the Hammersmith score, OS for low risk patients is better (100%) than for intermediate risk (50%), which is even better than for high risk (42.5%). The PFS is 100% for low risk and 75% for intermediary and 42% for high risk. The SSE is 92.9%, 75% and 57.1% for low risk, intermediate risk and high-risk patients, respectively. Obtaining a deep molecular response (MDR: RM4, RM4.5) is essential in order to be able to stop treatment (TFR). In our study, the MDR in terms of OS, SSE, and PFS at 5 years was 100% for those who obtained this response.

Key words: CML, Philadelphia chromosome, PCR, Nilotinib, Genexpert, molecular response, resistance .

ملخص

أبلغنا عن دراسة حول 181 مريضاً تم اتباعهم لـ CML في الخدمة قسم أمراض الدم في مستشفى CHU بسطيف منذ عام 2012 ، عولج بإيماتيب أو داساتينيب والذين أظهروا مقاومة أو عدم تحمل. اعتباراً من عام 2016 ، تم وضع Nilotinib لـ 40 مريضاً (بما في ذلك 4 مرضى بعد Dasatinib) ، كانت أسباب التبدل مقاومة عند 92.5% الوقت الوسيط منذ التشخيص إلى التبدل في ITK2 كان 44 شهراً (3-140). متوسط العمر 42 (23-69) مع غلبة أنثى (نسبة الجنس: 0.92). من بين السمات السريرية ، تم العثور على تضخم الطحال في 18% من الحالات. متوسط قيم خلايا الدم البيضاء والهيموجلوبين والصفائح الدموية هي على التوالي 17.1 ج / لتر (2.3-425) ، 12 ج / ديسيلتر (9-15) ، 309 ج / لتر (63-1050). تم إجراء النمط النووي في 15 مريضاً (37.5%) يسלט الضوء على كروموسوم فيلادلفيا في جميع المرضى مع تشوهات الكروموسومات الإضافية في 2 مرضى ، لقد كان التثلث الصبغي 8 مع عدم وجود كروموسوم فيلادلفيا في واحد وتضاعف كروموسوم فيلادلفيا في الآخر. عارض PCR-RT نسخة ABL-BCR ، محسوبة ومعبّر عنها حسب المقياس الدولي (IS) بمتوسط نسبة 24% (1.8 - 110). التصنيف حسب درجات سوكال النذير وجدت مجموعة ضعيفة في 12 نقطة (30%) ، متوسط في 16 نقطة (40%) ومرتفع عند 12 مريضاً (30%). للحصول على درجة Hammersmith الخطر منخفض وجد في 13 مريضاً (52%) ومتوسط في 4 (16%) ومرتفع في 8 (32%). على المستوى العلاجي ، يتم الحصول على مغفرة دموية في 87.5% من بين 15 مريضاً للتقييم الاستجابة الوراثية الخلوية ، 12 (80%) كان لها استجابة وراثية خلوية كبيرة (10RCyC + 2RCyP) و 3 مرضى (20%) فشلوا. تم إجراء التقييم الجزيئي على عدة مستويات مراقبة وفقاً لتوصيات ELN 2013 ووجدت معدلات استجابة مثلى 80% ، 62% ، 60% ، 71% ، 73% ، 85% ، 88% و 90% على التوالي في 12، 6، 3، 18 ، 24 ، 36 ، 48 و 60 شهراً لمجموعة مرضى قابلون للتقييم. الاستجابة الجزيئية المبكرة يتم الحصول عليها في 75% من المرضى القابلين للتقييم (ن: 16) و تبلغ الاستجابة الجزيئية العميقة بعد 60 شهراً 50%. تم الإبلاغ عن التنبيه في عدد قليل من المرضى (ن: 5). الرسوب في 3 و 6 و 12 شهراً هو 13% و 31% و 33% على التوالي ثم ينخفض إلى 10% بعد 24 شهراً. باختصار ، حصلنا على هدأة مثالية في 75% من الحالات ، وتم تقدير الفشل في 20% من الحالات ، وكانت مرحلة التنبيه 5%. سمية الدم لجميع الدرجات و بالنسبة للصف ¼ يجد معدل قلة العدلات عند 31% مقابل 4% ، ونقص الصفائح 15% مقابل 23% وفقر الدم 27% مقابل 4%. الآثار السلبية خارج الدم تتمثل بشكل رئيسي في حالات الطفح الجلدي في 25% من الحالات وألم عضلي في 17.5% من الحالات. عادة ما تكون الاضطرابات الأيضية من الدرجة 2/1 يمكن التحكم فيها بسهولة. SSE ، SSP ، SG ، في 5 سنوات تقدر بـ 92.5% و 93% و 75% على التوالي. تحليل البقاء على قيد الحياة وفقاً للدرجات النذير المختلفة التي يكتشفها لنتيجة سوكال من حيث SG SES و PSS للمخاطر المنخفضة (100% و 80% و 100%) والمتوسط (93.8% و 72.9% و 81.7%) والمرتفع (83.3% و 64% و 73.3% على التوالي) . بالنسبة لنتيجة هامرسميث ، فإن نظام التشغيل للمرضى منخفضي الخطورة أفضل (100%) من الخطر المتوسط (50%) ، وهو أفضل حتى من المخاطر العالية (42.5%). SSP هو 100% للمخاطر المنخفضة و 75% للمخاطر المتوسطة و 42% للمخاطر العالية. تبلغ نسبة ESS 92.9% و 75% و 57.1% للمرضى منخفضي الخطورة والمتوسطين وعالي الخطورة على التوالي. تحقيق استجابة جزيئية عميقة (DMR : RM4, RM4.5) ضروري لتكون قادراً على إيقاف العلاج (TFR). في دراستنا ، فإن DMR من حيث SG وESS وPSS في 5 سنوات هو 100% لأولئك الذين حصلوا على هذه الاستجابة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الدم النخاعي المزمن ، كروموسوم فيلادلفيا ، PCR ، نيلوتينيب ، جين إكسبيرت ، الاستجابة الجزيئية

Fiche technique de l'étude

Non Prénom :

N° Dossier I__I

N° Fiche I__I

Date de Naissance (âge) I__II__II__II__II__II__II__I

Sexe : M I__I F I__I

Adresse :

Profession :

Antécédents :

Date de la 1^{ère} consultation : I__II__II__II__II__II__II__I

Circonstances de découverte :

SPM I__I Oui I__I Non

Hyperleucocytose I__I Oui I__I Non

Fortuite I__I Oui I__I Non

Asthénie I__I Oui I__I Non

Examen Clinique

Indice de masse corporelle :

SPM I__I Oui I__I Non

Si Oui DS en cm I__I

Hémogramme

GB G/l I__I

Hb gr/dl I__I

Plaq G/l I__I

Myélocémie I__I

Taux éosinophiles I__I

Taux basophiles I__I

Taux blastes I__I

Caryotype Fait I__I Non fait I__I

Chromosome Philadelphie Positif I__I Négatif I__I

Autres anomalies Oui I__I Non I__I

Si Oui, préciser lesquelles

Biologie moléculaire Oui I__I Non I__I

Si Oui, BCR-ABL Positif I__I Négatif I__I

Si BCR-ABL positif, préciser le type

Ratio BCR-ABL /Abl (%) I__I

Score de Sokal : Faible I__I Intermédiaire I__I Elève I__I

Score de Hasford Faible I__I Intermédiaire I__I Elevé I__I

Score d'EUTOS Faible I__I Haut I__I

Score ELTS Faible I__I Intermédiaire I__I Elevé I__I

Score de Hammersmith Faible I__I Intermédiaire I__I Élevé I__I

Score de Framingham (%)

Traitement par IM

Date de début d'IM I__II__II__II__II__II__II__I

Durée de traitement par IM avant Switch en mois I__I

Réponse à l'IM

RHC Oui I__I Non I__I

RCyC Oui I__I Non I__I

RMM Oui I__I Non I__I

Cause de Switch

a) Résistance primaire I__I

b) Résistance secondaire I__I

Si Oui, grade1 I__I grade2 I__I grade3 I__I grade 4 I__I

Anémie Oui I__I Non I__I

Si Oui, grade1 I__I grade2 I__I grade3 I__I grade4 I__I

Thrombopénie Oui I__I Non I__I

Si Oui, grade1 I__I grade2 I__I grade3 I__I grade4 I__I

Bilan hépatique Fait I__I Non fait I__I

Élévation des transaminases Oui I__I Non I__I

Si Oui, < 2,5 fois la normale I__I , entre 2,5 et 5 fois I__I , ≥ 5 fois la normale I__I

Élévation de la bilirubine Oui I__I Non I__I

Élévation de la glycémie Oui I__I Non I__I

Lipasémie Oui I__I Non I__I

Amylasémie Oui I__I Non I__I

ECG : onde QT allongée Oui I__I Non I__I

Autres, préciser.....

Toxicité extra-hématologiques Oui I__I Non I__I

Œdèmes Oui I__I Non I__I

Troubles digestifs Oui I__I Non si Oui, précisé

Crampes musculaires Oui I__I Non I__I

Douleurs osteo-articulaires Oui I__I Non I__I

Rash cutané Oui I__I Non I__I

Epanchement pleural Oui I__I Non I__I

Conjonctivite allergique Oui I__I Non I__I

Toxicité cardiaque Oui I__I Non I__I

Si autres préciser

Devenir

- Y'a-t-il eu un deuxième Switch Oui I__I Non I__I

- Si Oui, préciser la cause : intolérance ou échec

Date des dernières nouvelles I__II__II__II__II__II__II__I

VV en alerte	Oui I__I	Non I__I
VV en échec	Oui I__I	Non I__I
VV RMM	Oui I__I	Non I__I
VVDMR	Oui I__I	Non I__I
VV Progression	Oui I__I	Non I__I

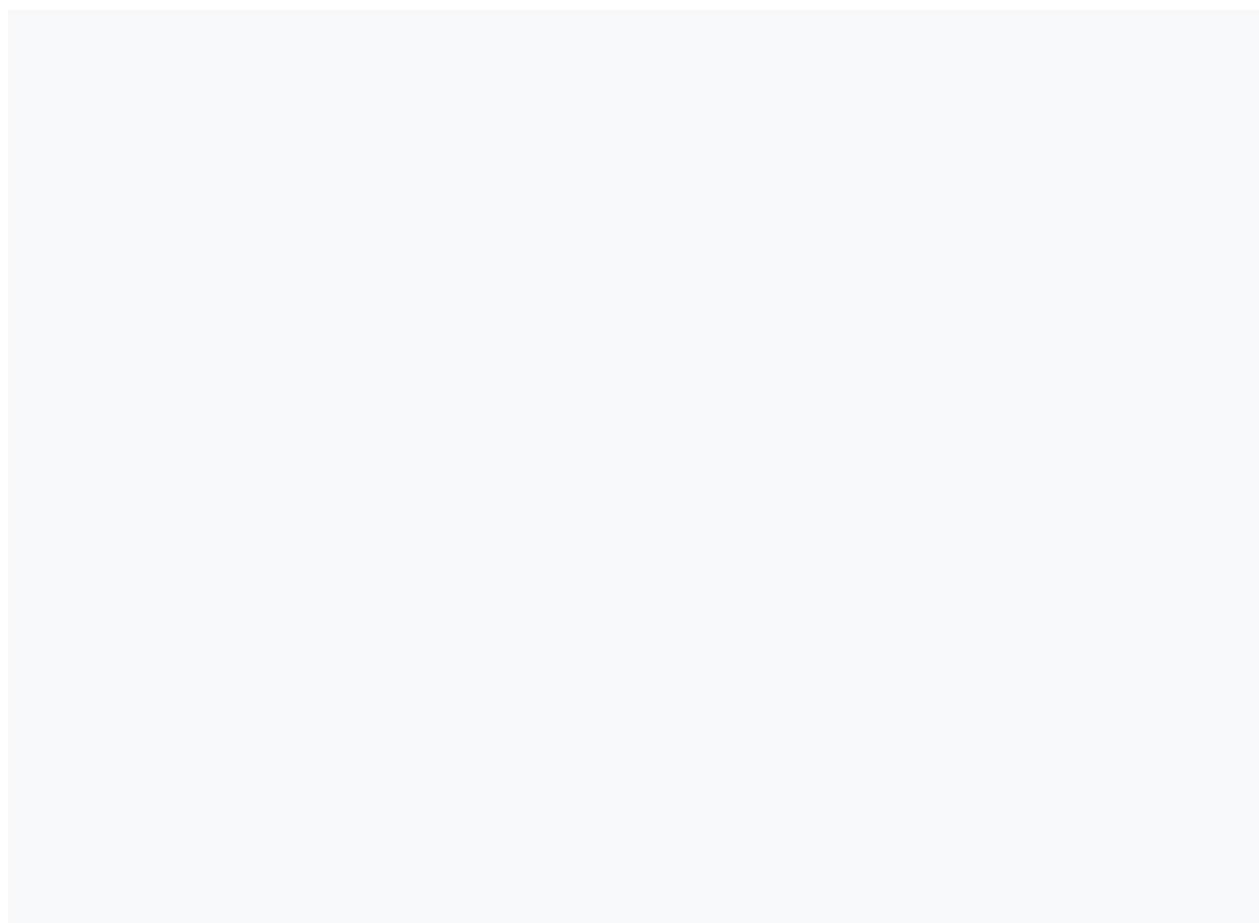
SG	en mois I__I
SSE	en mois I__I
SSP	en mois I__I

PDV Date de la dernière consultation I__II__II__II__II__II__II__I

DCD Date I__II__II__II__II__II__II__I

Cause du décès :

Adhérence au traitement Oui I__I Non I__I



LISTE DES TABLEAUX

PARTIE THEORIQUE

Tabl. I	Critères cliniques et hématologiques (selon OMS et ELN 2013) définissant les phases chroniques, accélérée et blastique de la LMC	23
Tabl.II	Score de Sokal	25
Tabl.III	Score de Hasford	26
Tabl.IV	EUTOS Score	26
Tabl.V	ELTS Score	27
Tabl.VI	Score de Hammersmith	27
Tabl.VII	Score de Gratwohl	28
Tabl.VIII	Réponses hématologique, cytogénétique, et moléculaire (ELN 2009)	29
Tabl.IX	Evaluation de la réponse à l'IM administre en première ligne de phase chronique	36
Tabl.X	Recommandations pour la recherche des mutations	41
Tabl.XI	Les traitements les plus appropriés selon le statut mutationnel (ELN)	43
Tabl.XII	Recommandations de suivi cytogénétique et moléculaire	62
Tabl.XIII	Définition de la réponse aux ITK selon ELN, ESMO et NCCN	63
Tabl.XIV	Définition de la réponse moléculaire précoce et recommandations de prise en charge	64
Tabl.XV	Définition de la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase(ITK) en second ligne de traitement selon l'ELN 2013	65

PARTIE PRATIQUE

Tabl. I	Répartition par tranche d'âge de tous les patients	77
Tabl. II	Répartition des patients selon le sexe	78
Tabl. III	Répartition des patients selon leur lieu de résidence	79
Tabl.IV	Répartition des patients selon la profession	80
Tabl.V	Répartition selon les circonstances de découverte	80
Tabl.VI	Caractéristiques clinico-biologiques des patients	81
Tabl.VII	Répartition selon le type d'examen pratiqué	82
Tabl.VIII	Répartition des patients selon la présence ou non d' ACA	82
Tabl.IX	Répartition selon le Score de Sokal	83
Tabl.X	Répartition selon le Score d'Eutos	83
Tabl XI	Répartition selon le Score de Hasford ou Euro Score	84
Tabl.XII	Répartition selon le score ELTS Score	85
Tabl.XIII	Répartition selon le Score de Hammersmith Hôpital	86
Tabl.XIV	Répartition des patients selon les raisons du Switch	87
Tabl.XV	Répartition des patients selon le type de résistance	88
Tabl.XVI	Répartition selon la durée d'exposition à l'IM	91
Tabl.XVII	Caractéristiques des patients (n: 40)	92
Tabl.XVIII	Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, hématologiques	93

	et moléculaires	
Tabl.XIX	Répartition des patients selon la réponse cytogénétique	95
Tabl.XX	Formule chromosomique des patients avec ACA secondaire	95
Tabl.XXI	nombre de patients ayant fait la PCR	96
Tabl.XXII	Répartition selon le score de Sokal	97
Tabl.XXIII	Répartition selon le score d'EUTOS	97
Tabl.XXIV	Répartition selon le score Hasford	98
Tabl.XXV	Répartition selon le Score ELTS	99
Tabl.XXVI	Répartition selon le score Hammersmith	100
Tabl.XXVII	Réponse hématologique et cytogénétique	101
Tabl.XXVIII	Nombre de patients évaluables pour la réponse moléculaire	101
Tabl.XXIX	Répartition de la réponse moléculaire des patients selon l'ELN 2013	102
Tabl.XXX	Délai médian de la réponse au Tassigna	106
Tabl.XXXI	Causes de l'échec au Tassigna (n : 12)	109
Tabl.XXXII	les causes de décès selon l'ITK2 (n: 3)	109
Tabl.XXXIII	Les raisons d'un deuxième Switch	110
Tabl.XXXIV	Evaluation de la réponse moléculaire à long terme	110
Tabl.XXXV	Répartition des patients selon l'EMR et la DMR	111
Tabl.XXXVI	Effets secondaires extra-hématologiques biochimiques	113
Tabl.XXXVII	Effets secondaires extra-hématologiques	113
Tabl.XXXVIII	<u>les causes du décès</u>	114
Tabl.XXXIX	Principales caractéristiques des patients	132
Tabl.XL	Age médian et sex ratio dans différentes séries	133
Tabl.XLI	Caractéristiques clinico-biologiques dans différentes séries	134
Tabl.XLII	Facteurs pronostiques selon les différents scores	137
Tabl.XLIII	Traitement antérieur selon différentes études	137
Tabl.XLIV	Comparaison des raisons du switch	138
Tabl.XLV	Comparaison des réponses hématologiques et cytogénétiques	139
Tabl.XLVI	Comparaison des réponses moléculaires	140
Tabl.XLVII	Facteurs prédictifs de la RMM	140
Tabl.XLVIII	Toxicité hématologique selon les études	142
Tabl.XLIX	Evénements indésirables non hématologiques	142
Tabl.L	Etude comparative des survies	145

LISTE DES FIGURES

PARTIE THEORIQUE

Fig.1	Historique de la LMC	4
Fig.2	Représentation schématique de la translocation t(9,22)	5
Fig.3	Développement de la LMC	5
Fig.4	La translocation réciproque t(9;22) responsable de la formation du chromosome Philadelphie	6
Fig.5	Le gène ABL	7
Fig.6	Représentation schématique de la protéine ABL	8
Fig.7	Le gène BCR	8
Fig.8	Représentation schématique de la protéine BCR	9

Fig.9	Mécanismes de la fusion des gènes BCR et ABL	10
Fig.10	Les gènes ABL, BCR, BCR-ABL, les transcrits et la protéine de fusion p210 ^{BCR-ABL}	11
Fig.11	Représentation schématique de la translocation t(9;22) et conséquences moléculaires dans la LMC	12
Fig.12	Voies de signalisation cellulaire	14
Fig.13	Frottis sanguin de LMC	15
Fig.14	Myélogramme de la LMC en phase chronique	15
Fig.15	Frottis médullaire de la LMC	16
Fig.16	Représentation schématique du chromosome Philadelphie	17
Fig.17	Sonde BCR –ABL, double fusion	17
Fig.18	FISH et métaphasique (sonde 5'BCR et 3'ABL, la fusion BCR-ABL en spot jaune)	18
Fig.19	Représentation schématique de la PCR	19
Fig.20	les différentes phases de la LMC	22
Fig.21	Frottis médullaire d'une transformation blastique (LAM, LAL)	23
Fig.22	Evolution du traitement de la LMC	30
Fig.23	Structure chimique de l'imatinib	32
Fig.24	Mécanisme d'action de l'Imatinib	33
Fig.25	Mécanismes de résistance	38
Fig.26	Les principales mutations retrouvées dans les différentes boucles (P, C, A) de Bcr-Abl	40
Fig.27	Diagramme de prise en charge de la résistance à l'IM	42
Fig.28	Structure chimique du Dasatinib	46
Fig.29	Structure chimique du Nilotinib	51
Fig.30	Représentation schématique des options thérapeutiques selon les caractéristiques de la LMC-PC et le risque cardiovasculaire	53
Fig.31	Structure chimique du Bosutinib	55
Fig.32	Structure chimique du Ponatinib	56
Fig.33	Fréquence des examens biologiques pour évaluer la réponse au traitement	61
Fig.34	Définition de la réponse moléculaire	64

PARTIE PRATIQUE

Fig.1	Arbre décisionnel	68
Fig.2	Appareil GenExpert-Cepheid	71
Fig.3	Matériels et équipements	72
Fig.4	Les différentes étapes de la préparation d'échantillon	74
Fig.5	Démarrage du GeneXpert et interprétation des résultats	75
Fig.6	Répartition des patients par période de 5ans	77
Fig.7	Répartition par la tranche d'âge	78
Fig.8	Répartition selon le sexe	78
Fig.9	Répartition selon l'âge et le sexe	79
Fig.10	Répartition selon le score de Sokal	83
Fig.11	Répartition selon le score d'Eutos	84
Fig.12	Répartition selon le score de Hasford	85
Fig.13	Répartition selon l'ELTS Score	85
Fig.14	Répartition selon le score de Hammersmith	86
Fig.15	Indications du Switch	87
Fig.16	Représentation de la symptomatologie allergique à l'imatinib	89
Fig.17	Répartition des patients selon la présence secondaire ou non d'ACA	95

Fig.18	Répartition des patients selon le nombre de PCR	96
Fig.19	Répartition selon le score de Sokal	97
Fig.20	Répartition selon le score d'EUTOS	98
Fig.21	Répartition selon le score Hasford	99
Fig.22	Répartition selon ELTS Score	100
Fig.23	Répartition selon le score Hammersmith	100
Fig.24	Taux des différentes réponses thérapeutiques	103
Fig.25	Résultat par le GénéXpert avec présence d'un transcrit bcr-abl :110%.	103
Fig.26	Résultat par le GénéXpert : rémission moléculaire majeure	104
Fig.27	Résultat par le GénéXpert avec RMM4	104
Fig.28	Résultat par le GénéXpert avec RMM4.5	105
Fig.29	Résultat par le GénéXpert avec RMM5	105
Fig.30	Répartition des patients selon la toxicité hématologique	112
Fig.31	<u>Répartition selon le devenir des patients</u>	114
Fig.32	<u>Survie Globale</u>	115
Fig.33	<u>Survie sans progression</u>	115
Fig.34	<u>Survie Sans Evénement</u>	116
Fig.35	<u>SG selon le score de Sokal</u>	116
Fig.36	<u>SSP selon le score de Sokal</u>	117
Fig.37	<u>SSE selon le score de Sokal</u>	117
Fig.38	<u>SG selon le score de Hammersmith</u>	118
Fig.39	<u>SSP selon le score de Hammersmith</u>	118
Fig.40	<u>SSE selon le score de Hammersmith</u>	119
Fig.41	<u>SG selon la réponse hématologique</u>	120
Fig.42	<u>SSP selon la réponse hématologique</u>	120
Fig.43	<u>SSE selon la réponse hématologique</u>	121
Fig.44	<u>SG selon la Réponse Cytogénétique</u>	121
Fig.45	<u>SSP selon la Réponse Cytogénétique</u>	122
Fig.46	<u>SSE selon la Réponse Cytogénétique</u>	122
Fig.47	SG selon la Rémission moléculaire	123
Fig.48	SSP selon la Rémission moléculaire	123
Fig.49	SSP selon la Rémission moléculaire	124
Fig.50	<u>SG selon l'EMR à 3 mois</u>	124
Fig.51	<u>SSE selon l'EMR à 3 mois</u>	125
Fig.52	<u>SSP selon l'EMR à 3 mois</u>	125
Fig.53	<u>SG selon l'EMR à 6 mois</u>	126
Fig.54	<u>SSE selon l'EMR à 6 mois</u>	126
Fig.55	<u>SSE selon l'EMR à 6 mois</u>	127
Fig.56	<u>SG selon la DMR</u>	127
Fig.57	<u>SSE selon la DMR</u>	128
Fig.58	<u>SSP selon la DMR</u>	128
Fig.59	SG selon les critères de l'ELN	129
Fig.60	SSE selon les critères de l'ELN	129
Fig.61	SSP selon les critères de l'ELN	130

ABBREVIATIONS

ABL	Abelson
ACA	Anomalie Chromosomiques Surajoutées
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique Messenger
BCR	Breakpoint Cluster Région
CTC- NCIC	Common toxicity Criteria –National Cancer Institute of Canada
DMR	Réponse Moléculaire Profonde
EBMT	European Blood Marrow Transplantation
ECG	Electrocardiogramme
EI	Effet Indésirable
ELN	European Leukemia Net
ENESTnd	Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed
EMR	Réponse Moléculaire Précoce
EUTOS	European Treatment and Outcome Study of Chronic Myeloid Leukemia
Gel	Gélules
GB	Globules Blancs
GUSB	Glucuronidase Beta
ITK	Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
IM	Imatinib Mesylate
Kb	Kilo base
KDa	Kilodalton
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
Mg	Magnésium
M-BCR	Major Breakpoint région
m-BCR	Minor Breakpoint région
Myr	Groupement Myristol
FISH	Fluorescence in situ Hybridation
RCyC	Rémission Cytogénétique Complète
RCyP	Rémission Cytogénétique Partielle
RCyM	Rémission Cytogénétique Majeure
GX	GèneXpert
IFN- α	Interféron Alpha
LAL	Leucémie Aigue Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aigue Myéloblastique
MO	Moelle Osseuse
NFS	Numération –Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Phase Accélérée
PAL	Phosphatase Alcaline Leucocytaire
PB	Phase Blastique
PC	Phase Chronique
PDV	Perdu de Vue
PFS	Progression – Free Survival
Ph	Chromosome Philadelphie
PK	Protéine Kinase

PS	Performans Status
RH	Rémission Hématologique
RMM	Rémission Moléculaire Majeure
RMP	Rémission Moléculaire Profonde
RCyG	Rémission Cytogénétique
RQ-PCR	Real-time Quantitative Polymérase Chain Réaction
RT-PCR	Reverse Transcriptase -Polymérase Chain Réaction
SG	Survie Globale
SH	Src Homology domain
SI	Système International
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SMP	Syndrome Myéloproliéraif
SPM	Splénomégalie
SSE(EFS)	Survie Sans Evénement (Event Free Survival)
SSP (PFS)	Survie Sans Progression (Progression on free Survival)
TRM	Mortalité liée à la Transplantation

Classification OMS 2016 des syndromes myéloprolifératifs

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*⁺

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

Mastocytosis

Interactions médicamenteuses avec les ITK 2

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP 3A4 modifient la concentration du Nilotinib et du Dasatinib		
Type d'ITK2	INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Dasatinib/ Nilotinib	Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Antiviraux, Macrolides Inhibiteurs de protéases,	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses
<p>- Antihistaminiques H2 et inhibiteurs de pompe à protons : Une inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par ces classes thérapeutiques risque de réduire l'exposition au Dasatinib.</p> <p>- Antiacides : les antiacides doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de SPRYCEL® Précautions particulières en cas de traitement antiagrégant plaquettaire et anticoagulant (surveillance accrue de l'INR, du fait du risque hémorragique). Il faut utiliser le Nilotinib avec prudence chez les patients prenant des médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT (anti arythmiques, chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine...).</p> <p>Les 2 ITK2 agissent sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal)</p> <p>Pour les vaccins inactivés, il est préférable d'attendre un délai de 3 mois après la chimiothérapie (risque de diminution de l'activité du vaccin sans augmentation des effets indésirables).</p> <p>Une liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.</p> <p>Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.</p>		

Etudes cliniques sur l'arrêt du traitement par les ITK

Clinical study	Patient no.	TKI at time of cessation	Depth of DMR	Duration of DMR	TKI restart criteria	TFR success (follow-up)
STIM1 ⁴⁰	100	Imatinib	UMRD	≥2 yr	Loss of MMR or ≥1-log increase in BCR-ABL1	38% (60 mo)
TWISTER ⁴¹	40	Imatinib	UMRD	≥2 yr	Loss of MMR or rising BCR-ABL1 on 2 consecutive tests	47.1% (24 mo)
KID ⁴⁹	90	Imatinib	UMRD	≥2 yr	Loss of UMRD on 2 consecutive tests of MMR loss	58.5% (24 mo)
STOP 2G-TKI ⁴⁴	60	Dasatinib or nilotinib	UMRD	≥2 yr	Loss of MMR	53.57% (48 mo)
A-STIM ⁴²	80	Imatinib	UMRD (occasional weakly positive samples also eligible)	≥2 yr	Loss of MMR	61% (36 mo)
ENESTFreedom ⁴³	190	First-line nilotinib	MR4.5	≥1 yr	Loss of MMR	51.6% (48 wk)
ENESTop ⁴⁷	126	Second-line nilotinib after imatinib	MR4.5	≥1 yr	Loss of MMR or confirmed loss of MR4	53% (96 wk)
ISAV ³	112	Imatinib	MR4-MR4.5	≥18 mo	Loss of MMR	48.1% (21.6 mo)
DADI ³⁸	63	Second-line dasatinib	MR4 or 0.0069% (IS)	≥1 yr	Loss of DMR	44% (36 mo)
D-STOP ⁵⁰	54	Dasatinib	MR4	≥1 yr	BCR-ABL1 > 0.0069% on 2 consecutive results	57% (24 mo)
EURO-SKI ³⁹	755	Imatinib > nilotinib/ dasatinib	MR4	≥1 yr	Loss of MMR	50% (24 mo)
Interim results						
STIM2 (interim) ⁵³	124	Imatinib	UMRD	≥2 yr	Loss of MMR or ≥1-log increase in BCR-ABL1	59% (12 mo)
DASFREE (interim) ⁵⁴	84	Dasatinib (first or second line)	MR4.5	≥1 yr	Loss of MMR	49% (12 mo)
DESTINY ⁵⁵	117	Imatinib > dasatinib/ nilotinib	MR4	≥1 yr	Loss of MMR	77% (24 mo)

UMRD, undetectable molecular residual disease.

Essai britannique de phase II non randomisé (De-Escalation and Stopping Treatment of IM 200 mg/j , Nilotinib 400 mg/j ,and Sprycel 50 mg /j pendant une année puis arrêt

