

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BLIDA -1-
FACULTE DE MEDCINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**THESE DE FIN D'ETUDES PRESENTEE EN VUE DE
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Session : septembre 2019

Thème :

**TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOÏDE
CHRONIQUE EN ALGERIE
EN 2019**

Présentée par :

- LAKEHAL NADIA
- LEMANI CHAHIRA
- DAHMAN HANANE

Sous la direction de :

- Dr Karine REGGABI - Maître-assistante en Pharmacologie université Blida -1-

Devant le jury :

- Président : Dr Islem BENGHEZAL - Maître-Assistant en Biophysique université Blida -1-
- Examineur : Dr Amel BRIKI - Maître-Assistante en Pharmacologie université Blida -1-
- Examineur : Dr Nabila HERROUG - Pharmacologue CHU Frantz Fanon de Blida

Année universitaire : 2018-2019

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions **Allah** le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné le courage de poursuivre nos études, ainsi qu'à **nos chers parents** qui se sont sacrifiés pour notre réussite.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements avec un grand respect à notre promotrice **Dr REGGABI. K** pour ses précieux conseils, ses encouragements et surtout sa bonté et son soutien favorable pour l'aboutissement de ce travail.

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

Nous voulons également remercier **Pr.Ramaroun** chef de service d'hématologie à Franz Fanon Blida pour sa précieuse collaboration et disponibilité.

Un grand merci à tous le personnel de service d'hématologie-Franz Fanon Blida, nous avons eu le plaisir de travailler avec vous.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos professeurs qui ont contribué à la formation et l'encadrement dont nous avons bénéficié tout au long de notre cursus en pharmacie.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr I.Benghezal, Dr A.Briki et Dr N.Herroug pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous remercions les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je tiens tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'avoir donné la force, la patience, la volonté et le courage durant ces langes années d'étude.

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce travail à ceux qui, quelque soient les termes embrassées, je m'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère :

A Mon Père, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, **maman** que j'adore.

A mes adorables sœurs Amal et Souhila, et mes frères : Yassine, Seifeddine, Kossai diyaaedinne : En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance pour votre encouragements et votre soutien morale, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A toute ma grande famille: mes tantes Zahia, Rania, Eldja et mes oncles : Rachid, Mourad, Hakim et Bachir , qui n'ont pas cessé de me encourager et soutenir, que le dieu les protégé et leur donne une joyeuse vie.

Et particulièrement à mon oncle **Kamel** : le soutien qui tu m'as apporté est inestimable je ne saurais assez te dire merci, que Dieu te protège.

A mes grands parents : Tayeb, Meriem, Omelkhyr qui m'ont toujours souhaité le meilleur.

Mes remerciements s'adressent à Mon Fiancé **Ahmed** pour sa présence, son aide et son encouragement.

A mon amie intime Asma LAHOUATI qui a vécu avec moi tous les bons et les mauvais moments.

A mes très chères amies de toujours, ARIF Meriem, ACHOUR Nora, LABRI Siham , ABED Imene : En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Sans oublier **mes trinôme Chahira et Hanane**, pour leur soutien moral, et leur compréhension tout au long de ce travail.

A tous les membres de l'association des sciences médicales IBN SINA j'ai eu le plaisir de travailler avec vous.

A l'ensemble des personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, JE VOUS DISMERCI.

NADIA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à : **Mes parents**, à mes très chères parents qui ont comblé ma vie de tendresse, d'affection et de compréhension, à ceux qui se sont sacrifiés pour mon bonheur et ma réussite, qui m'ont épaulée et encouragée durant ces dernières années. Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard afin que je puisse poursuivre mes études dans les meilleures conditions qui soient. Que Dieu leur procure santé,

Bonheur et longue vie.

Mon unique sœur **Fatima**.

Mes adorables frères

A tout ma grande famille : mes oncles surtout ami **Mustapha** et ami **Abdelkader** et mes tantes

Tous mes cousines et cousins plus particulièrement.

mes chères amies **Amina, Soulef, Fatiha, Hayat, Zahra, Fatima, Rihab** je veux les remercier chaleureusement pour leurs encouragements, et tous les agréables moments passés ensemble.

A mes amies intime **Imane** et **Soria**, qui ont vécu avec moi tous les bons et les mauvais moments.

A mes trinômes **Nadia** et **Hanane**, je veux les remercier pour leurs participation avec moi les agréables moments au long de ce travail.

Tous ceux qui me connaissent et à tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'aboutissement de ce projet.

Chahira

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents, à mes très chères parents qui ont comblé ma vie de tendresse, d'affection et de Compréhension, à ceux qui se sont sacrifiés pour mon bonheur et ma réussite, qui m'ont épaulée et encouragée durant ces dernières années. Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard afin que je puisse poursuivre mes études dans les meilleures conditions qui soient. Que Dieu leur procure santé, bonheur et longue vie.

Mes adorables frères, Mohamed, Hamza, Kamal, Islem, Djilali

Mes sœurs, cherifa, Fatima, Souria, Houria

Mon oncle qui a toujours été à mes côtés et à qui je souhaite une longue vie.

Mes grandes mères, mon grand père .

Ma seule tante zoulikha

Tous mes amis en particulier, chomayssa, imane, sihem, hana

Mes neveux et mes nièces.

Tous ceux qui me connaissent et à tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'aboutissement de ce projet.

Hanane

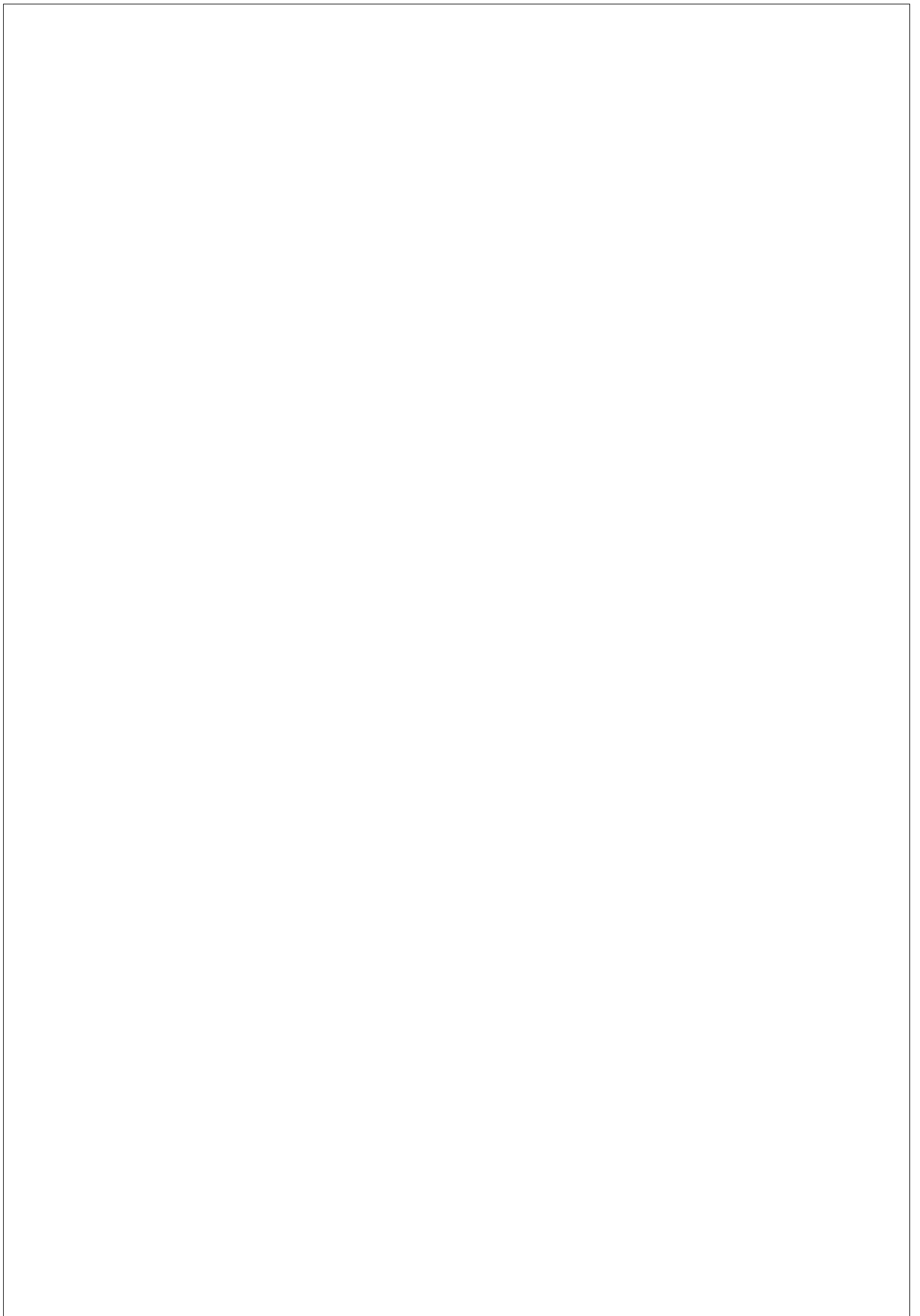


Table des matières

Liste des figures	I
Liste des tableaux	III
Liste des abréviations	VI
Introduction	1
Etude bibliographique	3
Chapitre 1 : la thérapie ciblée	4
1-Définition de la thérapie ciblée	5
2-Objectif de la thérapie ciblée	5
3-Types de thérapie ciblée	6
3-1-Immunothérapie	6
3-2-Thérapies hormonales	6
3-3-Inhibiteurs de transduction du signal	7
3-4 Inducteurs de l'apoptose	7
3-5-Inhibiteurs de l'angiogenèse	7
4-Indications de la thérapie ciblée	8
5-Mécanisme d'action de la thérapie ciblée	9
5-1-Anticorps monoclonaux	9
5-2-Petites molécules de thérapies ciblées	10
6- Avantages et inconvénients	11
Chapitre 2 : inhibiteurs de tyrosine kinase	12
1-Récepteurs à activité tyrosine kinase	13
1-1-Récepteurs tyrosine-kinase (RTK).	13
1-2-Tyrosine-kinases cytosoliques (TKC) ou récepteurs couplés à une tyrosine kinase	14
2-Mécanisme d'action de la tyrosine	14
2-1-Mécanisme physiologique	14
2-2- Mécanisme Physiopathologique	15
3- Inhibition de l'effet des tyrosine-kinases	15
3-1-Inhibiteurs de tyrosine kinase	15
3-1-1-Classification	16
3-1-2-Inhibiteurs de Bcr-Abl	17
3-2-Enjeux des ITK en pratique clinique	17

3-2-1-Manque de sélectivité	17
3-2-2-Résistances aux traitements par ITK	18
3-3- Inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisés en Algérie	18
3-3-1-Imatinib	18
3-3-1-1-Histoire de l'imatinib	18
3-3-1-2-Structure chimique	18
3-3-1-3-Propriétés physicochimiques	19
3-3-1-4-Propriétés pharmacocinétiques	19
3-3-1-5- Propriétés pharmacodynamiques	20
3-3-1-6-Indications de l'imatinib	21
3-3-1-7- Terrains particuliers / Contre-indications	21
3-3-1-8-Effets indésirables	22
3-3-1-9-Interactions médicamenteuses	22
3-3-2-Dasatinib	23
3-3-2-1-Structure chimique	23
3-3-2-2-Propriétés pharmacocinétiques	23
3-3-2-3-Propriétés pharmacodynamiques	23
3-3-2-4-Indications de dasatinib.....	24
3-3-2-5-Contres indications	24
3-3-2-6-Effets indésirables	24
3-3-2-7-Interactions médicamenteuses	24
3-3-3-Nilotinib	25
3-3-3-1-Nom chimique	25
3-3-3-2-Propriétés pharmacodynamiques	25
3-3-3-3-Indications	25
3-3-3-4-Contre indications.	25
3-3-3-5-Effets indésirables	26
3-3-3-6-Interactions médicamenteuses.	26
3-4-Autres inhibiteurs de tyrosine kinase et leurs indication	27
Chapitre 3 : prise en charge thérapeutique et suivi de la leucémie myéloïde chronique	28
1-Définition de la leucémie myéloïde chronique	29
2-Epidémiologie	29
3-Facteur étiologique	30

4-Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique	30
4-1-Chromosome Philadelphie	30
4-2-Gène <i>BCR-ABL</i> et protéine de fusion	30
5-Présentation clinique	31
5-1-Phase chronique	31
5-2-Phase accélérée	31
5-3- phase blastique	32
6-Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique	33
6-1-Circonstances de découvert.....	33
6-2- Diagnostic biologique	33
6-2-1- Examens non spécifiques	33
6-2-1-1-Hémogramme et frottis sanguin	33
6-2-1-2-Myélogramme	33
6-2-1-3-Biopsie ostéomédullaire	33
6-2-2-Examens spécifiques : Examens nécessaires au diagnostic	34
6-2-2-1-Examen cytogénétique	34
6-2-2-1-1-Caryotype	34
6-2-2-1-2-Techniques FISH	34
6-2-2-2-Biologie moléculaire	34
6-3- Classification pronostique	35
6-3-1-Score de sokal	35
6-3-2-Score de Hasford ou Euroscore	35
6-3-3-Score EUTOS : (European treatment and Outcome Study for CML).....	35
7- Traitement de la leucémie myéloïde chronique	36
7-1: Evolution du traitement de la LMC au fil du temps	36
7-2-Stratégie de traitement par l'imatinib	36
7-2-1 : Prise en charge thérapeutique de la LMC en phase chronique	36
7-2-2- Traitement de première ligne de la phase accélérée du LMC	38
7-2-3- Traitement de la crise blastique	38
7-3-Conduite à tenir devant les principaux effets indésirables du traitement par l'imatinib	39
7-4-Surveillance des patients traités par les ITK	40
7-4-1-Surveillance clinique	40
7-4-2-Surveillance biologique	40

7-4-3-Caryotype	40
7-4-4-RT-PCR	40
7-5-Réponses au traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase	40
7-5-1-Objectifsthérapeutiques	40
7-5-2-Critères de réponse	41
7-5-3- Types de réponses au traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase	42
8-Etat actuel de la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique en Algérie.....	43
8-1-Evaluation de la réponse au traitement : recommandations GAT-LMC.....	43
8-1-2- Traitement de la phase chronique	44
8-1-2-1-Evaluation de la RHC à 3 mois	45
8-1-2-2 : Evaluation de la réponse cytogénétique	45
8-1-2-3-Evaluation de la réponse moléculaire	45
8-1-3-Phase accélérée	46
8-2- Echecs de l'imatinib	47
8-2-1-Intolérance à l'imatinib	47
8-2-2- Résistance	47
8-3-Conduite à tenir en cas d'échec du traitement par l'imatinib	48
8-3-1-En cas de résistance primaire à l'Imatinib	48
8-3-2- En cas de résistance secondaire à l'Imatinib	48
PARTIE PRATIQUE	49
1-Présentation - Objectifs	50
2-Matériel et méthode	51
2-1-Matériel	51
2-1-1-Population étudiée	51
2-1-2-Documents	51
2-2-Méthode	51
3-Résultats et discussion	54
3-1-Donné diagnostiques.....	54
3-1-1-Aspects épidémiologiques	54
3-1-1-1-Sexe	54
3-1-1-1-1-Résultats	54
3-1-1-1-2-Discussion	54
3-1-1-2-Âge	55
3-1-1-2-1-Résultats	55

3-1-1-2-2-Discussion	55
3-1-1-3-Profession	56
3-1-1-3-1-Résultats	56
3-1-1-3-2- Discussion	57
3-1-2-Données cliniques	58
3-1-2-1-Circonstances de découverte	58
3-1-2-1-1-Résultats	58
3-1-2-1-2-Discussion	58
3-1-2-2-Examen clinique	59
3-1-2-2-1-Résultats	59
3-1-2-2-2-Discussion	59
3-1-3-Données biologiques	60
3-1-3-1-Hémogramme	60
3-1-3-1-1-Taux d'hémoglobine	60
3-1-3-1-1-1-Résultats	60
3-1-3-1-1-2-Discussion	60
3-1-3-1-2- Taux de GB	61
3-1-3-1-2-1-Résultats	61
3-1-3-1-2-2-Discussion	62
3-1-3-1-3- Tau x des plaquettes.....	62
3-1-3-1-3-1-Résultats	62
3-1-3-1-3-2-Discussion	63
3-1-3-2- Diagnostic cytogénétique et moléculaire	63
3-1-3-2-1-Résultats	63
3-1-3-2-2- Discussion.....	65
3-1-4- Phases de la maladie lors du diagnostic	66
3-1-4-1-Résultat	66
3-1-4-2-Discussion	66
3-2- Traitement de la LMC	67
3-2-1-Délai entre diagnostic et début du traitement spécifique par ITK	67
3-2-1-1-Résultats	67
3-2-1-2-Discussion	68
3-2-2- ITK utilisé en première intention	68
3-2-2-1-Résultat	68

3-2-2-2- Discussion	69
3-2-3-Traitement initial	69
3-2-3-1-Résultats	69
3-2-3-2-discussion	70
3-2-4-Dose initiale d’Imatinib	71
3-2-4-1-Résultats	71
3-2-4-2-Discussion	71
3-2-5-Modification de la posologie d’Imatinib	72
3-2-5-1-Résultats	72
3-2-5-2-Discussion	73
3-3-Evaluations en cours de traitement	74
3-3-1-Évaluation hématologique	74
3-3-1-1-Résultats	74
3-3-1-2-Discussion	75
3-3-2- Evaluation cytogénétique	76
3-3-2-1-Résultats	76
3-3-2-2-Discussion	78
3-3-3 Evaluation moléculaire	79
3-3-3-1-Résultats	79
3-3-3-2-Discussion	85
3-3-4- Echecs à l’Imatinib	84
3-3-4-1-Résultats	84
3-3-4-2-Discussion	85
3-4- Tolérance au traitement	86
3-4-1-Résultats	86
3-4-2-Discussion	88
3-5-Devenir des patients au moment de l’enquête	88
3-5-1-Résultats	88
3-5-2-Discussion	89
Conclusion générale et recommandation	90
Références bibliographiques	93
Résumé	101

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes d'action des thérapies ciblées.....	10
Figure 2 : Phosphorylation des protéines par les kinases.....	15
Figure 3 : Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase.....	16
Figure 4 : Structure chimique de l'imatinib, un des inhibiteurs de Bcr-Abl	19
Figure 5 : Mécanisme d'action de l'imatinib.....	20
Figure 6 : structure chimique de dasatinib	23
Figure 7 : Formation du chromosome Philadelphie : la translocation	30
Figure 8 : mécanisme de réarrangement abl-bcr	31
Figure9 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde Chronique (LMC).....	36
Figure-1-p : Service d'hématologie -CHU Frantz Fanon de Blida.....	50
Figure- 2-p : Répartition des patients selon le sexe.....	54
Figure-3-p : Distribution des patients selon les tranches d'âge.....	55
Figure-4-p : Répartition des patients selon la profession	56
Figure -5-p : Distribution des patients selon les circonstances de découverte.....	58
Figure-6-P : Répartition des patients selon le tableau clinique initial.....	59
Figure -7-p : Répartition des patients selon leur taux d'Hémoglobine.....	60
Figure -8-p : Répartition des patients selon leur taux de globules blancs.	61
Figure-9-p : Répartition des patients selon leur taux des plaquettes.....	62
Figure-10-p : Répartition des patients selon le diagnostic par caryotype et FISH.....	64
Figure-11-p - biologie moléculaire du diagnostic.....	64
Figure-12-p - Répartition des patients en fonction de la phase de leur maladie	66
Figure 13-p : Répartition des patients en fonction du délai entre diagnostic et début traitement spécifique.....	67
Figure 14-p : Répartition des patients en fonction de l'ITK utilisé en première intention	68
Figure 15-p : Répartition des patients en fonction du traitement initial.....	70
Figure 16-p : Répartition des patients en fonction de la dose initiale d'imatinib administrée.....	71

Figure 17-p : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 400 mg/j.....	72
Figure 18-p : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 600 mg / j.....	73
Figure 19-p : Répartition des patients en fonction de l'obtention ou non de la réponse hématologique complète à 3 mois.....	75
Figure 20-p : Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 3 mois	76
Figure 21-p : Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 6mois.....	77
Figure 22-p : Répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique à 12 mois.....	77
Figure 23-p : répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique a 18mois.....	78
Figure 24-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 3 mois	80
Figure 25-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 6 mois.....	80
Figure 26-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 12 mois.....	81
Figure 27-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 18 mois.....	82
Figure 28-p : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement à l'Imatinib 400mg	84
Figure 29-p : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement à l'Imatinib 600 mg.....	85
Figure 30-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires hématologiques	86
Figure 31-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires non hématologique.....	87
Figure 32-p : Répartition des patients en fonction de leur devenir au moment de l'enquête.....	89

Liste des tableaux

Tableau 1 : Indication de l' imatinib.....	21
Tableau 2 : Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec l' imatinib	22
Tableau 3 : autres inhibiteurs de tyrosine kinase et leurs indications	27
Tableau 4 : Critères définissant les phases : chronique, accélérée et blastique selon l'ELN et l'OMS.....	32
Tableau 5 : les trois groupes à risque selon l'Indice de Sokal.....	35
Tableau 6 : les trois groupes à risque selon l'Indice de Hasford ou Euroscore.....	35
Tableau 7 : Recommandations pour la stratégie thérapeutique en phase chronique	37
Tableau 8 : Principaux effets indésirables du traitement par l' imatinib et principale conduite à tenir.....	39
Tableau 9 : Critères de réponse au traitement selon l'Européen Leukemia net (ELN) et l'OMS 2016.....	41
Tableau 10 : Définition des critères de réponses aux ITK utilisés en première ligne de traitement.....	42
Tableau 11 : Définition des critères de réponses aux ITK en deuxième ligne, après échec en première ligne.....	43
Tableau 12 : Définition des critères de réponses aux imatinib (GAT-LMC).....	44
Tableau 13 : les doses d' imatinib dans la phase chronique du LMC.....	44
Tableau 14 : Evaluation de la réponse hématologique à 3mois (phase chronique)....	45
Tableau 15 : Evaluation de la réponse moléculaire (GAT-LMC).....	46
Tableau 16 : Evaluation de la réponse hématologique à 3mois (phase accélérée)...	46
Tableau 17 : Conduite à tenir en cas de résistance primaire à l' Imatinib	48
Tableau 1-p : Répartition des patients selon le sexe	54
Tableau- 2-p : Répartition des patients en fonction de l'âge.....	55
Tableau 3-p : Répartition des patients selon la profession	56
Tableau -4-p : Répartition des patients selon les circonstances de découverte :.....	58
Tableau -5-P : Répartition des patients selon le tableau clinique initial	59

Tableau -6-P : Distribution des patients en fonction de taux d'hémoglobine(g/dl).....	60
Tableau 7-P : Distribution des patients en fonction de taux de GB	61
Tableau -8-P : Distribution des patients en fonction de tau x des plaquettes.....	62
Tableau 9-P : Répartition des patients selon le test de diagnostic cytogénétique effectué.....	63
Tableau 10-p : Répartition des patients en fonction de diagnostic moléculaire par PCR.....	64
Tableau 11-p : Répartition des patients en fonction de la phase de leur maladie.....	66
Tableau12-p : Répartition des patients en fonction du délai entre diagnostic et début traitement spécifique.....	67
Tableau13-p : Répartition des patients en fonction de l'ITK utilisé en première intention.....	68
Tableau 14-p : Répartition des patients en fonction du traitement initial.....	69
Tableau15-p Répartition des patients en fonction de la dose initiale d'imatinib administrée.....	71
Tableau 16-p : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 400 mg / j.....	72
Tableau 17-p : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 600 mg.....	73
Tableau 18-p : Répartition des patients en fonction de l'obtention ou non de la réponse hématologique complète à 3 mois.....	74
Tableau 19-p : Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 3 mois.....	76
Tableau 20-p Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 6 mois.....	76
Tableau 21-p : Répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique à 12 mois..	77
Tableau 22-p : répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique à 18 mois...	78
Tableau 23-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 3 mois.....	79
Tableau 24-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 6 mois.....	80
Tableau 25-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 12 mois.....	81
Tableau 26-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 18 mois.....	82

Tableau 27-p : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement à l'Imatinib 400 mg.....	84
Tableau 28-p : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement à l'Imatinib 600 mg.....	85
Tableau 29-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires hématologiques	86
Tableau 30-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires non hématologiques.....	87
Tableau 31-p : Répartition des patients en fonction de leur devenir au moment de l'enquête.....	88

Liste des abréviations

AAG : Alpha Glycoprotéine Acide

Abl : Abelson

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

anti- H2 : Antihistaminique 2

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

ASC : Aire Sous la Courbe

ATP : Adénosine Triphosphate

AUC: Area Under Courbe

AVK: Anti-Vitamine K

BCR: Breakpoint Cluster Region

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BM : Biologie Moléculaire

C max : Concentration Maximale

CAC : Centre Anti-Cancer

CB : Crise Blastique

CBNPC : Cancer Bronchique Non A Petites Cellules

CCR: Cancer Colorectal

Chr: Chromosome

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

c-KIT: V-kit Hardy-zuckerman 4feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog

CYP2C9 : Cytochrome P 2C9

CYP3A4 : Cytochrome P 3A4

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

EC : Evaluation Cytogénétique.

EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ELN: European Leukemia Net

Eph: Ephrine

EUTOS : European Treatment and Outcome Study for CML

F: Femme

FDA: Food and Drug Administration

FISH: Hybridation In Situ Fluorescente

g/dl : Gramme par décilitre

G/L : Giga par Litre

GAT-LMC : Groupe Algérien de Travail – LMC

GB : Globule Blanc

GIST : Tumeur Stromal Gastro-intestinal

GMO : Greffe de Moelle Osseuse

H: Homme

Hb: Hémoglobine

HER: Human Epidermal Growth Factor Récepteur

HER2: Human Epidermal Receptor

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

HLA: Human Leukocyte Antigen	PC : Phase Chronique
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire	PCR : Polymérase Chain Réaction
HU : Hydroxyurée	PDGF: Platelet Derived Growth Factor
IGF: Insuline Like Growth Factor	PDGFR: Platelet -Derived Growth Factor Receptor
IM: Imatinib	PGP: Glyco-Protéine P
INR : International Normalized Ratio	Ph: Philadelphie
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons	pH : Potentiel d'Hydrogène
ITK : Inhibiteur de la Tyrosine Kinase	Ph+ : Chromosome Philadelphie Positive
Jac: Just Another Kinase	pKa : Potentiel de Constante d'acidité
Kb: Kilobase	PNN : Polynucléaire Neutrophile
LAL : Leucemie Aiguë Lymphoblastique	PR : Polyarthrite Rhumatoïde
LCR : Liquide Cephalo-Rachidien	R : Récepteur
LDH : Lactate Déshydrogénase	RCP : Réponse Cytogénétique Partielle
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique	RCC : réponse Cytogénétique Complète
LMC Ph +: LMC chromosome Philadelphie Positif	RCm : Réponse Cytogénétique mineure
LSN : Limite Supérieure de la Normale	RCM : Réponse Cytogénétique Majeure
M-BCR: Major Breakpoint Cluster Region	RHC : Réponse Hématologique Complète
MD: Monroe Dunaway	RMM : Réponse Moléculaire Majeure
MDR: Multi Drugs Resistance	RMC : Réponse Moléculaire Complète
mm³: Millimètre Cube	RMM : Réponse Moléculaire Majeure
mTOR : Mammalian Target Of Rapamcyn	RQ-PCR: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
N : Numéro	RTK : Recepteurs Tyrosine Kinase
NFS: Numeration Formule Sanguine	RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
NGF : Nerve Growth Factor	SMP: Syndrome Myéloprolifératif
OMS : Organisation Mondiale de la Santé	SPM: Splénomégalie
P : Pratique	Src : Sarcoma
PA : Phase Accélérée	TC : Thérapie Ciblée.
PAL : Phosphatase Alcaline	

TK: Tyrosine Kinase

TKC: Tyrosine Kinase Cytosolique

USA: United States of America

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR: Vascular Endothelial Growth
Factor Receptor

Introduction

En 2015, 8,8 millions de décès ont été recensés à cause du cancer, soit 13,5 % de l'ensemble des décès enregistrés dans le monde entier au moment où le nombre de nouveaux cas enregistrés chaque année était estimé à 14,1 millions.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), si des mesures de diagnostic précoces et adéquates ne sont pas prises rapidement, ces chiffres de mortalité par le cancer pourraient s'accroître de 50 % pour atteindre 15 millions de mort d'ici à 2030 [01].

La plupart des cancers relèvent d'une approche combinée faisant appel à plusieurs traitements cancérologiques spécifiques [22]. Les traitements classiques principaux du cancer sont basés sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie [78].

Une des limites des chimiothérapies classiques est leur manque de sélectivité, altérant à la fois les cellules tumorales et les cellules saines, ce qui entraîne de nombreux effets indésirables, parfois limitant pour la poursuite du traitement [34].

Les progrès considérables réalisés dans la connaissance des mécanismes de l'oncogénèse ont permis le développement de nouveaux traitements anticancéreux appelés thérapies ciblées [13] qui représentent un réel progrès dans le traitement du cancer en termes de contrôle tumoral et d'espérance de vie [18].

Les inhibiteurs de tyrosine kinase représentent par conséquent une classe florissante de nouvelles molécules permettant de proposer de nouvelles options thérapeutiques spécifiques [59].

La LMC est une maladie rare. Elle est pourtant l'une des hémopathies les plus étudiées et peut être considérée comme un modèle de développement des thérapeutiques mises à disposition aujourd'hui [7].

Le premier médicament inhibiteur de tyrosine-kinase, l'imatinib, a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique [13]. Ce n'est qu'en 2005 que cette molécule a été introduite en Algérie pour être utilisée, dans un premier temps, chez les patients atteints de LMC n'ayant pas de donneur géno-identique [73].

La prise en charge thérapeutique de la LMC est aujourd'hui bien codifiées et font l'objet de recommandations internationales régulièrement actualisées [7]. En Europe, les dernières recommandations du groupe European Leukemia Net (ELN) datent de 2013 tandis qu'en Algérie, le Groupe Algérien de travail sur la LMC (GAT-LMC) a émis ses dernières recommandations en 2018. Ces recommandations tiennent compte de celles de l'ELN qui sont adaptées à nos conditions et moyens locaux [73]

L'objectif de notre étude est, d'une part de faire le point sur le traitement de la LMC en 2019 à travers les recommandations nationales et internationales et, d'autre part, de confronter la réalité du terrain à ces recommandations en se basant sur l'expérience du service

d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida dans le traitement et le suivi des patients atteints de LMC.

Pour bien détailler les points cités, notre étude est subdivisée en deux parties, l'une théorique et l'autre pratique.

La partie théorique, qui débute par des généralités sur la thérapie ciblée, détaille ensuite les inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisée en Algérie utilisés dans le traitement de la LMC puis décrit la prise en charge de la LMC en mettant, notamment, en avant l'imatinib, archétype des inhibiteurs de tyrosine-kinase.

La deuxième partie, pratique, consiste en une étude rétrospective portant sur le suivi de patients atteints de LMC en Algérie. Pour ce faire, les données relatives aux traitements de patients atteints de cette pathologie et suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida ont été récoltées et analysées.

Les données relatives au diagnostic, au traitement médicamenteux et au suivi de ces patients ont été comparées aux recommandations nationales (groupe GAT-LMC) et internationales (ELN 2013) et les problèmes liés à la prise en charge des patients ont été soulevés.

PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

LA THERAPIE CIBLEE

1-Définition de la thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées (TC) constituent depuis une dizaine d'années une ouverture intéressante dans de nombreux cancers, en situation adjuvante, néo-adjuvante ou palliative [03].

La terminologie "thérapies moléculaires ciblées" fait référence à des stratégies thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires supposées impliquées dans le processus de transformation néoplasique.

Les thérapies ciblées, désignées généralement par les termes anglais "targeted thérapies", représentent une nouvelle forme de traitement du cancer qui exploite les différences biologiques existant entre les cellules cancéreuses et les cellules saines de l'organisme [77].

Les thérapies ciblées constituent un groupe de médicaments qui sont capables de bloquer la croissance des cellules cancéreuses, agissant en différents points stratégiques [41].

Elles visent à corriger spécifiquement une ou plusieurs anomalies propres aux cellules cancéreuses en agissant spécifiquement sur un ou plusieurs mécanismes cellulaires anormaux identifiés [14].

Les thérapies ciblées agissent en se fixant sur des cibles impliquées dans la tumorigénèse (émergence d'une tumeur).

Ces cibles sont des récepteurs, des molécules ou des protéines participant au fonctionnement de la machinerie cellulaire en intervenant dans la prolifération, la différenciation, la survie et l'invasion des cellules tumorales [76].

Elles visent les gènes ou les protéines fautifs qui contribuent à la croissance et au développement du cancer [77].

Les thérapies ciblées sont souvent prescrites en complément d'un autre traitement ou associées à une chimiothérapie. On parle de traitements combinés.

À l'avenir, les médecins auront de plus en plus recours à des combinaisons de molécules, notamment de thérapies ciblées, afin de renforcer l'efficacité du traitement, de limiter ses éventuels effets secondaires et d'éviter les phénomènes de résistance qui pourraient apparaître [82].

2-Objectif de la thérapie ciblée :

En fonction de l'étendue du cancer et de son type, les thérapies ciblées peuvent être prescrites à différents stades du cancer, dans l'espoir de :

- Guérir le cancer.
- Freiner son développement.
- Soulager les symptômes causés par le cancer
- Maintenir le cancer sous contrôle lorsqu'il n'est pas possible de le guérir définitivement.
- Tuer des cellules cancéreuses ayant migré vers une autre partie du corps (métastases) [76] [77].

3-Types de thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées peuvent être classées en plusieurs catégories qui comprennent les thérapies hormonales, les inhibiteurs de transduction de signal, les inducteurs d'apoptose, les inhibiteurs de l'angiogenèse, les immunothérapies.

3-1-Immunothérapie :

Le terme d'immunothérapie anticancéreuse est parfois employé pour décrire les traitements anticancéreux à base d'anticorps monoclonaux au sens large [34].

Les anticorps monoclonaux sont des grandes molécules produites en laboratoire [77].

Le développement du génie génétique a permis la mise au point du premier anticorps monoclonal à la fin des années 1990 [34].

Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse. Leur nom se termine par le suffixe -ab (ex.: rituximab) [77].

Ces molécules sont capables de reconnaître sélectivement les cellules cancéreuses et de s'y fixer, mais elles ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire [76].

L'objectif d'un traitement par immunothérapie est de stimuler le système immunitaire pour qu'il reconnaisse et détruise les cellules cancéreuses [54].

Les anticorps monoclonaux peuvent également être combinés à un médicament de Chimiothérapie, à une toxine ou à une substance radioactive dans le but de les délivrer spécifiquement aux cellules cancéreuses [76].

L'immunothérapie a fait de très grands progrès ces dernières années. C'est un traitement d'avenir mais qui n'est pas efficace sur tous les cancers [54]. Plusieurs molécules étaient en phase de développements clinique [34].

3-2-Thérapies hormonales :

Elles consistent à inhiber l'action ou la production d'hormones susceptibles de stimuler la croissance d'une tumeur [5].

Pour y parvenir, deux stratégies existent : bloquer la production des hormones ou empêcher leur action au niveau de la tumeur [78].

Il s'agit d'un traitement systémique, visant les tumeurs dites hormonosensibles, qui expriment des récepteurs hormonaux (principalement les cancers du sein et de la prostate, mais également de l'endomètre, ...) [5].

Il ne s'agit pas là d'un nouveau concept en cancérologie. Les modulations hormonales réalisées pour le traitement de la phase métastatique ou adjuvante du cancer du sein, de la prostate ou de la thyroïde ont démontré de longue date leur bénéfice thérapeutique [48].

3-3-Inhibiteurs de transduction du signal :

Se sont les inhibiteurs d'enzyme qui bloquent inhibent l'action de certaines enzymes responsables de la division des cellules cancéreuses. Ce blocage vise à empêcher le cancer de proliférer et donner des métastases.

Parmi les inhibiteurs d'enzyme on peut citer les inhibiteurs de la tyrosine kinase, une enzyme jouant un rôle important dans la croissance et la division des cellules.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase bloquent des tyrosines kinases spécifiques qui assurent aux cellules cancéreuses de se développer [77].

3-4 Inducteurs de l'apoptose :

Il s'agit la de commander la mort de la cellule cancéreuse en stimulant l'apoptose ou mort naturelle de la cellule, phénomène qui n'est plus effectif chez la cellule tumorale qui ne cesse de se diviser [55].

Il arrive que dans les cellules cancéreuses, les signaux qui indiquent à quel moment les cellules doivent entrer en apoptose ne fonctionnent plus correctement. Les inducteurs de l'apoptose visent à corriger ces signaux. Ils interfèrent avec certaines protéines ou certaines enzymes impliquées dans la survie des cellules cancéreuses, et visent ainsi à entraîner la mort de ces cellules.

De par leur mode d'action, ces médicaments rendent également les cellules cancéreuses plus vulnérables aux effets de la chimiothérapie « classique » [77].

3-5-Inhibiteurs de l'angiogenèse :

L'angiogenèse joue un rôle important dans la croissance tumorale et le processus de métastatisation [10].

Elle se définit par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, à partir du réseau vasculaire existant, permettant l'apport de nutriments et d'oxygène essentiel au développement de la tumeur [31].

Les inhibiteurs de l'angiogenèse ciblent et empêchent la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins. Qui irriguent la tumeur [44].

Il existe deux approches pour cibler les vaisseaux de la tumeur, la thérapie angiostatique , par inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux et donc blocage de la croissance tumorale et le ciblage vasculaire par thérapie angiotoxique par destruction de vaisseaux tumoraux préexistants [67].

Le principal régulateur des processus angiogéniques est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF ou Vascular growth factor endothélial) pouvant se lier à trois types de récepteurs : VEGF-R1, R2 et R3.

C'est l'interaction du VEGF-A avec le VEGF-R2 exprimé à la surface des cellules endothéliales qui représente la principale cible des traitements anti-angiogéniques.

Là encore, deux stratégies d'inhibition, extracellulaire ou intracellulaire, peuvent s'opposer aux effets induits par le VEGF [34].

Les avantages théoriques de l'approche anti-angiogénèse sont représentés par :

- Sélectivité vis-à-vis de néo-vaisseaux.
- Activité potentielle dans tous les types tumoraux.
- Risque limité de voir apparaître des mécanismes de résistance (stabilité génétique des cellules endothéliales).
- Accès direct des médicaments à leur cible.
- Association possible avec d'autres approches thérapeutiques (notamment utilisés en association avec la chimiothérapie dans le traitement des cancers de gros intestin avec métastases dans le foie).
- Effet thérapeutique non cytotoxique [67].

Parmi ces composés anti-angiogéniques, des exemples peuvent être cités tels que le bevacizumab/Avastin® ou le *sunitinib*/Sutent® [55].

4-Indications de la thérapie ciblée :

La mise sur le marché des thérapies ciblées a offert de nouveaux espoirs dans la prise en charge de nombreuses tumeurs susceptibles d'être réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles [31].

Les Indications de la thérapie ciblée, généralement limitées à une sous population tumorale [46], sont de plus en plus nombreuses notamment en onco-hématologie . [70].

Les thérapies ciblées constituent un traitement « personnalisé ». Il est donc nécessaire de caractériser les altérations oncogéniques de chaque tumeur et de rechercher celles sur lesquelles il est possible d'intervenir [76].

L'introduction des thérapies ciblées a constitué une véritable révolution dans la prise en charge de certains cancers : ainsi, grâce à un médicament nommé imatinib , les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) qui étaient auparavant mortelles sont aujourd'hui devenues pour de nombreux patients des maladies chroniques [44].

Les thérapies ciblées sont utilisées actuellement en routine dans le traitement adjuvant, néoadjuvant ou palliatif des cancers du sein, du tube digestif, du poumon ou hématologiques [3]. Par exemple, dans les cancers du sein surexprimant le récepteur HER2, le pronostic de la maladie a été significativement amélioré par la découverte du trastuzumab, une molécule de thérapie ciblée qui bloque le fonctionnement de ce récepteur [44].

Les thérapies moléculaires ciblées ont été développées en suivant le principe d'une activité sélective sur des altérations moléculaires impliquées dans les processus oncogéniques. Une connaissance optimale des modalités d'action de ces différents agents ainsi que la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de différentes pathologies humaines permet maintenant d'imaginer un développement transversal des agents de thérapies moléculaires ciblées, s'adressant à des pathologies non oncologiques.

Afin d'illustrer ces applications thérapeutiques, des exemples représentatifs des différents types d'agents disponibles sont ici détaillés :

- anticorps monoclonal ciblant un récepteur membranaire : rituximab et polyarthrite rhumatoïde (PR) ;
- anticorps monoclonal ciblant un ligand : bévacizumab et dégénérescence maculaire liée à l'âge [DMLA] ;
- inhibiteur d'un récepteur à activité tyrosine kinase : imatinib et sclérodémie systémique ; inhibiteur d'une voie de transduction cytoplasmique : inhibiteurs de mammalian target of rapamycin (mTOR) à visée immunodépressive et antiproliférative [86].

L'utilisation en thérapeutique des thérapies ciblées dépend de l'expression de la cible moléculaire au sein de la tumeur [76].

5-Mécanisme d'action de la thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées – ou médicaments ciblés – sont une nouvelle classe de médicaments contre le cancer notamment, dont le mécanisme d'action est différent de celui des chimiothérapies anticancéreuses classiques. Leur dénomination « thérapies ciblées » fait référence à ce mécanisme d'action plus spécifique [76].

Selon les caractéristiques biologiques des cellules qui composent la tumeur, les thérapies ciblées agissent différemment [83].

5-1-anticorps monoclonaux :

Des anticorps monoclonaux (comme l'ipilimumab) ont été développés afin de réactiver le système immunitaire et faciliter la destruction des cellules cancéreuses par l'organisme lui-même. Il s'agit d'immunothérapie anticancéreuse [34].

Leur mode d'action est similaire aux anticorps naturels produits par le système immunitaire. Ils reconnaissent et se lient spécifiquement à certaines protéines présentes à l'extérieur ou à la surface des cellules cancéreuses et qui les incitent à se diviser de façon incontrôlée ou à survivre.

En agissant de la sorte, ils tendent à neutraliser ces protéines et par conséquent à stopper la croissance maligne [77].

Ce ciblage extracellulaire peut également être effectué par des protéines de fusion structurellement apparentées à des anticorps (aflibercept, par exemple).

Les anticorps monoclonaux peuvent toucher leur cible selon un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- En interagissant avec des récepteurs présents sur la surface cellulaire.
- En véhiculant des molécules toxiques qui vont ensuite pénétrer au sein de la cellule.
- En provoquant une réaction immunitaire contre les cellules cancéreuses [76].

5-2-petites molécules de thérapies ciblées :

La deuxième stratégie ciblée anticancéreuse est un ciblage intracellulaire par blocage compétitif d'un site kinase adénosine-5'-triphosphate ATP-dépendant par une petite molécule d'origine chimique, dite « inhibitrice kinase » [34].

Ces petites molécules sont capables de pénétrer à l'intérieur des cellules cancéreuses et d'y neutraliser des cibles responsables de la croissance maligne [77].

Les petites molécules sont le plus souvent administrées par voie orale. Leur nom se termine par le suffixe -ib (exemple : imatinib) [77].

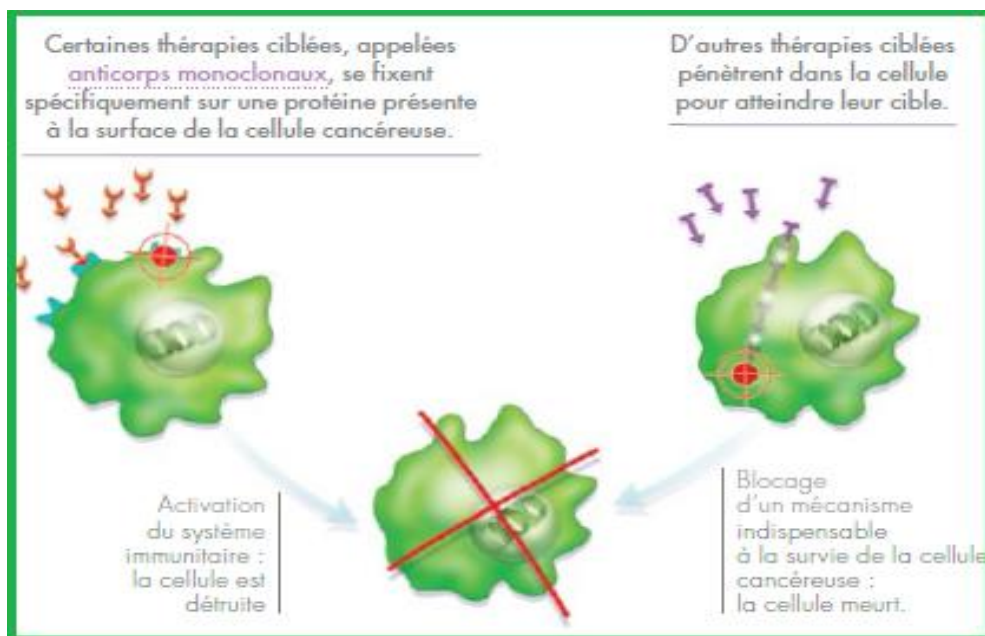


Figure 1 : Mécanismes d'action des thérapies ciblées [83].

6- Avantages et inconvénients :

Les thérapies ciblées agissent sur des anomalies moléculaires identifiées comme à l'origine de la prolifération tumorale et caractéristiques d'une forme de cellules cancéreuses [5]. Elles sont capables d'agir spécifiquement sur des éléments cibles sur lesquelles elle sont moins toxique que les chimiothérapies traditionnelle [76].

Toutefois, ces traitements ciblés sont très onéreux, générant des coûts de prise en charge de plus en plus élevés [58], de même pour les tests nécessaires à identifier la présence de cibles [76].

La thérapie ciblée est une science en évolution mais à l'heure actuelle tous les types de cancer ne peuvent pas être traités avec des médicaments ciblés [44].

Les médicaments de thérapies ciblées peuvent induire des effets indésirables, pouvant parfois entraîner l'arrêt du traitement [36] [38].

Les thérapies ciblées n'échappent pas au phénomène de résistance, c'est la raison pour lesquelles elles sont souvent prescrites en complément d'un autre traitement ou associées à une chimiothérapie. On parle de traitements combinés [82].

CHAPITRE 2

INHIBITEURS DE

TYROSINE KINASE

Grâce à la compréhension des processus tumoraux suite aux nombreuses recherches pharmacologiques dans le domaine, des nouvelles molécules ont été mises au point dans le but de moduler l'environnement tumoral.

Mis sur le marché il y a une quinzaine d'années, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers. Leur mécanisme d'action original permet de cibler leurs effets et donc de diminuer les événements indésirables par rapport aux chimiothérapies cytotoxiques dénuées de spécificité d'action [42].

La famille des protéines kinases, enzymes phosphorylant d'autres protéines, fait l'objet de recherches intensives depuis plusieurs décennies.

Krebs et Fisher ont été les premiers, en 1966, à révéler le rôle fondamental des réactions de phosphorylation dans le contrôle de la plupart des activités cellulaires.

Puis, des inhibiteurs de tyrosine kinase ont été développés afin de traiter les cancers dans lesquels une dérégulation des tyrosines kinases avait été identifiée [13].

1- Récepteurs à activité tyrosine kinase :

L'activité tyrosine kinase est localisée soit au niveau de la partie intracellulaire du récepteur qui s'autophosphoryle lors de l'activation par le ligand (récepteurs à tyrosine kinase intrinsèque), soit à l'intérieur du cytoplasme (récepteurs à tyrosine kinase associée) [4].

Les 90 tyrosine-kinases répertoriées dans le génome humain peuvent être classées en deux groupes :

1. Les 58 premières sont des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine-kinase.
2. Les 32 autres sont des enzymes cytosoliques [13].

1-1-Récepteurs tyrosine-kinase (RTK):

Les récepteurs de ce groupe sont des molécules transmembranaires composées de trois domaines : une partie externe ou région extracellulaire correspondant au domaine de liaison du ligand, un domaine transmembranaire, et une partie intracellulaire contenant le domaine catalytique ainsi que le domaine C-terminal qui interagit avec des protéines de signalisation en aval [12] [42].

La partie cytoplasmique qui contient le domaine tyrosine-kinase, comprend :

1. des sites d'autophosphorylation.
2. le site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP).
3. le site catalytique de l'enzyme [13].

Les RTK sont regroupés en superfamilles :

1. Les récepteurs de l'insuline et d'un analogue, IGF ou insuline like growth factor.
2. Les récepteurs des facteurs de croissance: EGF (epidermal growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), NGF (nerve growth factor)....
3. Les récepteurs des éphrines ou EPH, protéines des surfaces cellulaires qui assurent des interactions cellule-cellule.

Les extrémités extracellulaires de ces récepteurs comportent des séquences d'acides aminés particulières, ou domaines, qui participent à la sélectivité de liaison des médiateurs. [7].

Les RTK sont stimulés lorsqu'un ligand se fixe sur le site de liaison extracellulaire du récepteur. Les protéines cellulaires tyrosine-phosphorylées interagissent ensuite avec des protéines dites adaptatrices afin d'activer différentes voies de transduction, aboutissant à l'activation de facteurs de transcription [13].

1-2-Tyrosine-kinases cytosoliques (TKC) ou récepteurs couplés à une tyrosine kinase :

Ces récepteurs sont dépourvus d'activité enzymatique. Ainsi, la fixation de leur ligand favorise la dimérisation (ou trimérisation) du récepteur, permettant le recrutement et l'activation de tyrosine kinase cytosolique [42]. Elles possèdent un domaine tyrosine-kinase dont la structure est fortement conservée et quasi-identique à celui des RTK.

Les tyrosines-kinases cytosoliques sont réparties en 11 familles classées en fonction de la présence de domaines caractéristiques, les plus importants sont les Jak (Janus kinases ou just another kinase) et les Src (sarcoma) [13] [7].

2-Mécanisme d'action de la tyrosine kinase :

2-1-Mécanisme physiologique :

Les protéines kinases sont des enzymes qui catalysent le transfert spécifique de phosphate aux protéines (substrat) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). Elles jouent un rôle important dans le processus de transduction du signal [12].

Les protéines kinases peuvent être divisées en deux classes :

1. Une première classe, importante, phosphoryle des protéines sur des résidus d'acides aminés de type sérine ou thréonine, il s'agit des sérine/thréonine kinases.
2. Une seconde classe de kinases, dans laquelle ces dernières sont moins nombreuses, phosphoryle des protéines sur des acides aminés tyrosines. Il s'agit des tyrosine-kinases.

Seul un nombre très restreint de protéines-kinases sont mixtes, c'est-à-dire capables de phosphoryler des protéines sur des résidus sérine, thréonine et tyrosine [13].

Les tyrosine-kinases sont généralement gardées sous forme inactive dans les cellules et ne sont activées que pour réguler un nombre limité de processus biologiques incluant la prolifération cellulaire, la survie et la progression du cycle cellulaire, l'homéostasie métabolique, l'activation de la transcription, la transmission neuronale, la différenciation, le développement, la migration ainsi que le vieillissement, dans toutes les cellules eucaryotes [12], [13]. Ils constituent ainsi l'une des grandes familles de régulateurs du métabolisme cellulaire, et près de 200 gènes codant pour des protéines de ce type sont dénombrés [9].

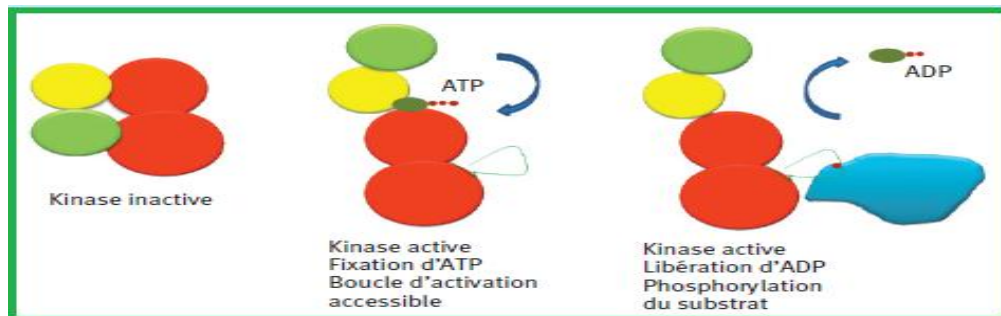


Figure 2 : Phosphorylation des protéines par les kinases [9].

2-2- Mécanisme Physiopathologique :

Les tyrosines kinases sont impliquées aussi bien dans la prolifération cellulaire normale que dans la transformation maligne [12]. Ainsi, l'activation de ces protéines, récepteurs ou protéines intracellulaires, permet de réprimer l'apoptose, et de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique. Parallèlement à l'activation de ces enzymes par l'intermédiaire de facteurs de croissance, l'autoactivation des tyrosine-kinases liées à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de l'oncogenèse est un phénomène fréquemment observé [59]. Il existe des preuves que l'activité tyrosine-kinase est impliquée dans l'initiation, la croissance et la genèse des tumeurs humaines. Le meilleur exemple reste celui des leucémies myéloïdes chroniques, avec la translocation bcr-abl conduisant à une activation de l'activité tyrosine-kinase de la protéine ABL [12].

L'ensemble de ces découvertes a stimulé de nombreux projets de développement de médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui s'opposent à l'activation aberrante des tyrosine-kinases dans les cancers [13].

3- Inhibition de l'effet des tyrosine-kinases :

Les premiers travaux visant à inhiber l'effet des tyrosine-kinases remontent au début des années 1980 [9].

3-1-Inhibiteurs de tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des petites molécules de diverses familles chimiques qui diffusent à travers la membrane cellulaire et ciblent le processus de transduction du signal au niveau des récepteurs des facteurs de croissance et de protéines cytoplasmiques dotées d'une activité tyrosine kinase [12]. Ils se fixent de manière compétitive (figure 2) sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Par voie de conséquence, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire [59].

Dans leur grande majorité, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont administrés par voie orale [59].

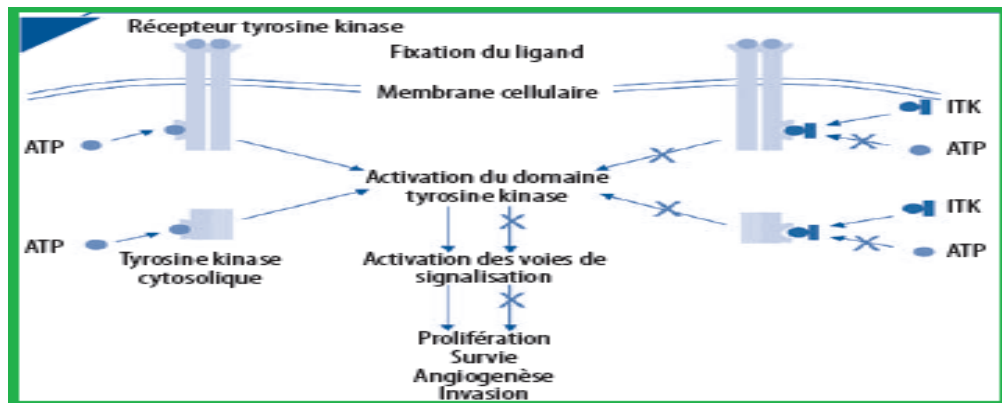


Figure 3: Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase [59].

3-1-1-Classification :

Les ITK peuvent être classés selon leur sélectivité en :

1. Agents monofonctionnels avec spécificité pour un récepteur particulier.
2. Multifonctionnels capables de cibler plusieurs TK de récepteurs différents

Ils sont également classés selon la nature de leur liaison avec la cible en inhibiteurs réversibles ou irréversibles.

En pratique, ces médicaments sont associés aux principales protéines kinases mises en évidence dans les cellules cancéreuses dont les plus connues sont : les récepteurs épidermal growth factor récepteur (EGFR), vascular épidermal growth factor récepteur (VEGFR), human épidermal récepteur 2 (HER 2) et c-KIT [12].

Les ITK sont aussi classés par rapport à leurs capacité d'inhiber spécifiquement tel ou tel facteur :

1. Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (Human epidermal growth factor receptors ou HeR) : comme le gefitinib (Iressa®) l'erlotinib (Tarceva®) et le tapatinib (Tyverb®).
2. Inhibiteurs de récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor receptor ou VEGFR) : les antiangiogéniques qui bloquent le développement et la formation des facteurs de croissances sont essentiellement le sunitinib et le sorafénib
3. Inhibiteurs du Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet derived growth factor receptor ou pdgfr) et le récepteur KIT : comme l'imatinib ou le nilotinib [24].

Enfin, selon leur développement et leur date de mise sur le marché, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont classés en plusieurs générations [13].

3-1-2-Inhibiteurs de Bcr-Abl :

L'imatinib est le chef de file de cette classe. Ce sont des mimétiques de l'ATP qui se fixent à la tyrosine kinase soluble BCR-ABL. Cette protéine provient du réarrangement de l'oncogène Abelson (ABL), également appelé chromosome Philadelphie, correspondant à une translocation chromosomique ayant pour conséquence la juxtaposition des gènes BCR et ABL et que l'on retrouve dans certaines leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). BCR-ABL présente une activité kinase accrue responsable d'une stimulation importante de la survie, de la prolifération et de la migration des cellules. Les inhibiteurs de BCR-ABL sont donc des inhibiteurs compétitifs puissants de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL qui s'oppose sélectivement à la prolifération des cellules porteuses de cette anomalie [33] [13] [59].

Deux analogues de l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib, qui présentent une affinité pour le site de liaison de l'ATP supérieure à celle de l'imatinib, ont été commercialisés quelques années plus tard, dans le but de traiter les patients résistants à l'imatinib. Leur tolérance est similaire à celle de l'imatinib [13].

3-2-Enjeux des ITK en pratique clinique :

1. Manque de sélectivité :

Les premiers ITK commercialisés tels que l'imatinib, le gefitinib ou l'erlotinib sont désignés comme ITK de première génération, et ont tout d'abord été considérés comme des inhibiteurs sélectifs.

Or, plusieurs d'entre eux sont beaucoup moins sélectifs que ce qui avait été suggéré initialement (inhibition fréquente de plusieurs kinases). Ce manque de sélectivité a été établi a posteriori grâce à l'amélioration des technologies de screening pour développer des ITK sélectifs où les molécules candidates sont testées sur des bibliothèques de kinases. De façon idéale, un inhibiteur de kinase doit se lier à une seule kinase ou à un nombre restreint de kinases, l'inhibition sélective étant essentielle pour minimiser les effets indésirables rencontrés en clinique.

Cependant, la faible spécificité des ITK de 1^{re} génération n'a pas empêché leur développement en tant que médicaments et, jusqu'à présent, leur utilisation en clinique n'est pas associée à des toxicités majeures, ouvrant donc de larges opportunités thérapeutiques. De plus, l'efficacité des ITK pourrait résulter d'une combinaison d'effets ciblés et non ciblés, particulièrement utiles lorsqu'il existe des redondances dans les tyrosine-kinases activées au sein des tumeurs.

De ce fait, les stratégies de développement des ITK ont évolué vers la mise au point d'inhibiteurs peu sélectifs ou "multikinases" tels que le dasatinib, le sunitinib et le sorafénib [13].

2. Résistances aux traitements par ITK :

Malgré le succès des ITK, des premiers signes de résistance au traitement par ITK sont apparus. De nombreuses résistances proviennent de mutations ponctuelles dans le domaine catalytique de la tyrosine-kinase cible, empêchant ou réduisant l'accès des ITK au site de liaison de l'ATP, et rendant la tyrosine-kinase résistante à leur action. [13]

Les mutations de la cible biologique sont la principale cause d'échec clinique mais la variabilité pharmacocinétique peut également conduire à des concentrations plasmatiques sub-inhibitrices [8].

3-3- Inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisés en Algérie :

3-3-1-Imatinib :

3-3-1-1-Histoire de l'imatinib :

Etant donné que la protéine BCR-ABL a une activité tyrosine kinase constitutive, il était logique de rechercher des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques.

En 1993, Anafi et ses collègues ont décrit un tyrosinostyptin qui inhibe l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL et ont suggéré qu'il pourrait être possible d'élaborer des composés spécifiques pour le traitement des leucémies humaines associées à l'ABL. Bien actifs *in vitro*, les tyrosinostyptins n'ont jamais été testés en clinique.

En 1996, Brian Drucker, en collaboration avec des scientifiques de Ciba-Geigy, a décrit CGP57148 (STI571, mésylate d'imatinib, Gleevec, Glivec), un inhibiteur pharmacologique hautement spécifique non seulement de l'activité kinase d'ABL, mais aussi de celle du récepteur du stemcell factor (c-kit) et celle du récepteur du platelet-derived growth factor (PDGFR).

En juin 1998, suite à une collaboration menée par Drucker et impliquant des équipes du Howard Hughes Medical Institute et du M.D. Anderson Cancer Center, l'imatinib est entré en essais cliniques de phase I pour le traitement des patients atteints de LMC en phase chronique réfractaires ou intolérants à l'interféron alpha.

Cet essai, en plus d'autres essais cliniques de phases II, ont montré rapidement l'efficacité de l'imatinib dans le traitement de la LMC. L'imatinib a été approuvé par la FDA le 10 mai 2001 pour le traitement de la LMC [63].

3-3-1-2-Structure chimique :

1. **Nom propre** : mésylate d'imatinib [61].

C'est le premier inhibiteur compétitif actif par voie orale de l'activité tyrosine-kinase de la protéine Bcr-Abl. L'imatinib cible ainsi directement la protéine Bcr-Abl, anomalie biologique caractéristique de la LMC [8].

2. **Nom chimique** : (méthanesulfonate de 4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-N-[4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phényl]benzamide)
3. **Formule moléculaire et masse moléculaire** : C₂₉H₃₁N₇O. CH₄SO₃, 589,7. [28]
4. **Formule développée** : figure4 :

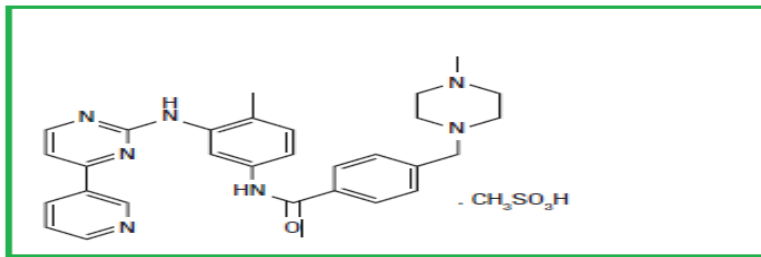


Figure 04 : Structure chimique de l'imatinib, un des inhibiteurs de Bcr-Abl [32].

L'imatinib mésylate (2 phényl-amino-pyrimidine) est un dérivé phénylaminopyrimidine[23].

3-3-1-3-Propriétés physicochimiques :

1. **Description**: poudre blanche ou blanchâtre pouvant être teintée brun ou de jaune.
2. **Solubilité**: Très soluble ou librement soluble dans l'eau et les solutions aqueuses de faible pH. La solubilité diminue à mesure que le pH du tampon aqueux augmente (éventail de 5,5 à 8,0); insoluble à pH élevé (8,0).
3. **PH** : Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est d'environ 5,5.
4. **Point de fusion** : 210-220 o C (sous forme cristalline bêta).
5. **pKa** : 7,8; 3,8 et 3,3
6. **Coefficient de distribution** :> 100 (n-octanol/solution tampon phosphate pH 6,8 moyen à 37 ± 1 oC) Log D = 3,5 [61].

3-3-1-4-Propriétés pharmacocinétiques :

L'imatinib est rapidement absorbé après administration orale et passe la muqueuse

digestive avec une concentration maximale (C max) atteinte 2 à 4 heures après la prise et une biodisponibilité de 98 % indiquant également une absence d'effet de premier passage hépatique [23] [8].

La nourriture influence peu la concentration plasmatique de l'imatinib et il peut être donné avec ou sans nourriture sans changer de manière significative l'aire sous la courbe (AUC) [23].

Dans la circulation générale, l'imatinib est majoritairement retrouvé sous forme liée aux protéines. Les deux protéines principalement responsables de la liaison sont l'albumine et l'acide α 1 glycoprotéine (AAG) [59] [8] [23].

La distribution tissulaire est élevée avec un volume de distribution de 400 à 500 litres. L'imatinib montre un passage restreint de la barrière hémato-encéphalique (BHE) avec un rapport de concentration LCR/plasma inférieur à 5 %.

L'imatinib est en effet substrat pour la PGP (Glyco-Protéine P) et BCRP (breast cancer resistance protein), deux transporteurs d'efflux exprimés par le gène de résistance MDR1 et limitant le passage des xénobiotiques au sein de la BHE [17] [8].

L'imatinib a un métabolisme principalement hépatique, il est extensivement métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450 ; le cytochrome CYP3A4 du foie est l'enzyme

principalement responsable de son métabolisme. D'autres isoformes comme le CYP3A5 sont impliquées pour les autres métabolites [8].

Son élimination se fait principalement par la voie des selles (biliaires), avec une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle multifactorielle, Un dysfonctionnement hépatique peut conduire à une plus grande variabilité des concentrations plasmatiques d'imatinib alors que l'âge n'altère pas la pharmacocinétique. Il en est de même pour le poids et le sexe [8] et la fonction rénale a donc très peu d'influence sur la pharmacocinétique de l'imatinib [8] [59].

La demi vie d'élimination de l'imatinib est approximativement de 18 h, indiquant qu'une prise journalière est suffisante [23].

3-3-1-5-propriétés pharmacodynamiques :

L'imatinib a d'abord été développé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). 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 (Figure 7) [23] [63] [59].

Son action n'est pas totalement spécifique puisqu'il a également une affinité pour les PDGFR A et B (platelet -derived growth factor receptor) et pour le récepteur c-Kit [46].

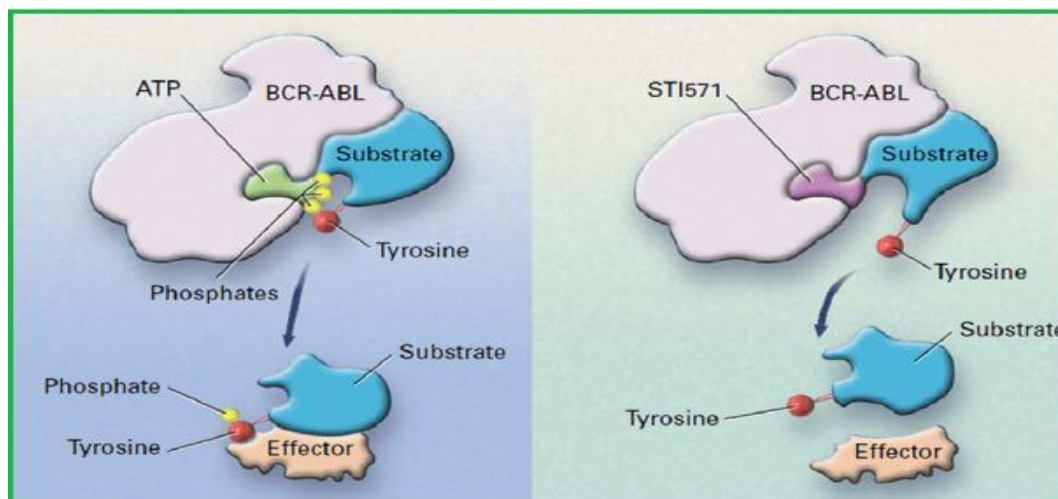


Figure05: Mécanisme d'action de l'imatinib [7].

3-3-1-6-Indications de l'imatinib :

Tableau01 : Indication de l'imatinib [2] [12] [59] [79].

Forme /dosage	Indication
CP à : 100 et 400 mg	<p>Leucémie myéloïde chronique (LMC).</p> <p>Leucémie aiguë lymphoïde.</p> <p>Syndrome myélodysplasiques/myéloprolifératifs.</p> <p>Syndrome hyperéosinophilique et/ou leucémie chronique à éosinophiles.</p> <p>Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).</p> <p>Dermatofibrosarcome protuberans.</p>

3-3-1-7- Terrains particuliers / Contre-indications :

1. **Grossesse** : L'imatinib ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue .S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue d'un risque potentiel pour le fœtus. une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement [2] [79].
2. **Allaitement** : chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par imatinib ne devraient pas allaiter.
3. **Patients âgés** : aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise pour ces patients.
4. **Insuffisants rénaux** : l'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par le rein et la clairance rénale de l'imatinib est négligeable. Une diminution de la clairance totale n'est donc pas attendue chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, la prudence est recommandée.
5. **Insuffisants hépatiques** : bien que le métabolisme de l'imatinib soit principalement hépatique, l'exposition moyenne à l'imatinib n'est pas augmentée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique. Chez ces patients, la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées, ainsi la dose recommandée peut être réduite si le patient développe une toxicité [79].
6. L'emploi de mésylate d'imatinib est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à l'imatinib ou à tout produit entrant dans la composition de ce médicament [2] [61].

3-3-1-8-Effets indésirables :

L'imatinib est très bien toléré en comparaison à des chimiothérapies classiques [23].

Tableau 2: Les principaux effets indésirables survenant dans plus de 10 % des cas avec l'imatinib [59] [64] [79] :

Effets non hématologiques :	Effets hématologique
<p>Centraux : vertiges, céphalées, insomnie</p> <p>Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales,...</p> <p>Cutanés et sous-cutanés : œdème périorbitaire, dermatite, eczéma, rash...</p> <p>Musculo-squelettiques : spasmes et crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques et arthralgies.</p> <p>Généraux : rétention hydrique que se manifeste par des épanchements pleuraux, une ascite, un œdème pulmonaire et une prise de poids rapide. Des œdèmes superficiels péri-orbitaux ou au niveau des membres inférieurs ont beaucoup été observés. fatigue.</p>	<p>Neutropénie.</p> <p>Thrombopénie.</p> <p>Anémie.</p>

3-3-1-9-Interactions médicamenteuses :

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes [2]. L'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est une source d'interaction médicamenteuse:

1. **Inhibiteurs enzymatiques**, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques: antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), les macrolides : érythromycine, clarithromycine, télichromycine, ritonavir. le jus de pamplemousse...
2. **Inducteurs enzymatiques**, entraînent une diminution des concentrations plasmatiques d'Imatinib : rifampicine, dexaméthasone, anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine...), méprobamate, millepertuis... [57] [32] [2][8]
3. **Action sur l'O-glycuroconjugaison :** In vitro, l'imatinib inhibe l'O-glycuroconjugaison du paracétamol. La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de l'imatinib et du paracétamol, en particulier, avec de fortes doses de paracétamol [32] [2] [79]

3-3-2-Dasatinib :

3-3-2-1-structure chimique :

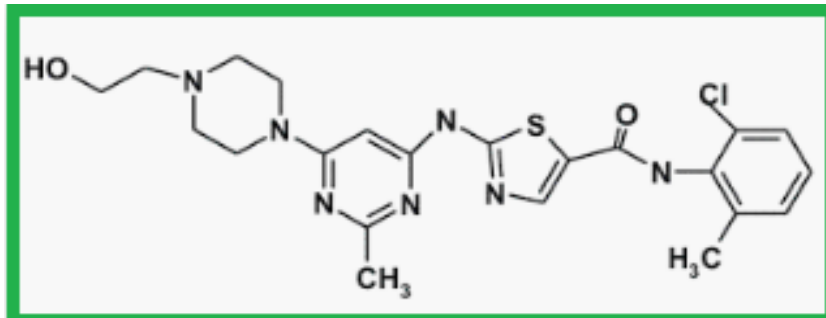


Figure 06 : structure chimique de dasatinib [49].

3-3-2-2-Propriétés pharmacocinétiques :

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. L'absorption d'un repas avant l'administration de dasatinib entraîne une augmentation modérée de son ASC. Les effets de la prise alimentaire ne sont pas cliniquement significatifs [59].

Il est fortement lié à l'albumine était de 96 % approximativement sur la base d'expériences in vitro (96%) et son volume de distribution est très important, indiquant une distribution extravasculaire élevée [59].

Il est métabolisé au niveau hépatique, avec un effet de premier passage hépatique Le CYP3A4 est une enzyme majeure responsable de son métabolisme [59] [8].

Le dasatinib est éliminé quasi-exclusivement par voie biliaire sous forme métabolisé et moins de 0,1% inchangés dans les urines [59] [33]. L'exposition peut être augmentée en cas d'altération de la fonction hépatique [59].

3-3-2-3-Propriétés pharmacodynamiques :

Il est également un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL. Son activité intrinsèque est 325 fois plus puissante que l'imatinib, et il se fixe sur les conformations actives et inactives de BCR-ABL, contrairement à l'imatinib et au nilotinib [14]. Il conserve son activité contre la plupart des mutations de BCR-ABL sauf T315I, il agit sur les kinases de la famille SRC qui sont impliquées dans la genèse de la maladie, tout au moins en situation de résistance à l'imatinib, mais qui peut aussi être source d'effets indésirables additionnels [24] [25].

Il est aussi inhibiteur de « platelet-derived growth factor » (PDGFR α et β), et du produit du proto-oncogène c-kit [25].

3-3-2-4-Indications :

La dasatinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib [49] [13].

Il est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie (Ph+) et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur [59] [13].

3-3-2-5-Contres indications :

La seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité au dasatinib ou à l'un des excipients [13].

3-3-2-6-Effets indésirables :

Il semble bien toléré. Parmi les événements indésirables, non hématologiques, les plus fréquents (10 % des cas) associés au dasatinib : douleurs musculo-squelettiques, anorexie, céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, éruptions cutanées, trouble généraux (œdème superficiel, fatigue, asthénie) [59]. Des effets encore plus sérieux ont été rapportés tels :

1. Cardiaques : Allongement de l'espace QT : risque d'insuffisance cardiaque.
2. Pulmonaires : épanchements pleuraux, dyspnée .
3. Des effets hématologiques importants : cytopénies [33] [59].

3-3-2-7-Interactions médicamenteuses :

1. La solubilité du dasatinib étant pH dépendante, l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), par exemple : famotidine, oméprazole, risque de réduire l'exposition au dasatinib. Il faut donc envisager d'autres solutions thérapeutiques.
2. Médicaments augmentant l'espace QT : Compte tenu de l'allongement de l'espace QT avec le dasatinib et le nilotinib, ils ne doivent pas être associés avec d'autres molécules l'allongeant également (neuroleptiques, macrolides, quinolones, certains anti-arythmiques, certains antihistaminiques...) du fait du risque de torsade de pointe. [33]
3. Comme l'imatinib, le dasatinib est un substrat du CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP3A4 modifient la concentration du dasatinib:
 - Inhibiteurs enzymatiques** : (Toxicité accrue): ketoconazole, itraconazole, erythromycine, clarithromycin, jus de pamplemousse.
 - Inducteurs CYP3A4** = Efficacité moindre : carbamazépine, acide valproïque, phenobarbital, phénytoïne, rifampicine [8].

3-3-3-Nilotinib:

Le nilotinib est un puissant inhibiteur hautement sélectif des tyrosine-kinases BCR-ABL, c-Kit et PDGFR. Son développement est le fruit d'efforts de modifications de la structure chimique de l'imatinib visant à créer un inhibiteur d'un nouveau type, plus sélectif pour sa molécule cible

3-3-3-1 : Nom chimique :

4-methyl-N-[3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide[53].

3-3-3-2-Propriétés pharmacodynamiques :

Cet ITK 2 a deux caractéristiques essentielles qui le différencient de l'imatinib :

1. Son activité inhibitrice de BCR-ABL in vitro est plus puissante et très spécifique, ce qui limite les effets indésirables dits off-target.
2. une inhibition efficace de la plupart des formes mutées d'ABL (hormis les mutations Y253H, E255K/V, T315I, F359C/V) .

Le nilotinib montre une activité intrinsèque 30 fois plus élevée que l'imatinib et qui inclut de nombreuses mutations BCR-ABL imatinib-résistantes. Il est également actif sur PDGFR et c-KIT. Comme le dasatinib, le nilotinib possède l'AMM en deuxième ligne en phase chronique et en phase accélérée [7].

3-3-3-3-Indications :

-LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée. [7]

-LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib [7] [13].

3-3-3-4-Contre-indications :

1. Hypersensibilité au nilotinib.
2. Grossesse : il apparaît que le nilotinib est embryotoxique et fœtotoxique.
3. Allaitement : présente une forte excrétion dans le lait. L'allaitement doit donc être interrompu pendant le traitement et les mois qui suivent l'arrêt du traitement.
4. Il est préférable d'éviter le nilotinib et de préférer le dasatinib en cas de diabète et de pancréatite, en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou d'épanchement, il conviendra d'éviter le dasatinib. [33]

3-3-3-5-Effets indésirables :

1. Hématologiques : neutropénie et la thrombopénie de (10 et 12 %) [13].
2. Non hématologiques :

- le principal risque identifié est cardiaque et se manifeste par un allongement de l'intervalle QT [13].

-Cutanés : rash ; psoriasis [7].

-Centraux : maux de tête plus fréquents [7].

--Endocriniens : troubles de l'homéostasie du glucose. Un défaut d'insulino-sécrétion serait responsable de l'apparition du diabète sous nilotinib. Parmi les ITKs, il semble que le plus diabéto-gène soit le nilotinib. En effet, des épisodes d'hyperglycémie sont survenus chez 38 % des patients traités par nilotinib pour une LMC [3].

-Hypophosphatémie et augmentation des taux de lipases : augmentation des taux de lipases qui amène à surveiller de près les patients ayant des antécédents de pancréatite.

-Elévation de la bilirubine dans environ 10 % des cas, d'où surveillance de la fonction hépatique [59].

3-3-3-6-Interactions médicamenteuses :

1. Effet inhibiteurs propres à certains inhibiteurs de kinase : le nilotinib inhibe le CYP2C9, dont les AVK sont substrats. Une telle association entraîne donc une augmentation des concentrations en AVK, et du risque hémorragique. Un contrôle régulier de l'INR doit être instauré. Si l'INR ne peut être stabilisé, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.
2. Inhibiteurs du CYP3A4 : Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), certains macrolides(érythromycine, clarithromycine,télithromycine),moxifloxacin, antiprotéases (ritonavir/lopinavir, saquinavir, nelfinavir) , amiodarone, diltiazem, vérapamil, atorvastatine et tamoxifène : augmentation des concentrations plasmatiques et intracellulaires de nilotinib.
3. Inducteurs du CYP3A4 : Phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, dexaméthasone, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, bosentan, millepertuis + vinblastine et doxorubine entraînent une induction de l'activité du CYP3A4 avec une diminution des concentrations plasmatiques de nilotinib.
4. Pour le dasatinib et nilotinib, la solubilité est pH dépendante. L'administration concomitante d'un traitement augmentant le pH gastrique est à éviter car elle diminue la solubilité et l'absorption de ces molécules. C'est le cas avec les anti-acides (hydroxyde d'aluminium et magnésium), les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti- H2 [7].

3-4-Autres inhibiteurs de tyrosine kinase et leurs indication :

Tableau 03 : autres inhibiteurs de tyrosine kinase et leurs indications :

Molécule	Indications
Sunitinib	Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), en cas d'intolérance ou de résistance à un traitement bien conduit par l'imatinib, et cancers du rein métastatiques après échec d'un traitement à base de cytokine [59].
Erlotinib	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie [47].
Sorafénib	Traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés [59].
Lapatinib	Le lapatinib est indiqué en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique [47].
Ponatinib	LMC chromosome Philadelphie positif (LMC Ph +) en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique, pour les patients qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I [59]
Bosutinib	LMC chromosome Philadelphie positif (LMC Ph +) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB), précédemment traités par un ou plusieurs ITK et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés [7].
Régorafénib	Stivarga® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints : <ul style="list-style-type: none"> • d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui a été traité antérieurement ou qui n'est pas éligible aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti- VEGF et un traitement par anti-EGFR . • de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib, ou en cas d'intolérance à ces traitements [42].

CHAPITRE 3 :

**PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE ET SUIVI
DE LA LEUCEMIE
MYELOIDE CHRONIQUE**

1-Définition de la leucémie myéloïde chronique :

La LMC est connue sous différents noms, dont la leucémie granulocytaire chronique ou la leucémie myélocytaire chronique [84]. Elle fait partie des maladies du sang regroupées sous le nom de «syndrome myéloprolifératifs ». C'est-à-dire une maladie au cours de laquelle des globules blancs mûrs sont fabriqués de manière incontrôlée. La croissance incontrôlée affecte essentiellement les granulocytes (neutrophiles, basophiles et éosinophiles) qui vont être retrouvés en quantité très augmentée dans le sang du malade[68] [65], résultant d'une anomalie acquise d'une cellule souche pluripotente : translocation (9;22) ou chromosome de Philadelphie (Ph+)[20], avec la présence de l'oncogène de fusion bcr-abl, résultant de cette translocation, dans toutes les cellules leucémiques [43]. La protéine chimérique, codée par le transcrite de fusion BCR-ABL issu de ce réarrangement, a une activité tyrosine kinase constitutivement dérégulée et est directement responsable de la transformation leucémique, cette protéine est devenue la cible d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), l'imatinib dont l'efficacité thérapeutique importante a profondément transformé la prise en charge thérapeutique et le pronostic de cette hémopathie [69]. C'est donc la première hémopathie où la connaissance du génotype et des aberrations chromosomiques associées ont permis d'aboutir au concept d'inhibiteur spécifique de tyrosine kinase ABL et la mise à disposition d'une des premières thérapies ciblées par voie orale, l'imatinib [7]. En l'absence de traitement, la croissance incontrôlée provoque l'accumulation de cellules jeunes dans la moelle et évoluer vers une forme de leucémie aiguë. On parle alors de phase accélérée et de phase blastique [68]. La LMC est une maladie rare, c'est pourtant l'une des hémopathies les plus étudiées et elle peut être considérée comme un modèle dans le développement des thérapies mises à disposition aujourd'hui [7].

2-Epidémiologie :

La LMC est une maladie rare. En effet son incidence dans le monde est de 1 à 2 patients/100.000 habitants par an, soit 600 nouveaux cas par an en France [7]. Cette incidence est variée dans le monde en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0.7 retrouvée en Suède et en Chine et la plus haute est de 1.7 retrouvée en Suisse et aux Etats Unis.

En Algérie, elle est de 0,4 /100 000 habitants en 2004, avec une incidence globale de 0,29 selon l'étude épidémiologique réalisée en 2005 et ayant inclus 1100 cas sur une période de 11 ans allant de Janvier 1994 à Décembre 2004 [72]. La maladie peut survenir à tout âge, mais elle est plus rare chez l'enfant. L'incidence augmente avec l'âge avec une médiane de 65 ans au moment du diagnostic en augmentation du fait de l'efficacité des traitements et de l'augmentation de l'espérance de vie. La LMC compte pour 15 % des leucémies de l'adulte [6]. Elle est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme [52].

3-Facteur étiologique :

L'étiologie de la leucémie myéloïde chronique semble inconnue. Néanmoins il ne paraît pas y avoir de prédispositions génétiques [51], dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant, mais cela n'a jamais été formellement démontré, cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives [52] [51].

4-Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique :

4-1-Chromosome Philadelphie :

Il a été découvert par David Hungerford et Peter Nowell en 1960 (Le nom vient de la ville de Philadelphie (USA) où travaillaient les deux chercheurs). C'est une anomalie acquise présente dans environ 98 % des cas de LMC. Il résulte d'une translocation réciproque équilibrée entre le bras long de chromosome 9 en position q34 au niveau de l'oncogène Abelson (ABL) et le bras long de chromosome 22 en position q11 au niveau du gène BCR (breakpoint cluster région), la $t(9;22)(q34;q11)$ qui se traduit au caryotype par un chromosome 22 plus court et un chromosome 9 plus long, aboutissant à un nouveau gène appelé BCR-ABL [65] [26] (Figure7). Ce gène produit anormalement une enzyme, la tyrosine kinase, elle même responsable de la production accrue des globules blancs [51].

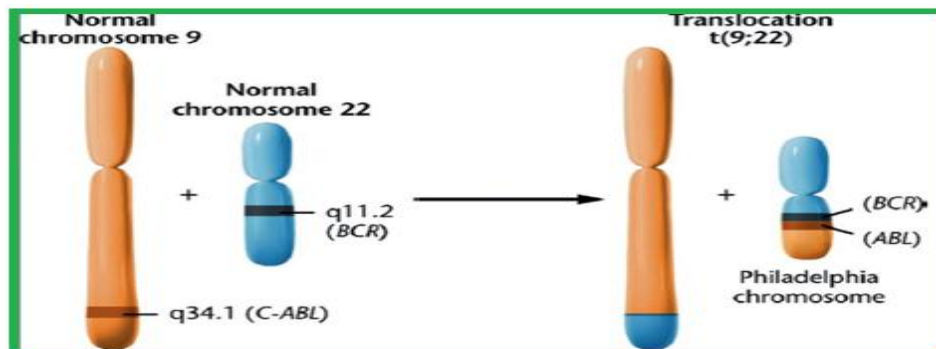


Figure07 : Formation du chromosome Philadelphie : la translocation (9 ; 22) [7].

4-2-Gène *BCR-ABL* et protéine de fusion :

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène *ABL* rompu entre les exons 1 et 2 et du gène *BCR* rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). La protéine tyrosine kinase Abl physiologique est autorégulée de manière physique, c'est-à-dire par modification conformationnelle. Sa fusion à Bcr modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase [52].

Le mécanisme de réarrangement peut être résumé comme suit : (Figure 8)

1. Une cassure a lieu dans le gène *abl* sur le chromosome 9 et une autre cassure dans le gène *bcr* sur le chromosome 22. Le gène *abl* est un proto-oncogène

2. La translocation (translocation Ph) provoque la fusion de ces deux gènes bcr/abl. Par sa fusion avec un autre gène le proto-oncogène abl est alors transformé en oncogène.
 3. Par conséquent un nouvel ARNm est produit : bcr/abl-ARNm.
 4. Une protéine de fusion bcr/abl est ainsi synthétisée et a alors une activité tyrosine kinase en dessus de la normale qui stimule une surprolifération d'un clone de cellules de la moelle osseuse précurseur des cellules du sang [37].
- Le produit du gène chimérique BCR-ABL, la protéine BCR-ABL, a une activité tyrosine kinase dérégulée et augmentée et est responsable de la transformation leucémique. La partie ABL est pratiquement toujours constante à la différence de la partie BCR, ce qui laisse penser que la partie ABL à une importance majeure dans la transformation leucémique tandis que la partie BCR serait plutôt à l'origine des différents phénotypes de la maladie [52].

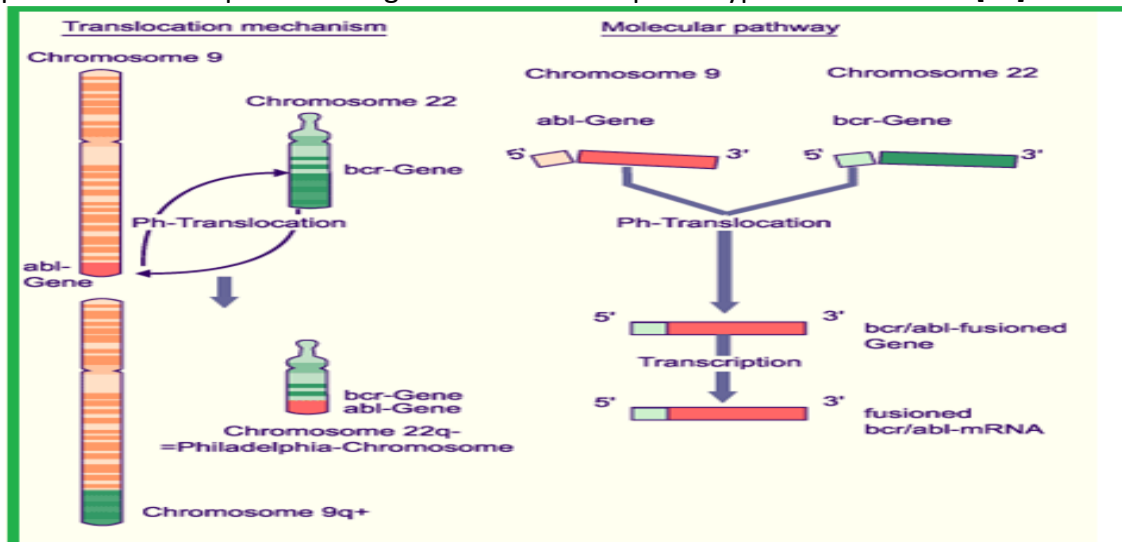


Figure 8: mécanisme de réarrangement abl-bcr [37].

5-Présentation clinique :

5-1-Phase chronique :

Cette première phase d'installation progressive et insidieuse dure en médiane 4 ans, ce qui explique que de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40 % des cas) [39] [51]. Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer:

1. Une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fièvre et des sueurs.
2. Un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive.
3. Des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels [52]

5-2-Phase accélérée :

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas). Elle correspond à une augmentation de la proportion de globules blancs anormaux dans le sang et dans la moelle [52], on compte 6 à

30 % de cellules anormales. Elles commencent à perturber la différenciation des autres cellules du sang [39]. Ainsi qu'à une élévation de la charge BCR-ABL ou l'apparition de nouvelles anomalies chromosomiques, des symptômes, non spécifiques, sont plus fréquents, tels que fatigue, perte d'appétit, fièvre sans raison apparente. Si un traitement n'est pas mis en œuvre, la maladie évolue après plusieurs mois vers la phase aiguë [51].

5-3- phase blastique :

La leucémie devient alors aiguë, la moelle osseuse est envahie par les globules blancs anormaux et ne peut plus fonctionner correctement [43]. Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires [52].

Les signes les plus fréquemment rencontrés dans les leucémies aiguës sont : sueurs nocturnes, amaigrissement, signes en rapport avec l'insuffisance médullaire (pâleur, fièvre, purpura), des douleurs osseuses, plus rarement des signes en rapport avec des localisations cutanées, pulmonaires. Lors de la crise blastique, la symptomatologie est celle de la leucémie aiguë avec des saignements, de la fièvre, des infections [7].

Tableau4 : Critères définissant les phases : chronique, accélérée et blastique selon l'ELN et l'OMS [50] [6]

	Critères de l'ELN (2013)	Critères de l'OMS(2016)
Phase chronique		blastes < 15 % -blastés + myéloblastes < 30 % -basophiles < 20 % -N° plaquette > 100 G/L Ces critères permettent de ne pas considérer une partie des patients comme étant en phase accélérée ou blastique pour l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques
Phase accélérée	Taux de blastés dans le sang ou la moelle de 15 à 29% ou blastés + promyélocytes > 30% dans le sang ou dans la moelle avec un taux de blastés < 30% <ul style="list-style-type: none"> • Basophilie dans le sang \geq 20% • Persistance d'une thrombopénie (<100G/L) non rattachée au traitement • Anomalies chromosomiques clonales sur les cellules Ph+ sous traitement 	Blastés dans le sang ou la moelle de 10 à 19% <ul style="list-style-type: none"> • Basophilie \geq 20% • Persistance de la thrombopénie < 100G/L, sans lien avec le traitement • Persistante ou augmentation du Nb des leucocytes au-delà de 10 G/L, ne répondant pas au traitement • Thrombocytose > 1000 G/L ne répondant pas au traitement. • Augmentation de la taille de la rate ou le taux des cellules sanguines ne répondant pas au traitement. • Anomalies chromosomiques clonales sur les cellules Ph+ sous traitement [51]
Phase blastique	Blaste dans le sang ou la moelle \geq 30% <ul style="list-style-type: none"> • Prolifération blastique extra médullaire, en dehors de la rate 	Blaste dans le sang ou la moelle \geq 20% <ul style="list-style-type: none"> • Prolifération extramédullaire, en dehors de la rate (les blastés pouvant être lymphoïdes ou myéloïdes) • Larges foyers de blastés dans la BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

6-Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique :

6-1-Circonstances de découverte:

Le diagnostic se fait le plus souvent de manière fortuite au de cours d'une consultation chez un généraliste a l'occasion d'une NFS (numération-formule sanguine) de routine. Ainsi, 30 à 50 % des patients au moment du diagnostic sont asymptomatiques. Dans les autres cas, ce sont des symptômes comme une intense fatigue et une splénomégalie qui vont conduire à la réalisation NFS et faire suspecter une LMC [7] [28].

6-2- Diagnostic biologique :

6-2-1- Examens non spécifiques :

6-2-1-1-Hémogramme et frottis sanguin :

L'hémogramme ou NFS est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic qui est suspecté devant une prise de sang prélèvements sur tubes EDTA [72] [68]. Il évalue les trois lignées : GB, Hb et Plaquettes alors que le Frottis sanguin évalue la myélémie, taux de blastes dans le sang, taux de polynucléaires éosinophiles et basophiles, taux de lymphocytes [8]. Devant une LMC, L'hyperleucocytose est franche, supérieure a 100 g/l dans 50 % des cas majoritairement composée de PNN(40–60 %), associée à une basophilie et à une éosinophili,avec une myélémie importante (30 a 60 %) et équilibrée comportant tous les progeniteurs et formes différenciées.Des plaquettes augmentées dans 50 % des cas (parfois> 1 000 g/l), exceptionnellement abaissées. L'anémie est peu courante et modérée (centrale par insuffisance de production, et plus ou moins périphérique par hypersplénisme) [7].

6-2-1-2-Myélogramme :

Le prélèvement permet de quantifier les globules blancs anormaux présents dans la moelle osseuse [51]. Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic. En effet, il ne fait que confirmer l'hyperplasie myéloïde. On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille [52], Il est en revanche indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes et préciser le stade de la maladie. Il permet également de réaliser le caryotype initial [7] [28].

6-2-1-3-Biopsie ostéomédullaire :

Elle est inutile au diagnostic de LMC. Elle affirme le diagnostic de syndromes myéloprolifératifs caractérisé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules adipeuses. Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie [50] [52].

6-2-2-Examens spécifiques : Examens nécessaires au diagnostic

6-2-2-1-Examen cytogénétique :

6-2-2-1-1-Caryotype :

Le caryotype est l'établissement de la carte des chromosomes humains [7]. Il est indispensable au diagnostic de la LMC, le caryotype est généralement effectué sur le produit d'aspiration médullaire [72]. Il doit être fait au diagnostic avant la mise en route du traitement (hydroxyurée et imatinib) [28]. L'étude cytogénétique, après culture à court terme, met en évidence dans 95 % des cas, la présence du chromosome Philadelphie, classiquement présent dans toutes les cellules. C'est la technique de référence pour la mise en évidence de la t(9 ; 22) (q34; q11), dans sa forme classique ou variante. La mise en évidence du chromosome Ph1 suffit au diagnostic de la LMC. Chez les autres 5 %, il s'agit d'un Ph masqué par une translocation complexe ou d'autres anomalies. Mais l'anomalie peut être retrouvée par d'autres techniques (FISH ou hybridation in situ en fluorescence ou biologie moléculaire) [52] [72]. Le caryotype permet le suivi de la réponse cytogénétique au traitement [72]. L'OMS définit la LMC comme un syndrome myéloprolifératifs Ph1+/- mais toujours BCR-ABL+ [72].

6-2-2-1-2-Techniques FISH :

L'utilisation de sondes fluorescentes dites FISH permet de visualiser directement le gène de fusion *BCR-ABL* sur les noyaux des globules blancs, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas. L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements *BCR-ABL* sans chromosome Philadelphie [7] en cas de Ph1 négatif (Ph1 masqué) [72], et d'être plus sensible que le caryotype dans le suivi de la réponse thérapeutique (meilleure définition de la réponse cytogénétique complète) et elle aurait une meilleure corrélation avec la réponse moléculaire [72] [7].

6-2-2-2-Biologie moléculaire :

La reverse transcriptase polymérase Chain réaction (RT-PCR) met en évidence le transcrite de fusion *Bcr-Abl* dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin [7] [52]. Elle permet de définir le sous-type moléculaire produit. Cet examen est aujourd'hui indispensable au diagnostic de LMC. L'examen peut être techniqué à partir d'un prélèvement sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), et même après 36 heures à température ambiante [52]. Elle est certainement la méthode la plus sensible pour détecter (et éventuellement quantifier), les ARN messagers au niveau d'un organe, d'un tissu ou d'une cellule [29].

En Algérie, la RT-PCR a été développée et est pratiquée dans certains services [74]. La RT-PCR peut être qualitative et/ou quantitative. Dans la leucémie myéloïde chronique, les 2 types doivent être réalisés, la PCR qualitative est utile au diagnostic, la PCR quantitative est utile au suivi de la maladie résiduelle et de l'efficacité thérapeutique [7] [28] [29] [51] [50] [72] [74]. Dans les recommandations European LeukemiaNet (ELN) 2013, le suivi moléculaire est considéré comme l'évaluation la plus importante de la réponse aux ITK [7].

6-3- Classification pronostique :

Plusieurs scores sont utilisés pour définir le pronostic initial du patient. La réponse aux ITK est influencée par ces scores [7] :

6-3-1-score de sokal :

Il a été défini, en 1984. Des critères biologiques et cliniques séparant les patients en groupes pronostiques différents [52]. La classification pronostique selon le score de sokal reste la classification de base au diagnostic [28]. L'indice de Sokal permet de séparer la population des malades selon trois groupes à risque dont la médiane de survie est significativement différente: [28] [52].

Tableau5 : les trois groupes à risque selon l'Indice de Sokal :

Score de Sokal	Groupe à risque	Médiane de survie
< 0,8	Faible risque	66 mois
0,8 à 1,2	Risque intermédiaire	44 mois
> 1,2	Haut risque	32 mois

6-3-2-Score de Hasford ou Euroscore :

En 1998, Hasford et Alchez ont proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes Statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale tableau N [6].

Tableau6 : les trois groupes à risque selon l'Indice de Hasford ou Euroscore : [52]

Score de Hasford (index)	Groupe à risque	Médiane de survie
< ou égale 780	Faible risque	98 mois
780 à 1480	Risque intermédiaire	65 mois
> 1480	Haut risque	42 mois

6-3-3-Score EUTOS: (European treatment and Outcome Study for CML):

le score EUTOS a été publié en 2011 [51]. Les patients sont classés en deux groupes : haut risque (score > 87) et bas risque (score ≤ 87). Ce score est utilisé, au diagnostic, chez les patients traités par Imatinib et représente un modèle prédictif de la réponse cytogénétique complète à 18 mois [28].

7- Traitement de la leucémie myéloïde chronique :

7-1: Evolution du traitement de la LMC au fil du temps :

Le choix des traitements à utiliser pour traiter la LMC a considérablement évolué dans le temps de manière progressive depuis sa découverte passant d'un chimiothérapie à visée symptomatique à une thérapie ciblée [72] (Figure9):

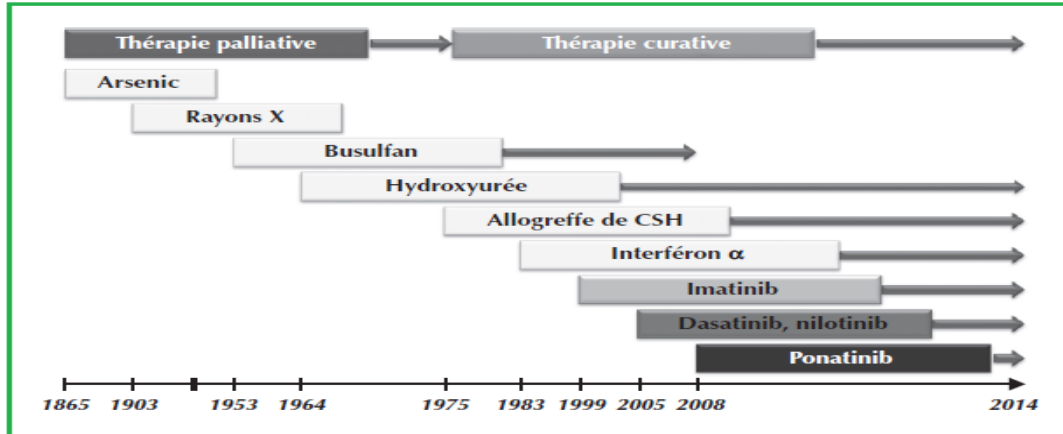


Figure9 : Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde Chronique (LMC) [63] [65] [74].

Ce n'est qu'en 2005 que le premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), l'Imatinib (Imatib* indien) a été introduit en Algérie et utilisé chez les patients atteints de LMC n'ayant pas de donneur génodentique.

La décision a été prise d'arrêter l'indication de l'allogreffe dans la LMC en première phase chronique, à partir de décembre 2007, ce qui a été rigoureusement appliqué car il n'existait qu'un seul centre dédié à ce traitement sur le territoire national. C'est donc à partir de décembre 2007, que le traitement par Imatinib a pu être disponible et dispensé à tous les patients atteints de LMC, quel que soit leur âge.

A partir de 2008, l'allogreffe n'a été réservée qu'aux patients atteints de LMC en phase avancée ou résistant/intolérants aux ITK [73] [72]. A partir de 2010, l'Imatib est disponible en plan national, et devient le gold standard en Algérie [27].

7-2-Stratégie de traitement par l'imatinib :

L'évolution classique de la LMC en 3 phases (chronique, accélérée et blastique) a été révolutionnée par l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase, avec, en chef de file l'Imatinib, suivi d'autres molécules de seconde et troisième génération [73].

7-2-1 : Prise en charge thérapeutique de la LMC en phase chronique :

À partir de 2000, l'imatinib est devenu le traitement standard de première ligne de la LMC en phase chronique (PC) avec un pourcentage de réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires tout à fait remarquable [60] [79]. La posologie recommandée est de 400 mg/j. Chez l'enfant, la posologie est ajustée en fonction de la surface corporelle (mg/m²), les

doses journalières recommandées sont de 260 mg/m². Le traitement peut être divisé en deux prises quotidiennes [59]. L'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase a modifié l'évolution naturelle de la maladie : la durée de la phase chronique est allongée, avec un rythme de transformation blastique = 1-2 % par an [50]. En cas d'intolérance ou de résistance, on fait appel aux ITK de deuxième génération qui possède, chacun, un profil d'efficacité et de tolérance qui lui est propre [60]. Trois ITK 2 (bosutinib, dasatinib, nilotinib) ont été utilisés dans le traitement des LMC en phase chronique, intolérantes ou résistantes à l'imatinib depuis 2005 au sein d'essais thérapeutiques, puis en première ligne thérapeutique depuis 2008. Le dasatinib et le nilotinib ont reçu en décembre 2010 l'AMM en première ligne de traitement de la LMC en phase chronique [24]. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. En l'absence d'effets indésirables sévères, en cas d'évolution de la maladie, et en l'absence de réponse une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à 600 mg/j, voire 800 mg/j chez les patients en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique [59]. Le taux annuel d'évolution vers la phase accélérée ou la phase blastique était inférieur à 1 % [80].

Les dernières recommandations thérapeutiques de l'ELN qui datent de 2013 sont les suivantes :

En première ligne : Les ITK ayant l'indication en première ligne peuvent être utilisés aux doses de l'AMM : imatinib, dasatinib, nilotinib. Le choix se fait essentiellement en fonction du profil de tolérance et de sécurité. Il faut donc tenir compte de l'âge des comorbidités et des caractéristiques des patients, des considérations pratiques comme les modalités de prise et le risque d'une moindre observance pourront également être prises en compte [7].

En deuxième ligne : En cas d'intolérance, il est recommandé d'utiliser un autre ITK, le choix se fera en fonction de la nature des effets secondaires et du profil du patient [7]. Les recommandations de traitement pour la PC sont proposées dans le

Tableau 7 :

Tableau 7: Recommandations pour la stratégie thérapeutique en phase chronique :

Ligne de traitement	Proposition thérapeutique
1re ligne	Imatinib, dasatinib ou nilotinib
2e ligne, si intolérance à l'ITK de 1re ligne	Un des 3 autres ITK ayant l'indication en 1re ligne
2e ligne, si échec à l'imatinib 1re ligne	Dasatinib, nilotinib ou bosutinib
2e ligne, si échec au nilotinib 1re ligne	bosutinib ou ponatinib considérer l'allogreffe
2e ligne, si échec au dasatinib 1re ligne	bosutinib ou ponatinib considérer l'allogreffe
3e ligne, échec ou intolérance à 2 ITK successifs	Un des autres ITK non utilisés. Le ponatinib est une option importante Allogreffe recommandée chez tous les patients éligibles
En cas de mutation T315I, à tout moment	Le ponatinib est le seul ITK recommandé. En cas d'échec, l'allogreffe devra être considérée

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

L'option imatinib haute dose (400 mg. 2/j) peut être une option intéressante chez certains patients, plus particulièrement les patients en rechute cytogénétique (ayant eu une réponse cytogénétique au préalable) ou avec une réponse suboptimale lors d'un traitement de première ligne par imatinib à dose standard [7].

7-2-2- Traitement de première ligne de la phase accélérée du LMC :

Le mésylate d'imatinib est prescrit à la dose de 600 mg/jour. En cas d'échec, les inhibiteurs de tyrosine kinases de 2^{ème} génération (nilotinib, et dasatinib) sont indiqués.

L'allogreffe s'impose s'il existe un donneur mais les risques de rechute sont élevés [79]. Chez l'enfant, la posologie est ajustée en fonction de la surface corporelle (mg/m²). La dose journalière recommandée est de 340 mg/m² en phase accélérée. Le traitement peut être divisé en deux prises quotidiennes [59].

7-2-3- Traitement de la crise blastique :

Le pronostic de la crise blastique est extrêmement réservé. Le mésylate d'imatinib à la dose de 600 mg/ jour, voire 800 mg/jour permet des taux de réponse de 50 à 70 % et une médiane de survie de 10 mois environ [79].

Les stratégies de traitement de l'ELN 2013 de la phase accélérée ou blastique, sont décrites comme suit :

Chez un patient diagnostiqué en phase accélérée ou blastique, naïf de tout traitement, les ITK de deuxième génération ou de troisième génération sont en général préférés à l'imatinib alors que le nilotinib n'a pas d'indication en phase blastique.

Les posologies recommandées sont supérieures à celles recommandées en phase chronique : Imatinib : 400 mg × 2/j, dasatinib 70 mg × 2/j ou 140 mg × 1/j, bosutinib (500 mg × 1/j) ou ponatinib. A ce stade, la recherche d'un donneur en vue d'une allogreffe doit être faite, et la greffe doit être envisagée chez tous les patients en phase blastique, et tous les patients en phase accélérée en l'absence d'une réponse optimale. Les patients sous ITK en première ligne de traitement avec un diagnostic de novo de phase accélérée ont un pronostic meilleur que ceux qui ont évolué d'une phase chronique à une phase accélérée sous traitement. Le taux de survie à 6-8 ans chez les patients avec un diagnostic de novo en phase accélérée est de 60 à 80 % Chez les patients en phase accélérée, le traitement par ITK peut être maintenu tant qu'est maintenue une RCyC.

Au stade de la crise blastique, une chimiothérapie cytotoxique associée à un ITK peut être utilisée pour contrôler la maladie et préparer le patient à l'allogreffe [7].

7-3-Conduite à tenir devant les principaux effets indésirables du traitement par l'imatinib:
Tableau 8 : Principaux effets indésirables du traitement par l'imatinib et principale conduite à tenir [79].

Effet indésirable	Conduite à tenir
Œdèmes	-Ont pu être contrôlés par des diurétiques. -Des mesures symptomatiques ou en diminuant la dose de l'imatinib. -La prudence est recommandée chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque et chez les personnes âgées.
Troubles digestifs	L'imatinib doit être pris avec des aliments et un grand verre d'eau.
Nausées	-Prendre l'imatinib avec le plus gros repas de la journée ou au plus tard 2 heures avant le coucher, notamment chez les patients ayant des antécédents d'œsophagite ou de hernie hiatale. -En cas de nausées persistantes, la dose quotidienne totale peut être répartie sur deux repas différents. -Si, malgré ces recommandations, les nausées persistent, un traitement antiémétique à base de sétrons peut être nécessaire.
Diarrhées	-Traitement symptomatique
Crampes musculaires	Leur type, leur fréquence et leur sévérité sont habituellement constantes dans le temps. -Un soulagement peut être obtenu par une supplémentation en calcium et en magnésium ou par un traitement à base de quinine.
effets indésirables musculosquelettiques	-les douleurs osseuses et les arthralgies surviennent généralement le premier mois de traitement pour diminuer après quelques mois. Elles peuvent être contrôlées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) associés ou non à des inhibiteurs de la pompe à protons ou un anti-H2 en cas d'antécédents d'ulcères digestifs. -En cas de contre-indication aux AINS, le paracétamol ou un opioïde faible seront préférés.
• Rashes cutanés: les rashes sont en général prurigineux et prédominant au niveau des avant-bras, du tronc et moins souvent de la face	-Dans la majorité des cas, ils sont d'intensité légère à modérée, autolimités et facilement contrôlés par un antihistaminique et/ou un dermocorticoïde. -Dans les cas les plus sévères, une courte cure de corticothérapie orale peut s'avérer nécessaire. -Quelques patients présentent un rash desquamatif sévère imposant l'arrêt immédiat de l'imatinib et l'instauration d'une corticothérapie orale (1 mg/kg/jour).
En cas de survenue éventuelle d'un effet indésirable extrahématologique sévère (autre que ceux décrits ci-dessus),	-le mésylate d'imatinib doit être interrompu jusqu'à sa résolution. Le traitement peut être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement. Toute apparition d'effet indésirable grave doit entraîner l'interruption immédiate du traitement.

7-4-Surveillance des patients traités par les ITK :

7-4-1-Surveillance clinique :

État général, douleur, pesée régulière pour contrôler toute prise de poids due à une rétention hydrique [20].

7-4-2-Surveillance biologique :

-NFS toutes les semaines le premier mois du traitement par imatinib, puis tous les 15 jours le deuxième mois, puis mensuellement, [20] En cas de neutropénie ou de thrombopénie sévères, le traitement sera adapté en fonction de la NFS [79].

-bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines [PAL], bilirubine) toutes les semaines le premier mois, puis une fois par mois [20]. En cas de valeur de la bilirubine 3 fois supérieure à la limite supérieure de la normale (LSN) ou des transaminases 5 fois supérieure à la LSN, l'imatinib est arrêté jusqu'au retour de la bilirubine à un taux inférieur à 1,5 fois la LSN et des transaminases à un taux inférieur à 2,5 fois la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite. Chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg d'imatinib [79]. Surveillance de la thyroïde mensuelle en début de traitement [20].

7-4-3-Caryotype :

Le caryotype permettant de définir les réponses cytogénétiques est réalisé tous les 3 à 6 mois [72]. IL va permettre de surveiller l'évolution vers la réponse cytogénétique majeure (RCM) puis complète (RCC). Une fois la rémission cytogénétique complète obtenue, une surveillance annuelle du caryotype est souhaitable pour détecter en particulier des anomalies clonales pouvant apparaître sur des cellules Philadelphie négatives [81].

7-4-4-RT-PCR :

La quantification du transcrite BCR-ABL, sur un prélèvement sanguin, constitue l'élément essentiel de la surveillance du patient et devra être poursuivie tous les 3 mois la 1ère année puis tous les 06 mois, pour apprécier la qualité de la réponse moléculaire : réponse moléculaire majeure : RMM (transcrit BCRABL < 0,1 %), réponse moléculaire complète : RMC: (transcrit non détectable) [81] [72].

7-5-Réponses au traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

7-5-1-Objectifs thérapeutiques :

L'objectif thérapeutique est la normalisation de tous les points ayant servi au diagnostic [79]. Les recommandations (ELN 2013) de prise en charge de la LMC permettent de définir les objectifs thérapeutiques et une définition précise des réponses au traitement, La réponse aux ITK est le facteur pronostique le plus important. Dans les versions antérieures des recommandations ELN, la réponse en première ligne de traitement était limitée à l'imatinib. Les recommandations 2013 ne préconisent pas un ITK mais indiquent la réponse qui doit être obtenue, quel que soit l'ITK utilisé [7].

Depuis l'avènement des ITK, les objectifs visés pour chaque patient sont : une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique complète, une réponse moléculaire

majeure, une survie globale de 100 % avec une qualité de vie normale, une préservation de la procréation [72].

7-5-2-Critères de réponse :

L'introduction récente de l'Imatinib a récemment modifié la prise en charge thérapeutique de cette maladie, car cette thérapie ciblée sur un effet anti-tyrosine kinase permet d'induire des réponses qui s'expriment à 3 niveaux différents : hématologique, cytogénétique, moléculaire. Les Critères de réponse au traitement définissant les différents réponses peuvent être résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : Critères de réponse au traitement selon l'Européen Leukemia net (ELN) et l'OMS 2016 [80] [50].

RHC	Réponse cytogénétique(RC)	Réponse moléculaire (RM)
Absence de rate palpable N° leucocytes < 10 G/L Absence de myélémie, basophiles < 5 % N° PLT < 450 G/L	Réponse cytogénétique majeure = 1-35% de métaphases Ph1+ dans la moelle osseuse Réponse cytogénétique complète = absence de métaphases Ph1+ dans la Moelle osseuse	Réponse moléculaire majeure = trois niveaux : si ratio BCR-ABL / ABL = ou < 0.1 % (échelle internationale) si ratio BCR-ABL / ABL = ou < 0.01 % (= réduction de 4 log) si ratio BCR-ABL / ABL = ou < 0.0032 % (= réduction de 4.5 log) Réponse moléculaire complète si BCR-ABL indétectable
Suivi : - En pratique : à compter du diagnostic, réaliser une NFS toutes les 2 semaines, jusqu'à RHC, puis au minimum tous les 3 mois	Suivi : - En pratique : à compter du diagnostic : réaliser une analyse cytogénétique à 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à réponse cytogénétique complète, puis tous les 12 mois. [si étude moléculaire adéquate : l'analyse cytogénétique n'est plus indispensable] Analyse à refaire si : résistance au traitement, anomalies inexplicables de l'hémogramme.	Suivi : - A reliser tous les 3 mois jusqu' a réponse complète ,puis tous les 6 mois Si échec ou progression : - RQ PCR - Analyse mutationnelle - Etude cytogénétique conventionnelle sur moelle - Immunophénotype si phase blastique Si apparition d'une myélodysplasie ou d'anomalies du Chr 7 dans des cellules Ph1- : surveillance plus étroite
L'analyse mutationnelle : est recommandée seulement en cas d'évolution de la maladie, d'échec du traitement ou de signes d'avertissement.		

7-5-3- Types de réponses au traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase:

Selon les recommandations européennes (ELN) de prise en charge de la LMC (2013), On distingue la réponse optimale, les échecs thérapeutiques, et une situation intermédiaire : la « vigilance ». Ces trois situations correspondent à des combinaisons de critères ou réponses biologiques bien définies dans des délais précis : réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire. La réponse constitue ainsi la base de la décision de poursuivre ou de changer de traitement [7] [30].

Le tableau suivant résume les différentes réponses possibles au traitement par les ITK utilisés en première ligne de traitement (ELN 2013).

Tableau10 : Définition des critères de réponses aux ITK utilisés en première ligne de traitement [7] [30].

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

La version 2009(ELN) reposait principalement sur le suivi cytogénétique effectué au cours des 18 premiers mois de traitement par imatinib, et permettait de définir trois situations celle d'une réponse optimale, sub-optimale et celle d'un échec au traitement. Celle de 2013 accorde une attention particulière au suivi moléculaire [6].

La réponse recherchée est donc triple.

- réponse hématologique complète (RHC) avant le 3 mois de traitement.
- réponse cytogénétique complète (RCC) dans les 6 premiers mois de traitement.
- réponse moléculaire majeure (RMM), définie par un ratio bcr/abl inférieur à 0,1 % selon l'ELN, dans les 12 mois de traitement [73] [74].

Les réponses ont des conséquences directes sur la stratégie thérapeutique. Les évaluations sont faites à partir des RQ-PCR (analyse moléculaire quantitative) ou de l'analyse chromosomique, et si possible les deux tests.

En pratique, une surveillance moléculaire régulière doit être effectuée. La technique RQ-PCR est faite régulièrement tous les 3 mois jusqu'à l'obtention d'une RMM, puis tous les 3 à 6 mois.

Par ailleurs, en cas d'augmentation importante du transcrit BCR-ABL1, le test devra être répété rapidement, et la question d'une bonne observance sera également évoquée avec le patient. Dans la situation de vigilance, il est recommandé de répéter les tests à une fréquence plus importante, voire mensuellement.

En cas d'échec ou de progression vers une phase accélérée ou blastique, une recherche de mutation sera effectuée. Lorsqu'une RCC a été atteinte, les analyses cytogénétiques peuvent

être faites tous les 12 mois et substituées par une technique FISH sur les cellules sanguines [7].

En cas d'échec en première ligne, les objectifs de réponses en deuxième ligne de traitement sont également définis par les recommandations ELN 2013 (tableau 11).

Tableau 11 : Définition des critères de réponses aux ITK en deuxième ligne, après échec en première ligne [2] [10] :

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

8-Etat actuel de la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie :

L'Imatinib premier ITK introduit dans le traitement moderne de la LMC a radicalement modifié l'évolution de cette hémopathie, jadis mortelle [11]. C'est la molécule utilisée en Algérie [27], Il est jusqu'à ce jour le traitement de référence de la LMC [28]. L'Imatinib est une molécule très intéressante tant sur le plan efficacité que sur le plan tolérance. On doit cependant assurer un monitoring moléculaire de façon impérative, pour un suivi optimal des patients, ainsi qu'une éducation thérapeutique suffisante pour une meilleure adhérence au traitement [74].

8-1-Evaluation de la réponse au traitement : recommandations GAT-LMC :

L'évaluation thérapeutique est faite selon les recommandations du GAT-LMC, qui tient compte des recommandations de l'ELN adaptées à nos conditions et moyens locaux :

- La réponse hématologique complète (RHC) à 03 mois.
- Le suivi de la réponse moléculaire et /ou cytogénétique et /ou Fish à 6, 12, 18, 24 mois et plus selon les possibilités.
- A 6 mois : recherche un taux de bcr /abl < 10 %, sinon, escalader les doses d'imatinib à 600 ou 800 mg selon la tolérance.
- A 12 mois : recherche d'une réponse moléculaire majeure (RMM) définie par un ratio bcr/abl inférieur à 0,1 % selon l'ELN. Un ratio entre 0,1 et 1% est considéré comme une bonne réponse selon GAT-LMC et le traitement par Imatinib est poursuivi [74].
- Rémission RMM à 18 mois : BCR-ABL < 0,1% IS [28].

Le tableau 12 résume les différentes réponses possibles au traitement par les ITK, dont l'imatinib qui est un traitement de première ligne (GAT-LMC) [28].

Actuellement, les modalités de la prise en charge du traitement, de la LMC dans notre pays dépendent essentiellement des moyens diagnostics et de suivi [72].

Tableau 12 : Définition des critères de réponses aux imatinib (GAT-LMC) [27].

recommandations GAT-LMC : ELN adaptées /conditions locales			
temps	Réponse optimale	warning	Echec
Au DG		Haut risque ACA	
03 mois	RHC		Pas RHC Escalade TRT 600/800
06 mois	Bcr/abl ≤ 10% RCyp		Bcr/abl > 10% Escalade TRT 600/800
12 mois	bcr /abl <0, 1% bcr /abl : 0,1 à 1%	bcr/abl > 1% Escalade TRT	
18 mois	bcr /abl <0, 1%	bcr /abl : 0,1 à 1%	bcr /ab l> 1%
plutard	RMM ou Profonde		Perte RHC Perte RCyC Perte RMM Mutations ACA

8-1-2- traitement de la phase chronique :

Traitement de première intention : Hydroxyurée : 30 à 50 mg /kg/J Si nécessaire (hyperleucocytose importante) [28].

Tableau 13 : les doses d'imatinib dans la phase chronique du LMC.

Score de Sokal bas ou intermédiaire	Imatinib 400 mg/j
Score de Sokal élevé	Imatinib 600 à 800 mg/j selon la tolérance (Il est recommandé de commencer par des doses de 400 mg et augmenter progressivement les doses de 100 mg /15 Jours pour une meilleure tolérance)

L'efficacité du traitement est alors jugée sur :

- ✓ Réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois.
- ✓ Réponse moléculaire précoce (RMP) à 3 mois / 6mois: BCR-ABL < 10% IS*
- ✓ Réponse cytogénétique complète RCC à 12 mois, ce qui équivaut à un taux BCR-ABL à 1%.
- ✓ RMM à 18 mois : BCR-ABL < 0,1% IS (réduction de 3 log) [28] [72]

8-1-2-1-Evaluation de la RHC à 3 mois :**Tableau 14** : Evaluation de la réponse hématologique à 3mois (phase chronique) [28].

Groupe	Réponses hématologique	Suivi
Score de Sokal bas ou intermédiaire	Si RHC	Continuer l'Imatinib à la même dose : 400 mg /jour.
	Si pas de RHC	Augmenter les doses d'Imatinib à 600 mg/j et réévaluer après 01mois : →Si RHC, continuer le TRT 600 mg →Si pas de RHC après 1mois → ITK 2ème génération)
Score de Sokal élevé	Si RHC :	continuer le TRT 600 mg ou 800 mg
	→ Si pas de RHC après 03 mois ou intolérance majeure	→ITK de 2eme génération.

8-1-2-2 : Evaluation de la réponse cytogénétique :

Le deuxième cas de figure est celui où le diagnostic et le suivi peuvent être faits par Cytogénétique (caryotype et/ou FISH) l'efficacité du traitement est jugée sur la réponse cytogénétique, qui doit être :

-complète (RCC) à 12 mois, en son absence les doses d'imatinib sont augmentées comme dans le cas précédent et en cas de non RCC à 18 mois la possibilité d'allogreffe peut être envisagée, qui peut toutefois être précédée selon les possibilités d'un traitement par ITK de seconde génération (ITK2) [28].

8-1-2-3-Evaluation de la réponse moléculaire :

Le troisième cas de figure est celui où le suivi moléculaire peut être entrepris, dans ce cas (Tableau 15) [28].

En cas d'échec : l'allogreffe sera également envisagée, précédée si possible d'un traitement par ITK2. Quant à un traitement par ITK2 au long cours chez les sujets répondeurs il ne peut être raisonnablement envisagé que chez les patients ne pouvant être allogreffés [72].

Tableau 15 : Evaluation de la réponse moléculaire (GAT-LMC) :

	Réponse moléculaire
3 mois (si possible non indispensable)	-Ratio bcr /abl <10% : réponse optimale → continuer / espacer les RDV 2à3 mois -Ratio bcr /abl >10% revoir le malade chaque mois : augmenter les doses d'Imatiib à 600 selon tolérance
6 mois (indispensable)	Calculer le ratio bcr -abl /abl : → Si <10% continuer le traitement a la même dose. → Si > 10% Augmenter les doses a 600 mg. → Si le patient est déjà à 600mg, augmenter les doses a 800 mg. → Si le patient est déjà a 800 mg → ITK 2eme génération.
12 mois	→ Si réponse moléculaire majeure « RMM », définie par un taux du ratio bcr- abl/abl < 0,1 selon les recommandations de l'ELN, ou ratio ≤1 selon les recommandations du GAT-LMC → Continuer le TRT a la même dose. → Si pas de réponse moléculaire majeure ou ratio bcr -abl /abl > 1% : Si le patient est à 400 mg → Augmenter les doses a 600 mg Si le patient est à 600 mg → Augmenter les doses a 800 mg selon tolérance et réévaluer a 18 mois
18 mois (la RMM est indispensable.)	→Si RMM → continuer le TRT →Si pas de RMM → ITK 2eme génération

8-1-3-Phase accélérée :

Traitement de première intention : imatinib 600 à 800 mg selon la tolérance [28].

Tableau 16 : Evaluation de la réponse hématologique à 3mois (phase accélérée) : [28]

RH	Suivi
Si RH à 3 mois	→ continuer le TRT.
Si pas de RH à 3 mois	→ITK de 2ème génération
Si RH à 3 mois	→continuer le TRT si non faire un typage HLA : - GMO si donneur HLA compatible et âge < 60 ans. Si pas de donneur HLA compatible, intérêt d'un ITK de 3ème génération, a défaut penser a la greffe haplo-identique.

De ce fait, dans la pratique du groupe GAT-LMC, les indications des ATK de seconde génération ne peuvent être réservées que transitoirement chez les patients en échec avant l'allogreffe ou au long cours seulement pour un petit nombre de patients en RMM après ITK2, ne pouvant bénéficier d'une allogreffe. La greffe de moelle reste indiquée chez les patients résistants à l'imatinib 800 mg et aux ITK 2ème génération (selon la disponibilité), aux patients intolérants et aux patients en phase avancée de la maladie (accélération – deuxième phase chronique) [72].

8-2- Echecs de l'imatinib :

Ils peuvent être liés soit à une résistance au traitement, soit à une intolérance :

8-2-1-Intolérance a l'imatinib :

L'imatinib est très rarement responsable d'une toxicité sévère de grades 3 ou 4 justifiant l'arrêt du traitement et la prescription d'un ITK2. Les cytopénies sont transitoires, survenant au cours des premières semaines de traitement. La persistance d'une anémie peut nécessiter la prescription d'érythropoïétine. La chronicité de certains effets secondaires de grade 1 ou 2 (crampes musculaires, diarrhées, lésions cutanées, rétention hydrique) peut devenir invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement si les traitements symptomatiques sont inefficaces et son remplacement par un ITK2. Les toxicités croisées entre imatinib et ITK2 sont rares [80].

8-2-2- Résistance :

On distingue deux types de résistance, d'une part, les résistances primaires à l'imatinib rares, se définissent par le non obtention d'une réponse aux différentes périodes d'évaluation: (RHC) a 3 mois, (RCP) a 6 mois, (RCC) a 1 an, (RMM) a 18 mois. Et d'autre part, les résistances secondaires, beaucoup plus fréquentes, se définissent par la perte de réponse ou la réascension du taux de BCR-ABL [7] [50] [74] [80]. Deux mécanismes de résistance ont été mis en évidence dans la progression de la maladie :

1. Des mécanismes BCR-ABL1 indépendants qui sont :

-Le défaut d'observance.

-Un défaut d'entrée de l'imatinib à l'intérieur de la cellule(La molécule OCT1) ou, au contraire, une augmentation de l'efflux de l'imatinib hors de la cellule peuvent être impliqués.

-Diminution de la biodisponibilité, interaction médicamenteuse, défaut d'observance du traitement par le patient [7] [80].

2. Des mécanismes BCR-ABL1 dépendants qui sont :

- L'amplification du gène BCR-ABL in vitro a permis d'obtenir des clones cellulaires résistant à l'imatinib. Ce mode de résistance apparaît cependant exceptionnel chez les patients.

- Les mutations dans le domaine tyrosine kinase de BCR-ABL sont responsables de la majorité des résistances à l'imatinib, (mutation T315I qui est la plus souvent évoquée, elle entraîne, en effet, une résistance non seulement à l'imatinib, mais aussi aux ITK2), Les mutations sont plus fréquentes dans les résistances secondaires que dans les résistances primaires [7] [50] [80].

-l'altération d'autres voies de signalisation et/ou l'acquisition de nouvelles anomalies cytogénétiques au sein de la population clonale Ph+ [80].

8-3-Conduite à tenir en cas d'échec du traitement par l'imatinib :

8-3-1-En cas de résistance primaire à l'Imatinib : Augmenter les doses d'Imatinib à 600 mg ou 800mg /jour selon la tolérance et réévaluer à 3 mois : [28]

Tableau 17 : Conduite à tenir en cas de résistance primaire à l'Imatinib :

RH	Suivi
Si RHC	Continuer le TRT
Si pas de RHC	<p>→ ITK de 2eme génération et réévaluer à 3mois :</p> <p>-Si RHC : continuer le TRT</p> <p>-Si pas de RHC : switcher vers un autre ITK de 2eme génération :</p> <p>→Si réponse : continuer</p> <p>→ Si pas de réponse : Recherche de la mutation 315 (CPMC)</p> <p>Il est important de répertorier ces patients afin de leur offrir une solution optimale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si donneur HLA compatible et âge <60 ans → GMO • Si non → intérêt de la disponibilité du Ponatinib ++++ (non enregistré en Algérie). A défaut, penser à une greffe haplo-identique.

8-3-2- En cas de résistance secondaire à l'Imatinib :

Il faut augmenter les doses d'Imatinib 600 à 800 mg selon la tolérance. Selon la réponse hématologique, le traitement est poursuivi ou changé. S'il y a une réponse, continuer le traitement.

Si pas de réponse : ITK de 2eme génération. Si bonne réponse continuer, sinon switcher vers un autre ITK de 2ème génération. Si pas de réponse, recherche de la mutation T315I (CPMC) [28]. Cette mutation a un mauvais pronostic compte-tenu de l'inefficacité de l'imatinib et des ITK2 [80]. Il est important de répertorier ces patients afin de leur offrir une solution optimale.

- Si donneur HLA compatible et âge < 60 ans → GMO.
- Sinon : intérêt de la disponibilité du Ponatinib +++. A défaut, penser à une greffe haplo-identique [27]. Le Ponatinib est aujourd'hui le seul ITK disponible avec une activité inhibitrice in vitro et in vivo sur la mutation T315I [7].

Durant le traitement, en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne, la détection des mutations de BCR-ABL1 est primordiale pour la décision de changement de thérapeutique. L'European LeukemiaNet (ELN) recommande la recherche de mutations en cas de réponse non optimale ou de progression et avant tout changement de traitement [62].

PARTIE PRATIQUE

1-Présentation - Objectifs

Ce travail pratique, rétrospectif, réalisé au niveau du service d'Hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, a pour objectif de faire ressortir les protocoles thérapeutiques appliqués aux patients atteints de LMC ainsi que les méthodes d'évaluation de la réponse au traitement de ces patients et de les comparer aux recommandations nationales (groupe GAT-LMC) et internationales (ELN 2013).

Pour ce faire, les dossiers des patients suivis pour LMC au niveau de ce service ont été étudiés entre le 1^{er} avril et le 31 juillet 2019.



Figure-1-p : Service d'hématologie -CHU Frantz Fanon de Blida

2-Matériel et méthode

2-1-Matériel :

2-1-1-Population étudiée :

Tous les patients suivis en consultation d'hématologie au CHU Frantz Fanon de Blida pour LMC de 2014 (date de création du service) à 2019, et dont les dossiers ont été retrouvés ont fait l'objet de cette étude : 22 patients au total.

2-1-2-Documents :

Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques relatives à la population d'étude ont été récoltées à partir des dossiers médicaux des patients, au moment du diagnostic ainsi qu'au cours du traitement. Les documents étudiés incluent, notamment :

- ✓ Anamnèse et notes prises par le corps médical.
- ✓ Résultat d'échographie abdominale.
- ✓ Résultats de Numération Formules Sanguine (NFS) et des frottis sanguins et de moelle osseuse ainsi que les résultats d'analyses biochimiques, cytogénétique et PCR.
- ✓ ...

2-2-Méthode :

Cette étude rétrospective a porté sur 22 patients atteints de la LMC suivis en consultation au niveau du service d'hématologie du CHU de Frantz Fanon de Blida depuis sa création, soit sur la période allant de 2014 à 2019.

Toutes les données relatives à ces patients chez lesquels le diagnostic de LMC a été confirmé par biologie moléculaire ou par cytogénétique, ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle et enregistrées dans un classeur Excel.

Les données recueillies sont les suivantes :

- **Données épidémiologiques :**
 - Sexe.
 - Âge.
 - Profession.

➤ **Données cliniques :**

- Présence ou non d'une splénomégalie palpable.
(Au moment du diagnostic et au cours du suivi)

➤ **Données biologiques :**

- Numération formule sanguine :
 - ✓ Taux de globules blancs
 - ✓ Taux de plaquettes
 - ✓ Taux d'hémoglobine.
- Résultats des caryotypes médullaires.
- Résultats des FISH.
- Résultats des analyses de biologie moléculaire : taux BCR-ABL1.
(Au moment du diagnostic et au cours du suivi)

➤ **Données thérapeutiques :**

- Délai entre le diagnostic et la mise en route du traitement spécifique.
- Molécule utilisée en première intention dans le traitement de la LMC.
- Posologie initiale de cette molécule.
- Eventuelles modifications de posologie et/ou de molécule au cours du traitement.
- Surveillance du traitement.
- Tolérance clinique et hématologique au traitement.
- Devenir du patient.

Des tableaux ont été dressés et les graphiques correspondants ont été tracés à l'aide de ce même logiciel.

Ce travail pratique est organisé en 3 principales axes :

- Données diagnostiques incluant l'épidémiologie, la clinique (circonstances de découverte et examen clinique initial) et les paramètres biologiques au diagnostic.
- Traitement initial.
- Surveillance du traitement.

Ce travail a cependant été limité par certains éléments, notamment :

- Informations manquantes dans certains dossiers.
- Patients perdus de vue après diagnostic et/ou début de suivi.
- Moyens de diagnostic et de suivi de la LMC coûteux et difficilement accessibles, en plus du caractère nouveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida qui ne dispose pas encore de ces moyens.

NB :

Notre série contenait à l'origine 22 patients chez lesquels le diagnostic de LMC a été confirmé par biologie moléculaire et/ou par cytogénétique (caryotype et /ou FISH).

Parmi ces patients, un patient a vu sa pathologie évoluer vers la phase blastique après acutisation et ce, avant même d'avoir entamé le traitement par ITK. Ce patient a été orienté vers le CAC de Blida pour la suite de sa prise en charge et les données de ce patient sont donc présentées uniquement pour la partie relative diagnostic. Pour la partie ayant attrait au traitement et au suivi, les dossiers des 21 patients restants seulement ont été exploités.

Sur les 21 patients traités par l'imatinib :

- **Seuls 16 patients ont pu être évalués à 3 mois car :**

- ✓ Un (1) patient est décédé 2 mois après que le diagnostic ait été posé.
- ✓ Trois (3) patients étaient nouvellement diagnostiqués (entre avril et mai 2019) et n'avaient pas encore atteint 3 mois de traitement au moment où l'étude a été clôturée.
- ✓ Un (1) patient a été perdu de vue.

- **Seuls 9 patients ont pu être évalués à 6 mois car :**

- ✓ Un (1) patient est décédé 2 mois après que le diagnostic ait été posé.
- ✓ Neuf (9) patients n'avaient pas encore bouclé les 6 mois de traitement au moment où l'étude a été clôturée.
- ✓ Deux (2) patients ont été perdus de vue.

- **Seuls 5 patients ont pu être évalués à 12 mois car :**

- ✓ Un (1) patient est décédé 2 mois après que le diagnostic ait été posé.
- ✓ Treize (13) n'avaient pas encore bouclé les 12 mois de traitement au moment où l'étude a été clôturée.
- ✓ Deux (2) patients ont été perdus de vue.

- **Seuls 4 patients ont pu être évalués à 18 mois car :**

- ✓ Un (1) patient est décédé 2 mois après que le diagnostic ait été posé.
- ✓ Quatorze (14) patients n'avaient pas encore bouclé les 12 mois de traitement au moment où l'étude a été clôturée.
- ✓ Deux (2) patients ont été perdus de vue.

3-Résultats et discussion

3-1-Données diagnostiques :

3-1-1-Aspects épidémiologiques :

3-1-1-1-Sexe :

3-1-1-1-1-Résultats :

Tableau 1-p : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	7	32
Féminin	15	68
Total	22	100

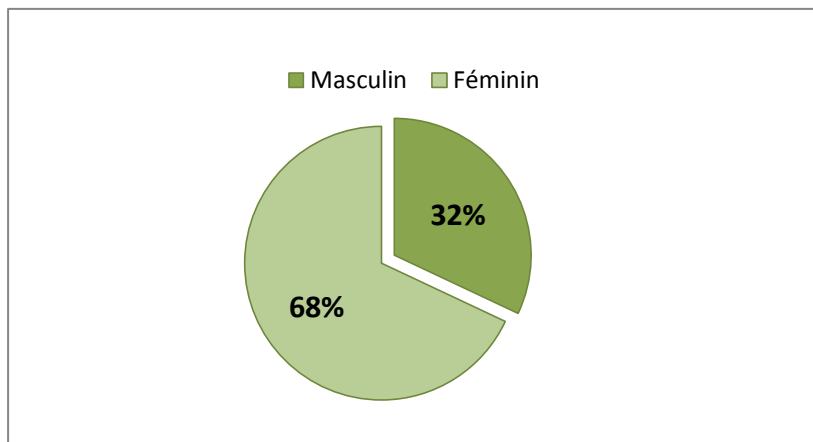


Figure- 2-p- : Répartition des patients selon le sexe

3-1-1-1-2-Discussion :

Le tableau N-1-p- et la figure N-2-p montrent que sur les 22 patients recensés au cours des 5 années d'existence du service, une prédominance féminine est retrouvée dans notre série avec plus de deux tiers de femmes pour seulement un tiers d'hommes, avec un sex-ratio H/F de **0,5**.

Ce résultat ne concorde pas avec les études effectuées à l'échelle nationale (Djouadi- 2016), qui ont montré une très légère et insignifiante prédominance masculine avec un Sex-ratio de

1,05 [2]. Cette différence peut s'expliquer le nombre restreint des cas dans notre étude (22) contre 1007 patients dans l'étude de 2016.

3-1-1-2-Âge :

3-1-1-2-1-Résultats :

Tableau- 2-p- : Répartition des patients en fonction de l'âge

Age (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
0-15	0	0
16-25	0	0
26-35	2	9
36-45	7	32
46-55	3	14
56-65	4	18
> 60	6	27
Total	22	100

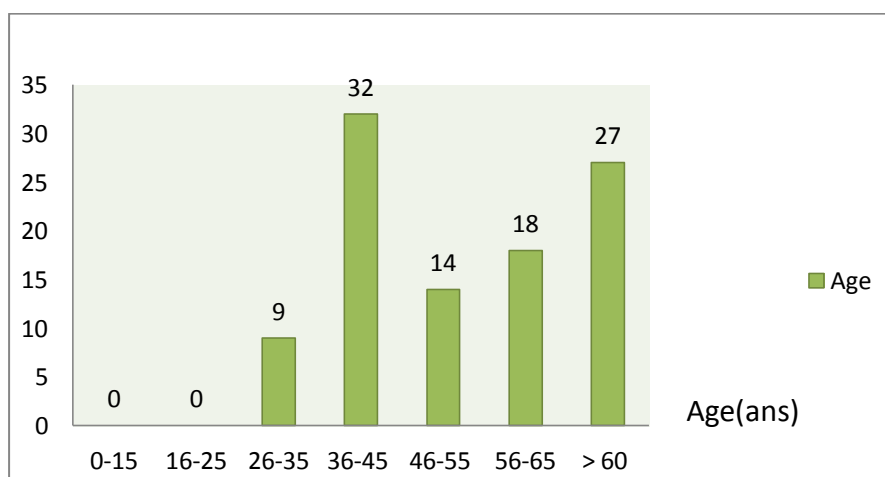


Figure-3-p : Distribution des patients selon les tranches d'âge.

3-1-1-2-2-Discussion :

En analysant le tableau N-2-p- et la figure N-3-p, il ressort ce qui suit :

Le plus jeune patient était âgé de **27 ans** et les plus âgés **80 ans**, avec une moyenne d'âge de **51 ans**.

La répartition selon les tranches d'âge montre pics de fréquences à 32 %, dans la tranche allant de **36 à 45 ans**.

L'âge médian au moment du diagnostic se situe entre 45 à 55 ans (51 ans).

Nos résultats concordent avec les études effectuées à l'échelle nationale (**Djouadi- 2016**), qui donnent un âge médian de 46 ans, avec des extrêmes de 6 et 87 ans sur un échantillonnage de 1007 malades [1].

Ceci confirme les données déjà connues selon lesquelles la LMC est une affection de l'adulte jeune qui peut, cependant, se voir dans toutes les tranches d'âge en restant exceptionnelle chez l'enfant et l'adolescent.

3-1-1-3-Profession :

3-1-1-3-1-Résultats :

Tableau 3-p : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Non précisé	13	59
Femme au foyer	6	27
Salarié	3	14
Elève /Etudiant	0	0
Total	22	100

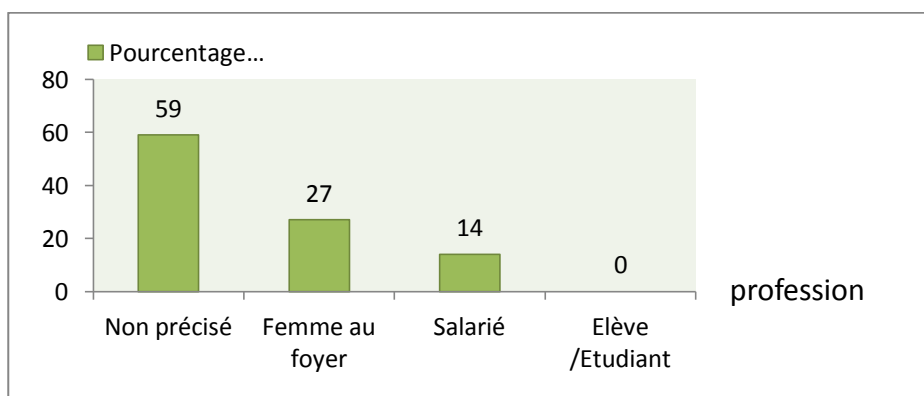


Figure-4-p : Répartition des patients selon la profession

3-1-1-3-2- Discussion :

Le tableau 3-P- et la figure 4-p montrent que la profession n'est pas précisée dans la majorité des dossiers des malades (plus de la moitié).

Parmi les 9 patients restants :

- Les femmes au foyer sont les plus représentées avec un taux de 27 %, suivies des salariés dont l'effectif est égal à la moitié de celui des femmes au foyer.
- La notion d'exposition aux produits aromatiques n'est retrouvée dans le passé professionnel d'aucun de patient, bien que le nombre de personnes actives soit faible (3) et donc insuffisant pour être représentatif.

Comparativement à d'autres travaux :

Dans une étude nationale du groupe GAT-LMC sur une période de 16 ans, à propos 1927 Cas (1994 – 2009), la notion d'exposition aux produits aromatiques est retrouvée dans 1%, et celle d'exposition aux radiations ionisantes est remarquée dans 0,5% [2].

Dans une étude Algéro-Tunisienne à propos de 1349 cas sur 5 ans (2010 à 2014), la profession étant précisée dans 475 cas, la notion d'exposition à un toxique est retrouvée dans 4% des cas (23 patients). Il s'agit d'une exposition au benzène dans 11 cas (48%), aux radiations ionisantes dans 2 cas soit (9%), aux rayons X dans 1 cas (4%) et non précisé dans 9 cas (39%) [3].

La différence peut s'expliquer le nombre restreint des cas étudiés dans notre étude ainsi que le fait que les informations étaient limitées dans certains dossiers.

3-1-2-Données cliniques :

3-1-2-1-Circonstances de découverte :

3-1-2-1-1-Résultats :

Tableau -4-p- : Répartition des patients selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage (%)
Fortuite	12	55
Splénomégalie	6	27
Asthénie	3	14
Hémorragie	1	4
Total	22	100

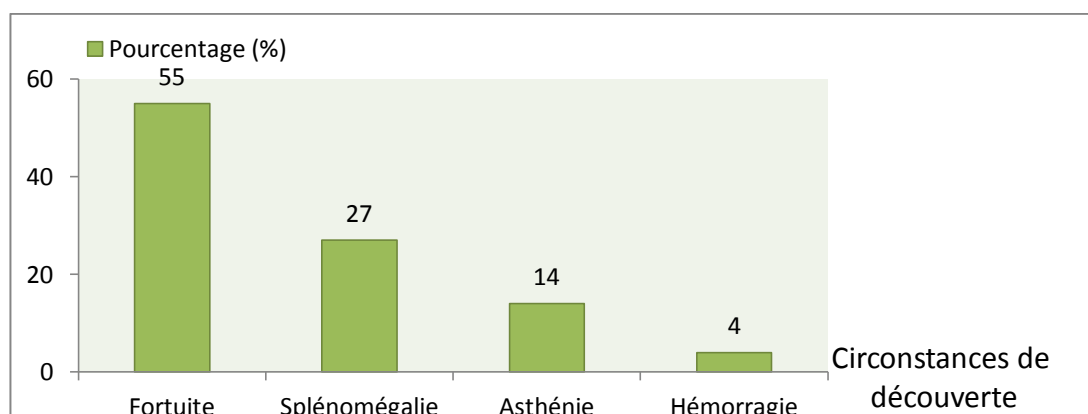


Figure -5-p- : Distribution des patients selon les circonstances de découverte

3-1-2-1-2-Discussion :

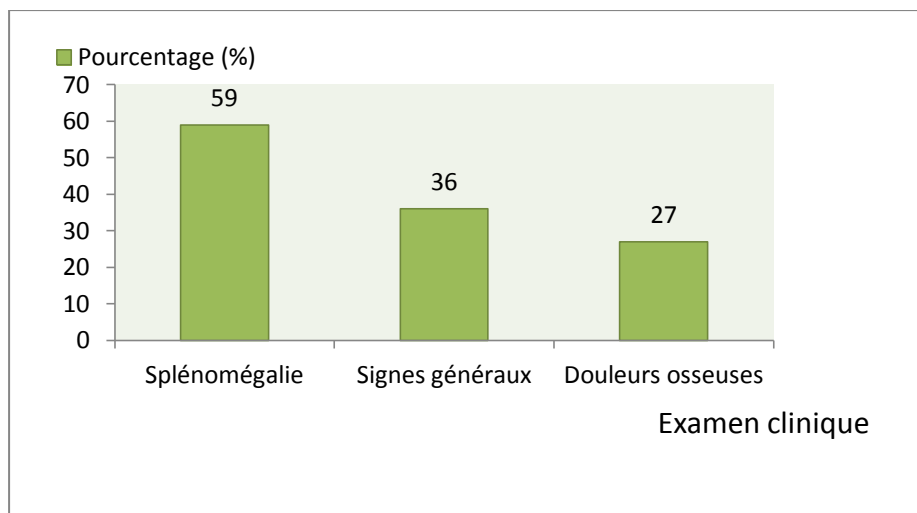
A partir des données citées dans le tableau -4-p- et la figure -5-p- ci-dessus, il est observé que : Pour environ la moitié des patients, la découverte de la LMC a été fortuite tandis que plus d'un quart d'entre eux ont consulté pour une splénomégalie qui occupe donc la seconde place du podium.

Le fait que le diagnostic ait été le plus souvent posé de manière fortuite, suite à une consultation chez un généraliste faisant suite à une FNS de routine, devrait pousser à recommander le contrôle périodique de la FNS chez les tranches d'âge les plus concernées, particulièrement chez ceux exposés, afin de dépister les patients précocement.

3-1-2-2-Examen clinique :**3-1-2-2-1-Résultats :****Tableau -5-P- : Répartition des patients selon le tableau clinique initial**

Examen clinique initial	Effectif	Pourcentage (%)*
Splénomégalie	13	59
Signes généraux	8	36
Douleurs osseuses	6	27

* Pourcentages calculés sur un total de 22 patients initialement inclus

**Figure-6-P : Répartition des patients selon le tableau clinique initial.****3-1-2-2-2-Discussion :**

L'examen clinique a permis de retrouver une splénomégalie chez près de 60 % des patients, associée ou non à d'autres signes cliniques.

Ces observations concordent avec les résultats mentionnés dans la littérature avec un taux de splénomégalies avoisinant les 80 % [3].

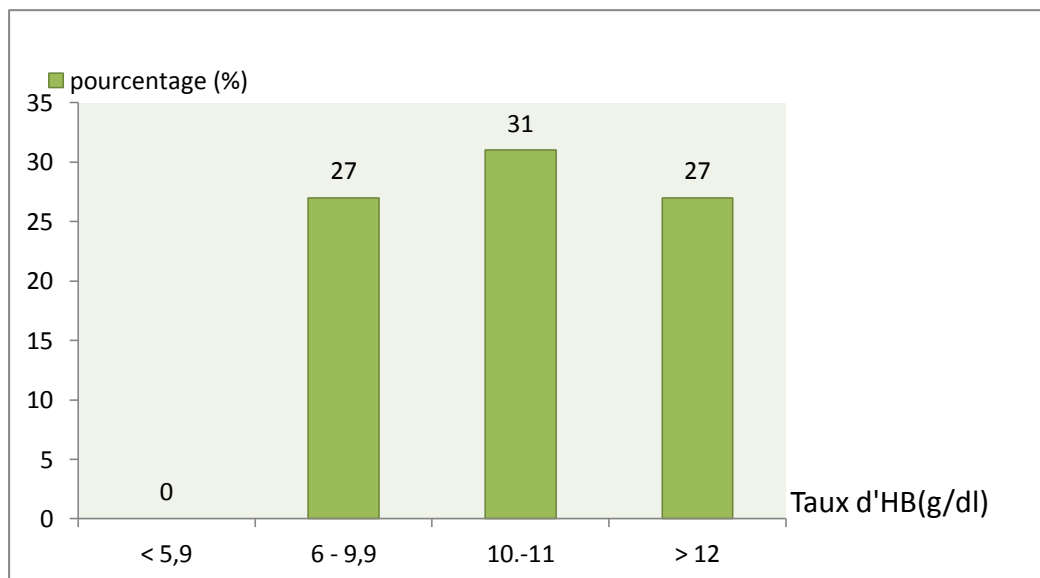
Des signes généraux (36%) et des douleurs osseuses (27%) ont également été observés.

3-1-3-Données biologiques :**3-1-3-1-Hémogramme :**

L'hémogramme est mentionné chez tous les patients.

3-1-3-1-1-Taux d'hémoglobine :**3-1-3-1-1-1-Résultats :****Tableau -6-P : Distribution des patients en fonction de taux d'hémoglobine**

Intervalle	Effectif	pourcentage (%)
< 5,9	0	0
6 - 9,9	6	27
10 - 11	7	31
> 12	8	27
Non défini	1	15
Total	22	100

**Figure -7-p- : Répartition des patients selon leur taux d'Hémoglobine****3-1-3-1-1-2-Discussion :**

Les points qui ressortent à l'étude du tableau -6-P- et de la figure-7-P- sont les suivants : Une anémie est retrouvée dans plus de la moitié des cas. Environ 31 % des patients ont présenté une anémie légère tandis que le quart environ ont présenté une anémie sévère. Aucune valeur extrême n'a été retrouvée (< 6 g/dl d'hémoglobine).

Le taux d'hémoglobine médian est égal à 10.6 g/dl, proche de la moyenne qui est de 10.5 g/dl.

Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par DJOUADI et al à l'échelle nationale, qui montrent, sur l'hémoграмme pratiqué chez tous les patients (n=1349), avec un taux d'hémoglobine moyen de 10,2 g /dl [3].

3-1-3-1-2- Taux de GB :

3-1-3-1-2-1-Résultats :

Tableau 7-P : Distribution des patients en fonction du taux de GB

Intervalle	Effectif	pourcentage (%)
10 000-49 000	2	9
50 000-99 000	8	36
100 000-149 000	6	27
150 000-199 000	3	14
> 200 000	2	9
Non défini	1	5
Total	22	100

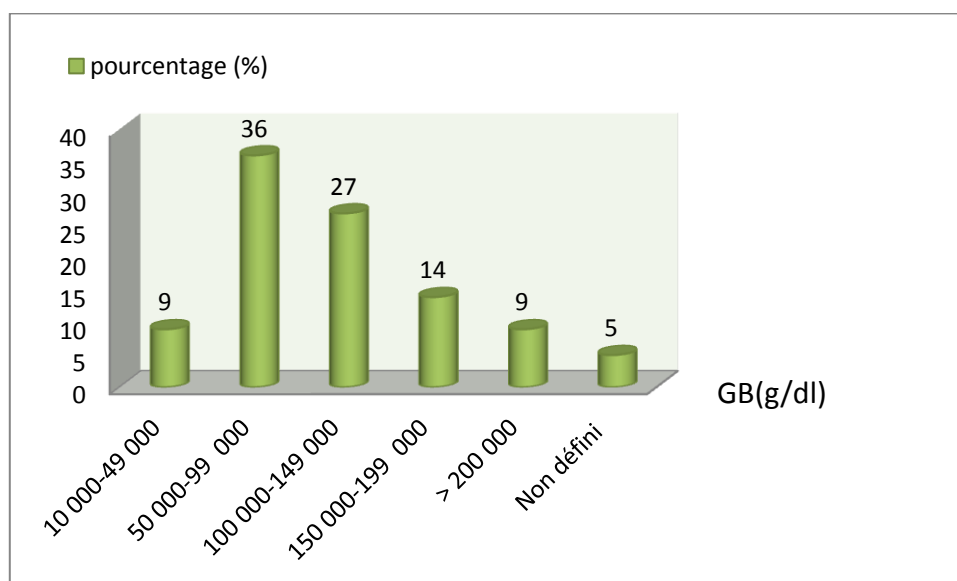


Figure -8-p- : Répartition des patients selon leur taux de globules blancs

3-1-3-1-2-2-Discussion :

Le taux de globules blancs au diagnostic varie de 12 460 à 214 000/mm³, avec un taux médian de 102 030/mm³ et une moyenne de 99 870 éléments /mm³.

La figure-8-p- et le tableau-7-p- montrent que tous les patients avaient un taux de GB supérieur à la normale qui est de 10 000 éléments / mm³. Parmi eux, au moins la moitié avait un taux supérieur à 100 000 éléments / mm³.

L'hyperleucocytose a donc été une anomalie observée chez tous les patients.

Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par DJOUADI et al à l'échelle nationale, qui montraient, sur l'hémogramme pratiqué chez tous les patients (n=1349), un taux moyen de globules blancs 171 223 G/L [3].

3-1-3-1-3- Taux de plaquettes :

3-1-3-1-3-1-Résultats

Tableau -8-P : Distribution des patients en fonction du taux de plaquettes

Intervalle	Effectif	Pourcentage (%)
< 150 000	3	14
150 000 - 450 000	12	54
> 450 000	6	27
Non défini	1	5
Total	22	100

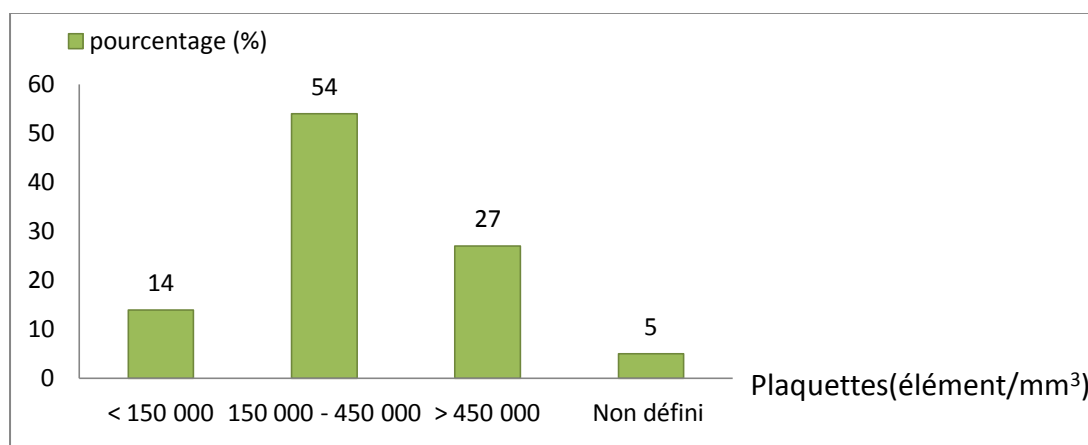


Figure-9-p- : Répartition des patients selon leur taux des plaquettes

3-1-3-1-3-2-Discussion :

Le tableau -8-p- et la figure -9-p- montrent que la moitié des patients avaient un taux de plaquettes normal soit inférieur à 450 000 éléments / mm³ au diagnostic.

Moins de 1/5^{ème} des malades présentaient une thrombopénie tandis que le quart environ avait un thrombocytose.

Le taux médian des plaquettes est de 332 000/mm³ avec une moyenne de 348 067 /mm³.

Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par DJOUADI et al à l'échelle nationale, qui montraient, sur l'hémogramme pratiqué chez tous les patients (n=1349), avec, un taux moyen de plaquettes de 394 070 G /L [3].

3-1-3-2- Diagnostic cytogénétique et moléculaire :

Pour la majorité des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, les examens de diagnostic spécifique ont été pris en charge par le laboratoire d'hématologie du Centre Anti-Cancer (CAC) de Blida car les automates et les réactifs ne sont pas disponibles au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida.

3-1-3-2- 1-Résultats :**Tableau 9-P- : Répartition des patients selon le test de diagnostic cytogénétique effectué**

Diagnostic cytogénétique	Effectifs	Pourcentage %
FISH	20	90
Caryotype	3	14
Ni caryotype, ni FISH	1	5
Non défini	1	5

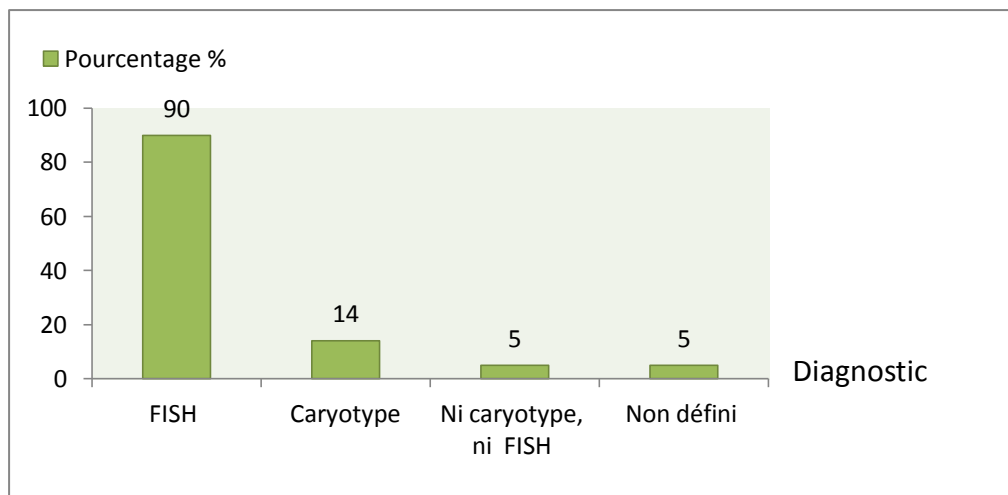


Figure10-p : Répartition des patients selon le diagnostic par caryotype et FISH

Tableau 10-p : Répartition des patients en fonction de diagnostic moléculaire par PCR

Biologie moléculaire	Effectif	Pourcentage (%)
Non Faite	18	82
Faite	3	14
Non défini	1	4
Total	22	100

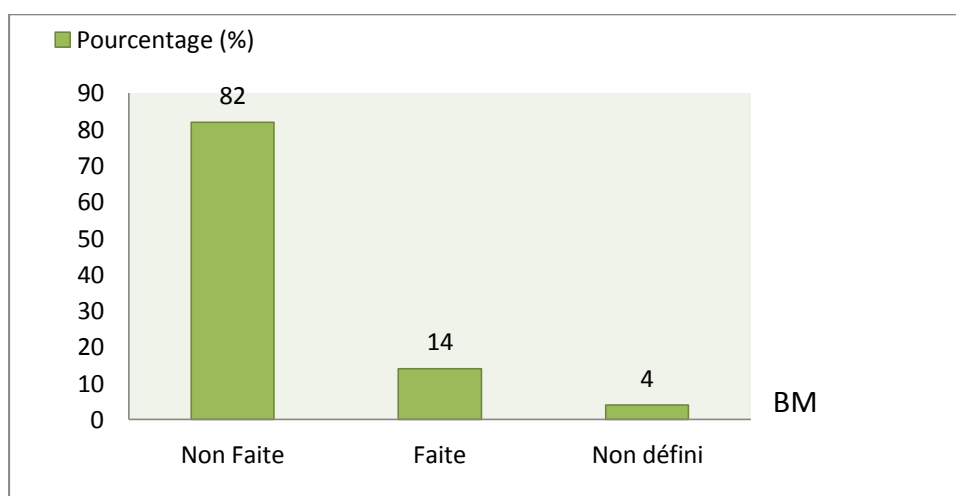


Figure-11-p- Biologie moléculaire du diagnostic.

3-1-3-2-2- Discussion :

Les tableau 9-p et 10-p et les figures 10-p et 11-p montrent que :

- ✓ La technique FISH a été la plus utilisée pour le diagnostic. Neuf (9) patients sur 10 en ont bénéficié.
- ✓ Peu de patients (14 % seulement) ont eu un caryotype au diagnostic alors qu'il représente l'un des examens phare du diagnostic de la LMC. Ces patients ont également bénéficié d'une technique FISH en parallèle, sachant que la FISH est généralement réservée au diagnostic pour les échecs de caryotypes ou les cas de LMC Ph1-négatives au caryotype.

La complexité de la procédure du caryotype classique explique sans doute le choix de la FISH qui permet un gain de temps.

- ✓ La PCR n'a été pratiquée que chez 3 patients (14 %) au diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'une technique automatisée quantitative qui ne détecte que les transcrits majeurs et qui est généralement recommandée pour le suivi de la réponse au traitement plutôt que pour le diagnostic. En Algérie, le groupe GAT-LMC a cependant laissé le champ ouvert à son utilisation comme outil diagnostic étant donné le manque de moyens. Cette technique a révélé la présence du transcrit Bcr-Abl chez ces 3 patients :
 - 1^{er} patient : la recherche de BCR-ABL a révélé la présence de transcrit BCR-ABL à 23 % sur le prélèvement sanguin (FISH et caryotype non faits).
 - 2^{ème} patient : porteur du transcrit BCR-ABL avec une FISH qui s'est révélée négative, fait plutôt rare. La LMC de ce patient a été classée comme atypique.
 - 3^{ème} patient : le résultat de la FISH était négatif avec une PCR positive.

Finalement, les patients ont majoritairement été diagnostiqués par méthode cytogénétique, avec principalement la FISH.

Le diagnostic de la LMC chez les patients suivis au niveau Blida ne reposerait que sur des tests non spécifiques, à savoir hémogramme et myélogramme, sans l'aide du service d'hématologie du CAC car les patients n'ont généralement pas les ressources financières pour effectuer des examens spécifiques coûteux par leurs propres moyens, d'où l'intérêt de développer les moyens diagnostiques permettant l'exclusion des autres SMP, caryotype, biologie moléculaire à la recherche du transcrit BCR/ABL.

3-1-4- Phase de la maladie au diagnostic :

3-1-4-1-Résultats :

Tableau 11-p- : Répartition des patients en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic

Phase	Effectif	Pourcentage %
Chronique	19	86
Accéléré	3	14
Blastique	0	0
Total	22	100

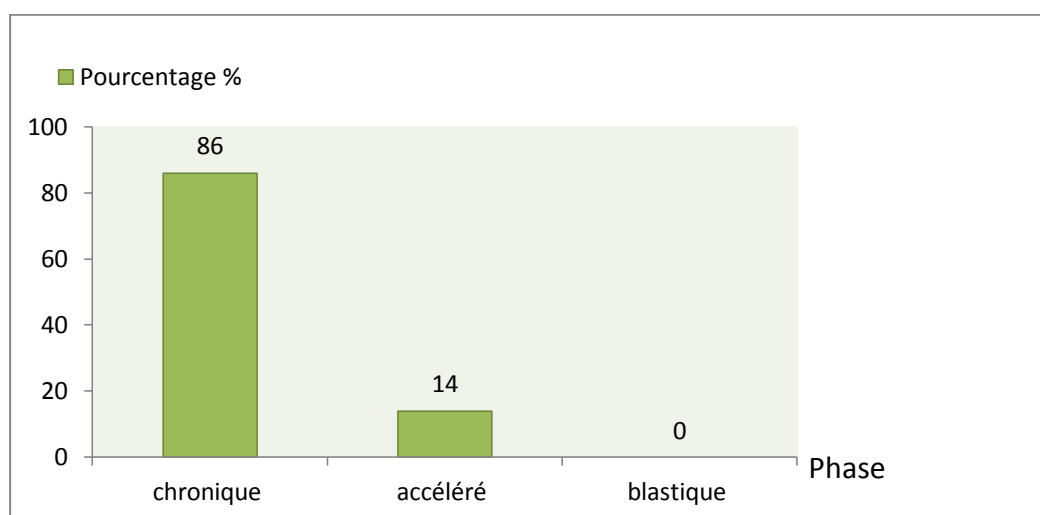


Figure-12-p- Répartition des patients en fonction de la phase de leur maladie

3-1-4-2-Discussion :

D'après le tableau 11-p- et la figure-12-p :

La plupart des patients ont été diagnostiqués en phase chronique (86%) comme c'est souvent le cas car cette première phase, bien que d'installation progressive et insidieuse est la plus longue. Elle dure en moyenne 3 à 5 ans sans traitement. Il arrive cependant, bien plus rarement, que les diagnostics soient posés en phase accéléré (14%) ou blastique (0%). Dans notre étude, 14 % des patients ont été diagnostiqués en phase accélérée et aucun en phase blastique. Un patient a cependant vu sa maladie évoluer rapidement vers la phase blastique et ce, avant même de l'entame du traitement par ITK.

Ces données sont donc comparables aux données de la littérature.

3-2- Traitement de la LMC :

3-2-1-Délai entre diagnostic et début du traitement spécifique par inhibiteurs de tyrosine-kinase :

Parmi nos 22 patients, un patient a acutisé avant l'initiation du traitement spécifique et a été orienté vers le CAC de Blida pour poursuivre sa prise en charge, ce qui a amené le nombre de patients à 21.

3-2--1-1-Résultats :

Tableau12-p : Répartition des patients en fonction du délai entre le début de la phase de diagnostic et l'initiation du traitement spécifique

Délai (jours)	Effectif	Pourcentage (%)
0-60	14	67
60-120	4	19
120-180	2	9
Non défini	1	5
Total	21	100

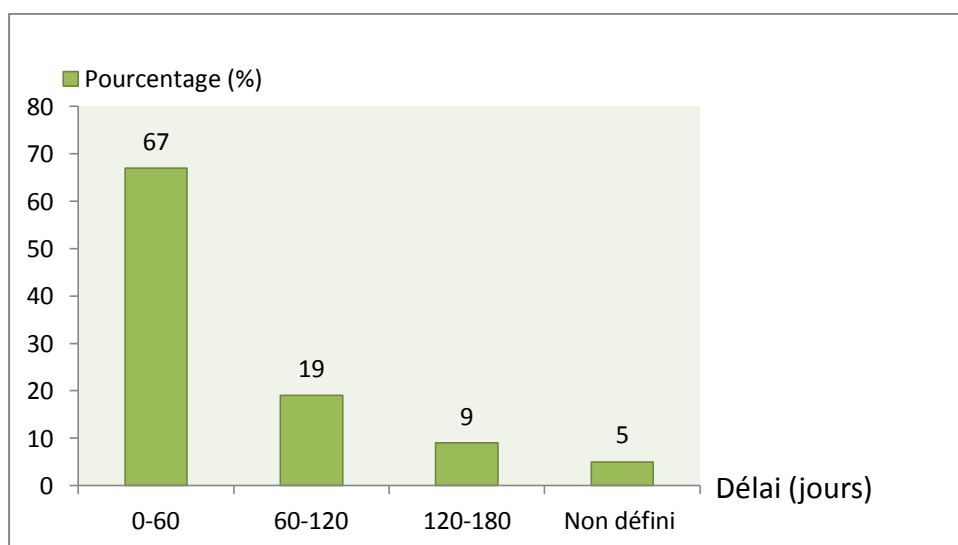


Figure 13-p : Répartition des patients en fonction du délai entre le début de la phase de diagnostic et l'initiation du traitement spécifique

3-2-1-2-Discussion :

Le tableau12-p et la figure 13-p montrent que :

Les délais entre l'entame des tests diagnostiques et le début du traitement spécifique par l'imatinib vont de 0 jour à 5 mois. Ce dernier chiffre qui représente un laps de temps plutôt long s'explique sans doute par les difficultés à accéder aux tests de diagnostic spécifique. Il faut noter qu'une patiente, diagnostiquée LMC au cours de sa grossesse, a dû attendre de mener sa grossesse à terme pour entamer le traitement par ITK en raison de l'effet tératogène connu de ces molécules.

Un pic est enregistré dans la tranche allant de 0 à 60 jours avec 2/3 des cas : c'est le temps nécessaire pour l'obtention des résultats de caryotype et/ou de biologie moléculaire pour confirmer le diagnostic de LMC, surtout lorsque ces tests sont réalisés en laboratoires privés qui envoient généralement les échantillons en Europe.

3-2-2- Inhibiteur de tyrosine-kinase utilisé en première intention :

3-2-2-1-Résultats :

Tableau13-p : Répartition des patients en fonction de l'ITK utilisé en première intention :

Traitement en 1 ^{ère} ligne par	Effectifs	Pourcentage
Imatinib	21	100
Dasatinib	0	0
Nilotinib	0	0
Total	21	100

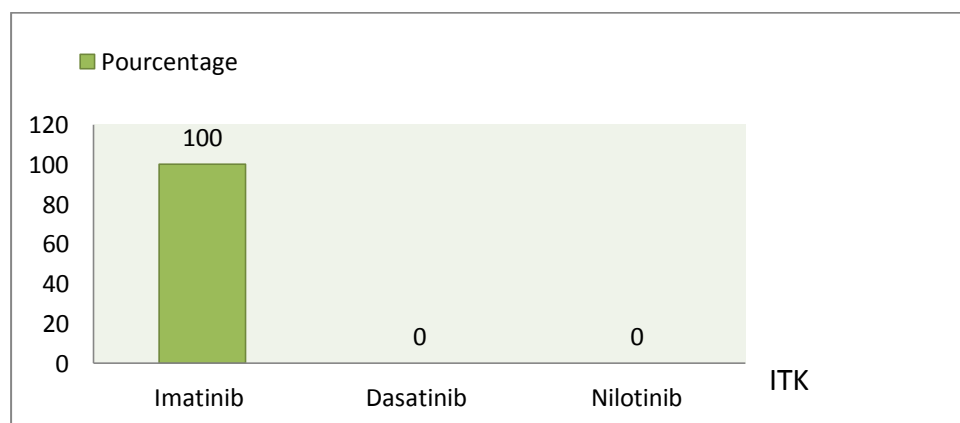


Figure 14-p : Répartition des patients en fonction de l'ITK utilisé en première intention

3-2-2-2- Discussion :

Le tableau 13-p et la figure 14-p montrent que :

L'imatinib est le seul ITK utilisé en première intention chez nos patients (100 %) quelle que soit la phase de la maladie. Le recours à cette molécule plutôt qu'à un ITK de seconde génération est dû à son accessibilité en raison de son coût moindre, surtout que c'est le générique, dix fois moins cher que le princeps, qui est disponible en Algérie. Ce choix est fait malgré le fait que selon les recommandations de l'ELN 2013, imatinib, dasatinib ou nilotinib peuvent être utilisés de manière interchangeable pour la mise en route du traitement initial et que les molécules de seconde génération soient généralement préférées à l'imatinib chez un patient diagnostiqué en phase accélérée ou blastique, naïf de tout traitement, les ITK de deuxième génération ou de troisième génération sont en général préférés à l'imatinib.

Ce choix suit plutôt les recommandations nationales du groupe GAT-LMC qui préconise d'initier le traitement par imatinib, aussi bien en phase chronique qu'en phase accélérée (400 mg/j en phase chronique et escalade des doses en phase accélérée).

3-2-3-Traitement initial :

Un patient ayant entamé son traitement par hydroxy-urée a vu sa pathologie évoluer vers la phase blastique avant d'avoir entamé le traitement par ITK. Le total des patients comptabilisés a donc été de 22 jusqu'à l'introduction de l'ITK, où il est passé à 21.

3-2-3-1-Résultats :

Tableau 14-p : Répartition des patients en fonction du traitement initial

Traitement initial	Effectif	Pourcentage (%)
Hydroxyurée seule	19	86
Imatinib seul	0	0
Association initiale hydroxyurée-imatinib	2	9
Non défini	1	5
Total	22	100

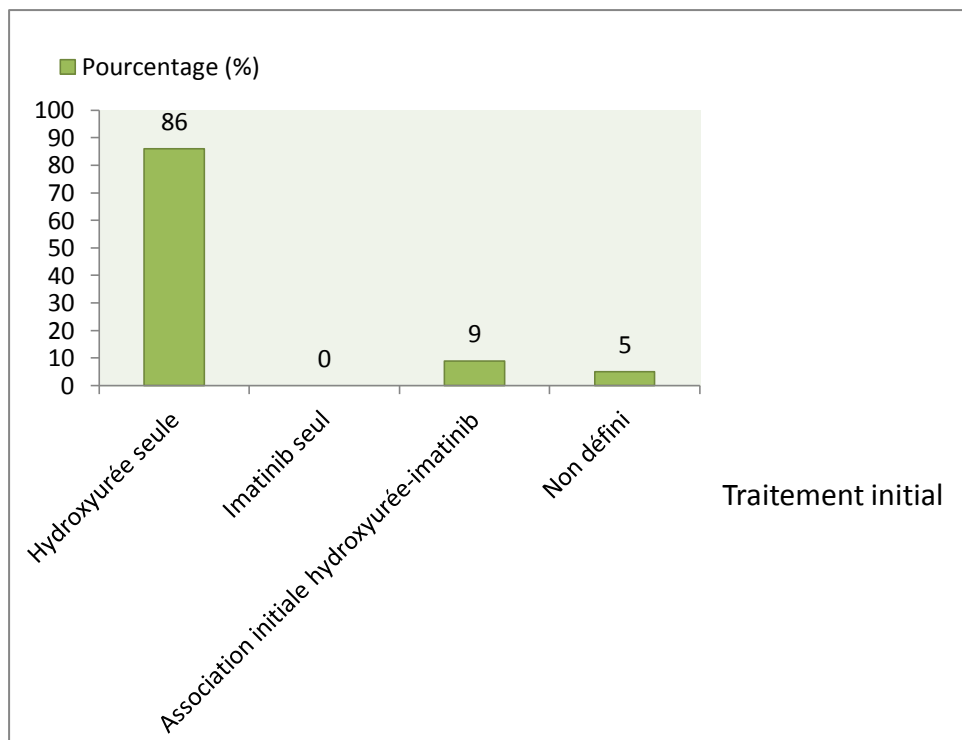


Figure 15-p : Répartition des patients en fonction du traitement initial

3-2--3-2-Discussion :

En observant les données du tableau 14-P, et la figure 15-p, correspondants au traitement initial, il est à noter que :

La majorité des patients (86 %) ont bénéficié d'un traitement initial non spécifique par hydroxyurée (HU) seul avant l'introduction de l'inhibiteur de tyrosine-kinase spécifique, dans le but de réduire rapidement la masse tumorale.

Si les 2 patients ayant entamé leur traitement par l'association HU-imatinib leur sont ajoutés, cela ramène ce taux à près de 95 %, soit la quasi-totalité des patients.

Pour les 5% restants (soit un seul patient), les données retrouvées dans le dossier médical ne permettent pas de savoir s'il a ou non débuté son traitement par le l'HU.

L'HU a été initié soit seul, avant même de connaître les résultats du diagnostic spécifique, soit une fois les résultats connus et la LMC confirmée, en association avec l'imatinib.

Dans des formes très hyperleucocytaires avec symptomatologie clinique, comme ça a souvent été le cas avec nos patients, une cytoréduction est nécessaire avant la certitude diagnostique d'où l'utilisation de l'hydroxyurée. Une pharmacothérapie spécifique par imatinib est ensuite entamée.

3-2-4-Dose initiale d'Imatinib :

3-2-4-1-Résultats :

Tableau15-p- Répartition des patients en fonction de la dose initiale d'imatinib administrée

Dose d'imatinib	Effectif	Pourcentage (%)
400 mg /j	19	90
600 mg/j	2	10
800mg/j	0	0
Total	21	100

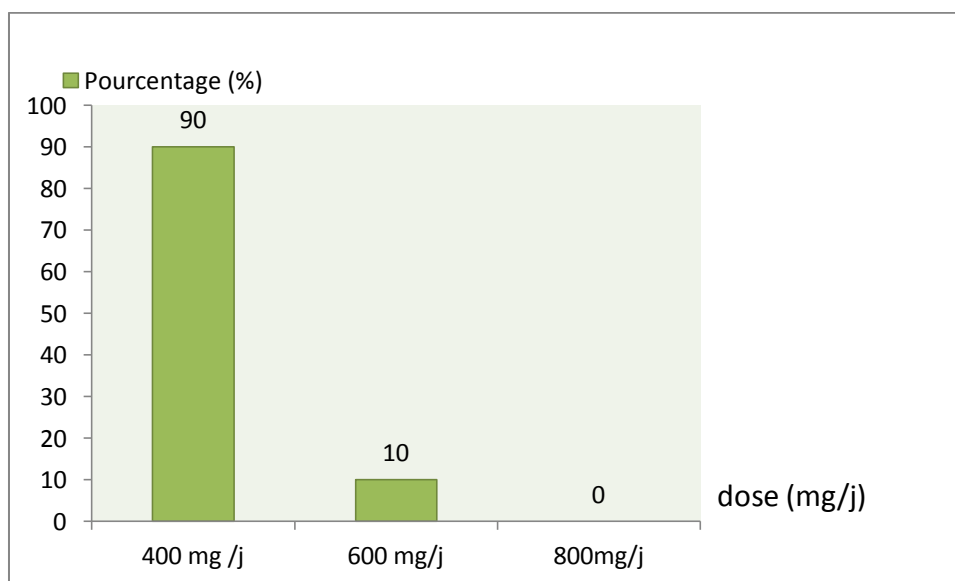


Figure 16-p : Répartition des patients en fonction de la dose initiale d'imatinib administrée

3-2-4-2-Discussion :

L'analyse du tableau 15-p- et de la figure 16-p- montre que la grande majorité des malades, soit 90% d'entre eux, ont reçu une dose initiale d'imatinib de 400 mg/j. Il s'agit des patients diagnostiqués en phase chronique de la maladie. Ceci suit aussi bien les recommandations nationales qui préconisent cette même molécule à ce même dosage que les recommandations internationales qui, même si elles permettent l'utilisation du dasatinib et du nilotinib, placent l'imatinib au même pied d'égalité.

C'est la disponibilité et le coût de l'imatinib qui orientent automatiquement les prescripteurs vers ce choix en première intention.

Seuls 2 patients soit 10%, diagnostiqués en phase accélérée, ont entamé leur traitement à 600 mg / jour d'imatinib. L'escalade ne s'est pas faite progressivement comme recommandé par le groupe GAT-LMC. Chez ces patients diagnostiqués en phase accélérée, naïf de tout traitement, les ITK de deuxième génération ou de troisième génération sont préférés d'après les recommandations ELN 2013.

3-2--5-Modification de la posologie d'Imatinib :

3-2-5-1-Résultats :

Tableau 16-p- : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 400 mg / j

Modification de la posologie	Effectif	Pourcentage (%)
Non modifiée	10	53
Diminuée	8	42
Augmentée	1	5
Total	19	100

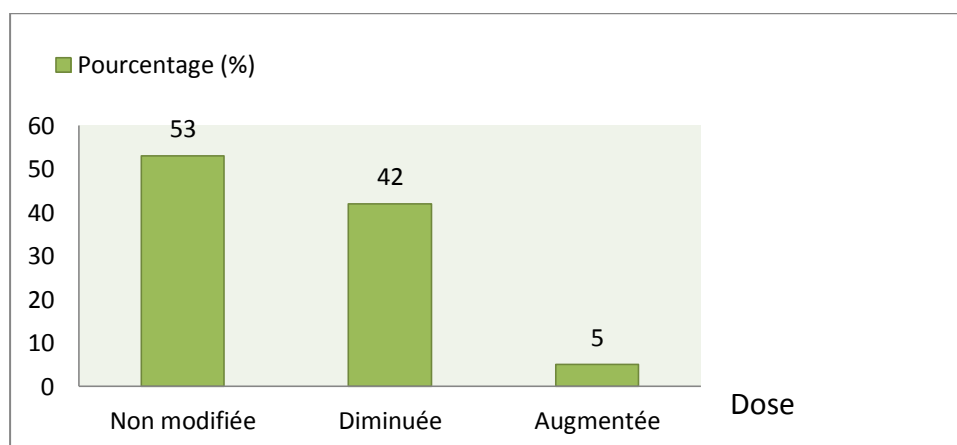


Figure 17-p : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 400 mg/j

Tableau 17-p- : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 600 mg

Modification de la posologie	Effectifs	Pourcentage (%)
Diminuée	2	100
Augmentée	0	0
Non modifiée	0	0
Total	2	100

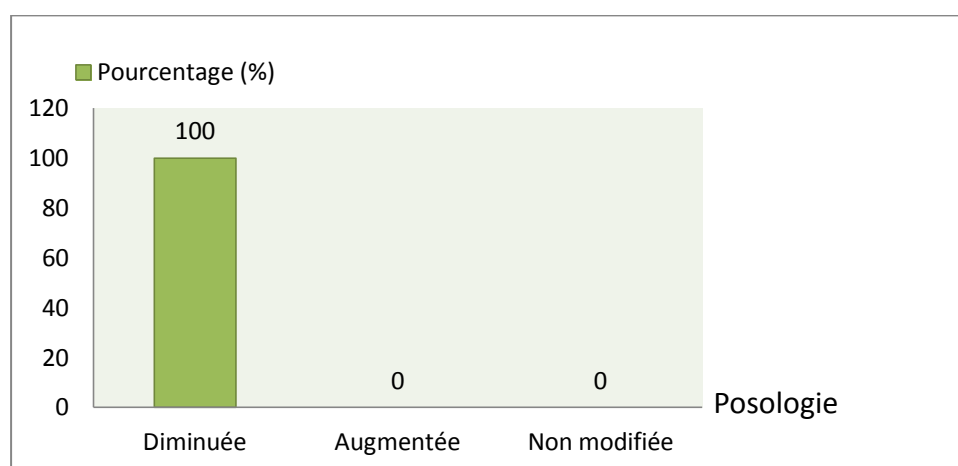


Figure 18-p : Répartition des patients en fonction de l'action menée sur la posologie initiale d'imatinib à 600 mg / j

3-2-5-2-Discussion :

Le tableau 16-p et la figure 17-p montrent que parmi les patients en phase chronique, traités à 400 mg/j d'imatinib :

- Plus de la moitié des patients n'a subi aucune modification de posologie, sans doute qu'ils n'ont présenté ni problème de carence thérapeutique, ni effets indésirables, tandis que 42 % des malades ont eu une diminution de la posologie (diminution de la dose et/ou de la fréquence d'administration) en raison des effets indésirables qu'ils ont présentés.
- Un seul patient qui a eu une augmentation de dose (de 400 mg/ j à 600 mg/ j) pour insuffisance de la réponse thérapeutique.

D'après le tableau 17-p- et la figure 18-p, les 2 malades en phase accélérée ont eu une diminution de la dose initiale d'imatinib qui était à 600 mg/j, et ce en raison d'une intolérance au traitement à cette posologie.

Au total, parmi les 21 patients, toutes phases confondues, dont nous avons pu obtenir les données, près de la moitié ont subi une diminution de posologie en raison neutropénie et/ou de thrombopénie.

Un seul malade a eu une augmentation de dose de 400 mg / jour à 600 mg / j pour insuffisance de la réponse thérapeutique.

3-3-Evaluations en cours de traitement :

Au fur et a mesure des évaluations le nombre de patients a diminué pour les raisons citées en remarque a la fin du paragraphe (2-2-Méthode).

3-3-1-Évaluation hématologique :

Il s'agit là de l'évaluation de la réponse hématologique qui doit être complète (RHC) à 3 mois.

3-3-1-1-Résultats :

Tableau 18-p- : Répartition des patients en fonction de l'obtention ou non de la réponse hématologique complète à 3 mois

Obtention de la réponse	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	14	88
Non	1	6
Non défini	1	6
Total	16	100

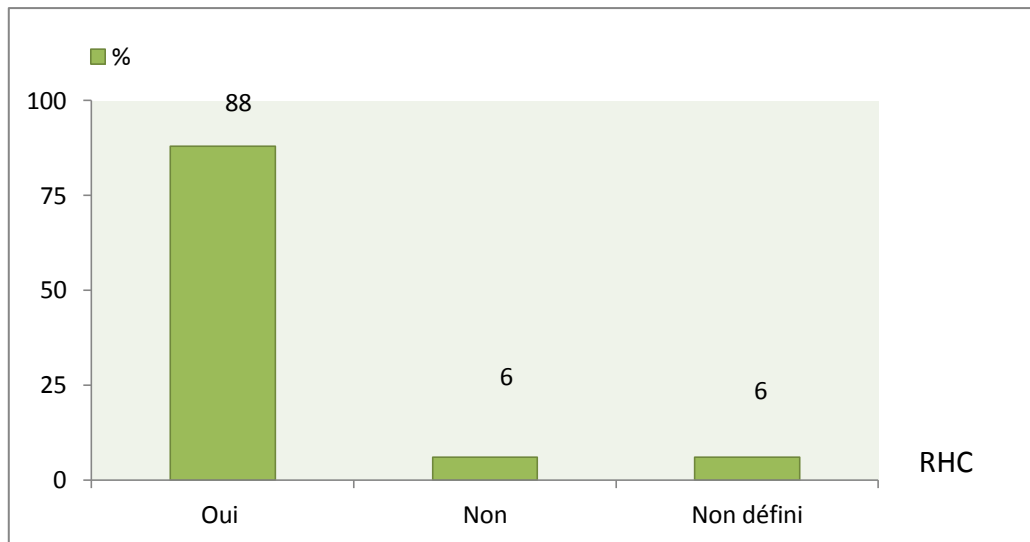


Figure 19-p : Répartition des patients en fonction de l'obtention ou non de la réponse hématologique complète à 3 mois

3-3-1-2-Discussion :

L'analyse du tableau 18-p et la figure 19-p- montre que le traitement par imatinib a permis d'obtenir une rémission hématologique chez 14 malades, soit 88 % des patients, au bout de trois 3 mois de traitement.

Un seul cas d'évolution vers la phase blastique et donc d'échec du traitement a été enregistré.

L'absence de RHC pourrait être due soit à la non observance au traitement ou à des résistances au traitement (intérêt de la biologie moléculaire). Il est à noter que pour quelques patients, certains ont vu la posologie d'imatinib diminuée de façon notable en début de traitement en raison des effets indésirables qu'ils ont présenté, atteignant une seule prise chaque 15 jours. Les concentrations plasmatiques d'imatinib pourraient ne pas avoir atteint le seuil recherche ou ne pas avoir été maintenues à ce seuil, entraînant cette absence de réponse et pouvant expliquer le taux plus élevé d'absences de réponses cytogénétique et moléculaire au temps plus éloignés.

3-3-2- Evaluation cytogénétique :

Il s'agit là du suivi de la réponse au traitement par caryotype et/ou FISH.

3-3-2-1-Résultats :

Tableau 19-p : Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 3 mois :

Evaluation cytogénétique à 3 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	16	100
Faite	0	0
Total	16	100

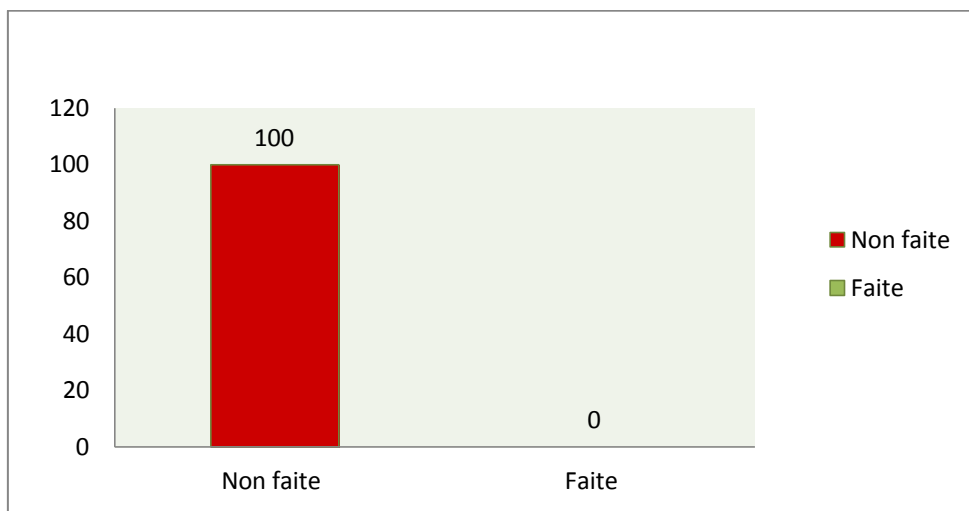


Figure 20-p : Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 3 mois

Tableau 20-p- Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 6 mois :

Evaluation cytogénétique à 6 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	7	78
Faite	2*	22
Total	9	100

* Réponse Cytogénétique Complète (RCC) obtenue chez un seul patient.

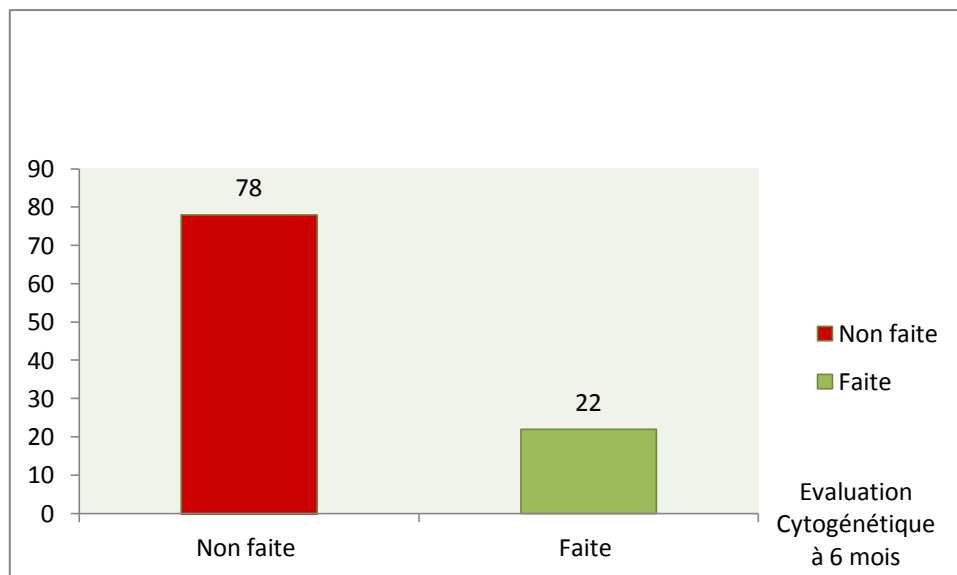


Figure 21-p : Répartition des patients en fonction de l'évaluation cytogénétique à 6 mois

Tableau 21-p : Répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique à 12 mois

Évaluation cytogénétique à 12 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	4	80
Faite	1*	20
Total	5	100

* Réponse Cytogénétique Complète (RCC) obtenue chez ce patient

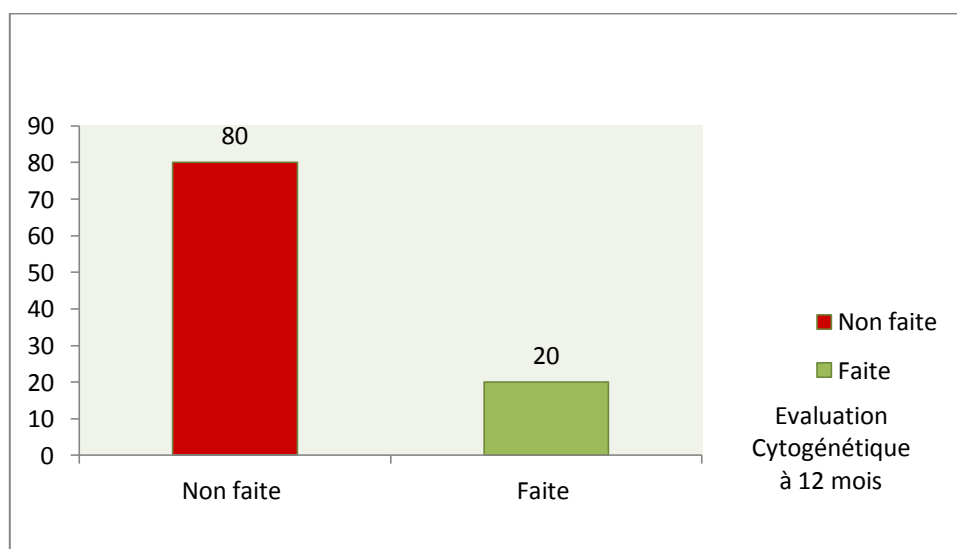
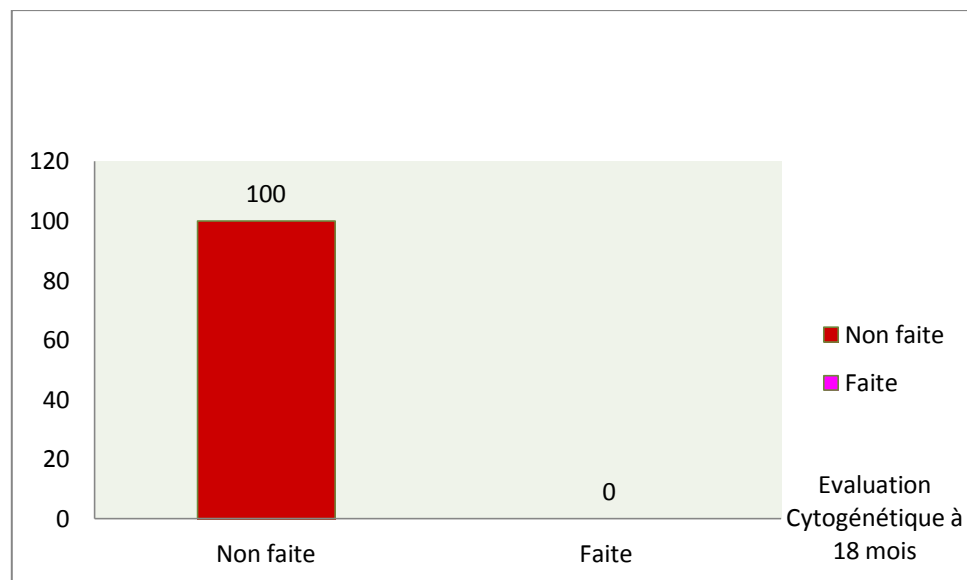


Figure 22-p : Répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique à 12 mois

Tableau 22-p : Répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique à 18 mois

Evaluation cytogénétique à 18 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	4	100
Faite	0	0
Total	4	100

**Figure 23-p : Répartition des patients selon l'évaluation cytogénétique à 18 mois****3-3-2-2-Discussion :**

D'après les tableaux 19-p, 20-p, 21-p, 22-p, et les figures 20-p, 21-p, 22-P, 23-p :

Très peu de patients ont pu bénéficier de l'évaluation cytogénétique lors du suivi de la réponse au traitement contrairement au diagnostic, ce qui entrave le suivi des patients.

Toutes les évaluations cytogénétiques ont eu lieu dans des structures externes au CHU car, aussi bien le laboratoire central et le service d'hématologie du CHU ne bénéficient pas des moyens nécessaires pour pratiquer de telles analyses.

Aucune évaluation cytogénétique n'a été faite à 3 mois de traitement tel que recommandé.

A 6 mois, l'évaluation de la réponse cytogénétique, fortement recommandée, n'a pu être réalisée que chez 2 patients, soit à peine un peu plus de 1/5 d'entre eux. Parmi eux, un seul a présenté une **RCC**.

A 12 mois, l'évaluation cytogénétique a été réalisée chez un seul patient qui ne représente que 20 % de l'effectif. Il s'agit de l'un des patients qui avaient effectué cette analyse à 6 mois. Chez ce patient pour lequel la RCC, déjà obtenue à 6 mois, était maintenue à 12 mois.

A 18 mois l'évaluation cytogénétique n'a été faite chez aucun patient.

Selon les recommandations ELN, il est préférable de faire une évaluation cytogénétique à tous les 3 mois jusqu'à obtention de la RCC puis tous les 12 mois. C'est ce qui explique, sans doute, que chez ce patient, l'évaluation cytogénétique n'ait pas été poursuivie à 18 mois.

De son côté, le groupe GAT-LMC, insiste plus sur le suivi moléculaire que sur celui

Il est à noter que les patients ayant été évalués ont financé ces analyses par leurs propres moyens, au niveau de laboratoires étrangers. Les autres patients n'avaient pas les ressources financières nécessaires pour effectuer ces tests.

3-3-3 Evaluation moléculaire :

3-3-3-1-Résultats :

Tableau 23-p- : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 3 mois

Evaluation moléculaire à 3 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	15	94
Faite	1*	6
Total	16	100

* Le patient ne présentait pas de RMM

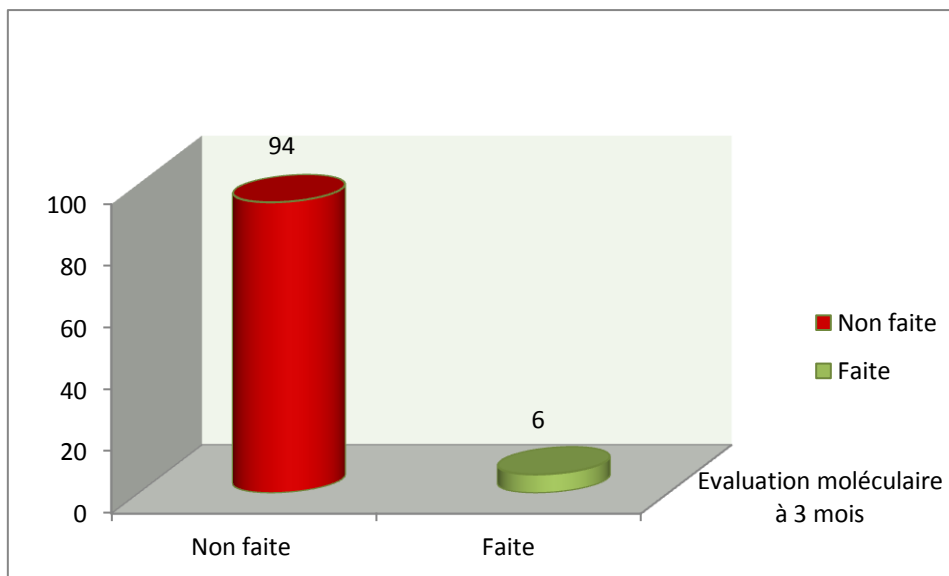


Figure 24-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 3 mois

Tableau 24-p- : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 6 mois

Evaluation moléculaire à 6 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	7	78
Faite	2*	22
Total	9	100

* Un seul des 2 patients présentait une RMM

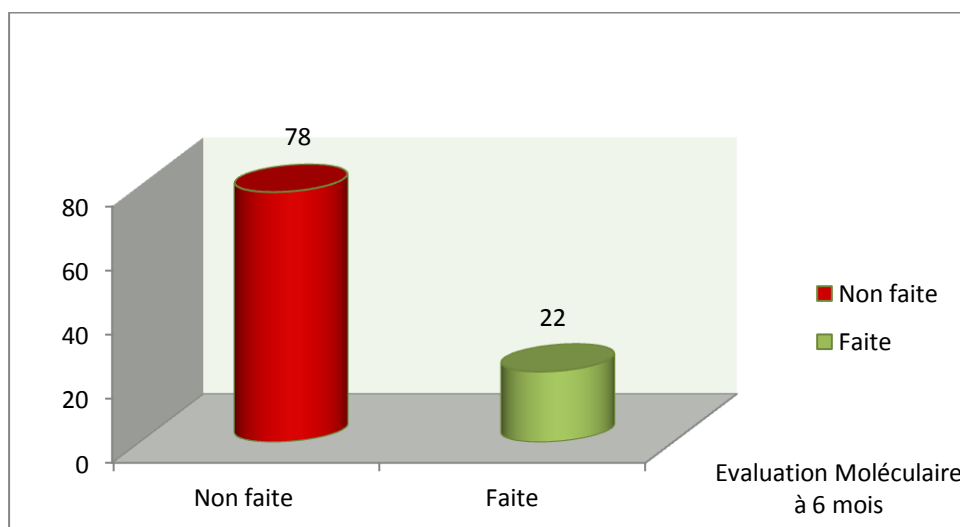


Figure 25-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 6 mois

Tableau 25-p- : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 12 mois :

Evaluation moléculaire à 12 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	2	40
Faite	3*	60
Total	5	100

* Sur ces 3 patients, 2 présentaient une RMM

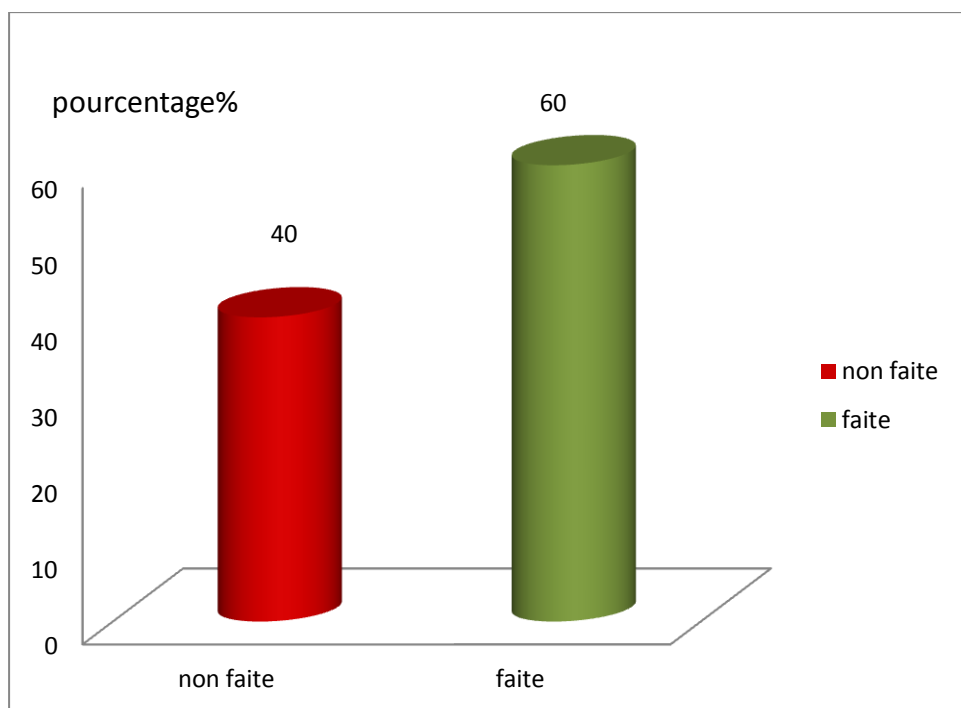
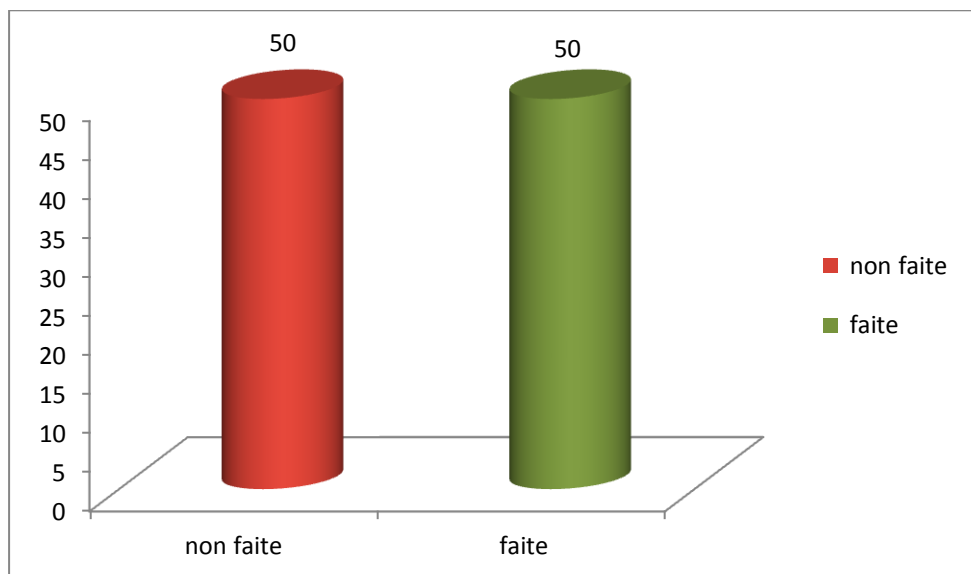
**Figure 26-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 12 mois**

Tableau 26-p- : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 18 mois

Evaluation moléculaire à 18 mois	Effectif	Pourcentage (%)
Non faite	2	50
Faite	2*	50
Total	4	100

* Un seul des 2 patients présentait une RMM

**Figure 27-p : Répartition des patients selon l'évaluation moléculaire à 18 mois**

3-3-3-2-Discussion :

Les tableaux 23-p, 24-p, 25-p, 26-p, et les figures 24-p, 25-p, 26-p, 27-p montrent que :

- Très peu de patients (à peine 6 %, ce qui correspond à un seul patient) ont bénéficié d'une évaluation moléculaire à 3 mois, pourtant recommandée par l'ELN, en raison du manque de moyens d'une part et du fait que cette évaluation ne soit pas considérée comme indispensable par le groupe GAT-LMC qui émet des recommandations locales.

- Le taux de patients ayant eu leur évaluation moléculaire à 6 mois est un peu plus élevé mais reste tout de même bas (moins de $\frac{1}{4}$ des patients). Sans doute que plus d'importance est donnée à ce moment de l'évaluation. Parmi les 2 patients ayant eu leur évaluation, un seul présentait une réponse moléculaire majeure à ce temps.
L'un de ces 2 patients avait déjà effectué cette analyse à 3 mois. Aussi bien pour ce patient que pour le second, l'analyse a été réalisée dans un laboratoire étranger.
- A 12 mois, plus de la moitié (60 %) des patients ont pu bénéficier d'une évaluation moléculaire. Ce temps représente en effet un point crucial du suivi. Selon l'ELN, la RMM devrait avoir été atteinte à ce moment. La priorité a donc été donnée à ce temps, faute de pouvoir évaluer les patients aux temps recommandés. Les 2/3 des patients évalués ont présenté une réponse moléculaire majeure.
Les 2 patients ayant déjà effectué leur évaluation à 6 mois ont à nouveau eu recours à un laboratoire étranger pour l'analyse à 12 mois. Le troisième patient a pu bénéficier de cette évaluation moléculaire à 12 mois dans le cadre d'un travail de recherche scientifique.
- A 18 mois, temps clé selon les recommandations nationales, la moitié des patients, soit 2, ont effectué leur évaluation moléculaire, une fois de plus, par leur propres moyens dans un laboratoire étranger, avec une RMM pour un seul d'entre eux, celui qui présentait déjà une RMM à 6 et à 12 mois. Le troisième patient, qui avait été évalué dans le cadre du travail de recherche et qui était en RMM n'avait pas encore atteint les 18 mois de traitement.
Ce taux est supérieur à celui retrouvé à 3 et 6 mois mais reste inférieur à celui retrouvé à 12 mois.
- Il faut noter que ce sont ces 2 mêmes patients qui ont également effectué leur évaluation cytogénétique dans des laboratoires étrangers à 6 et 12 mois, comme cité dans la partie précédente.

Les difficultés d'accès aux analyses cytogénétiques et moléculaires, tant nécessaires au suivi du traitement par ITK, peut entraver la prise en charge des patients lorsque ces derniers ne peuvent se permettre de le faire par leurs propres moyens.

3-3-4- Echec à l'Imatinib :

Ont été considérés comme échec au traitement, l'absence de RHC à 3 mois et/ou de RMM à 12 mois.

3-3-4-1-résultats :

Tableau 27-p : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement par Imatinib 400 mg

Echec à l'Imatinib 400 mg	Effectif	Pourcentage (%)
Non	17	90
Oui	1	5
Perdus de vue	1	5
Total	19	100

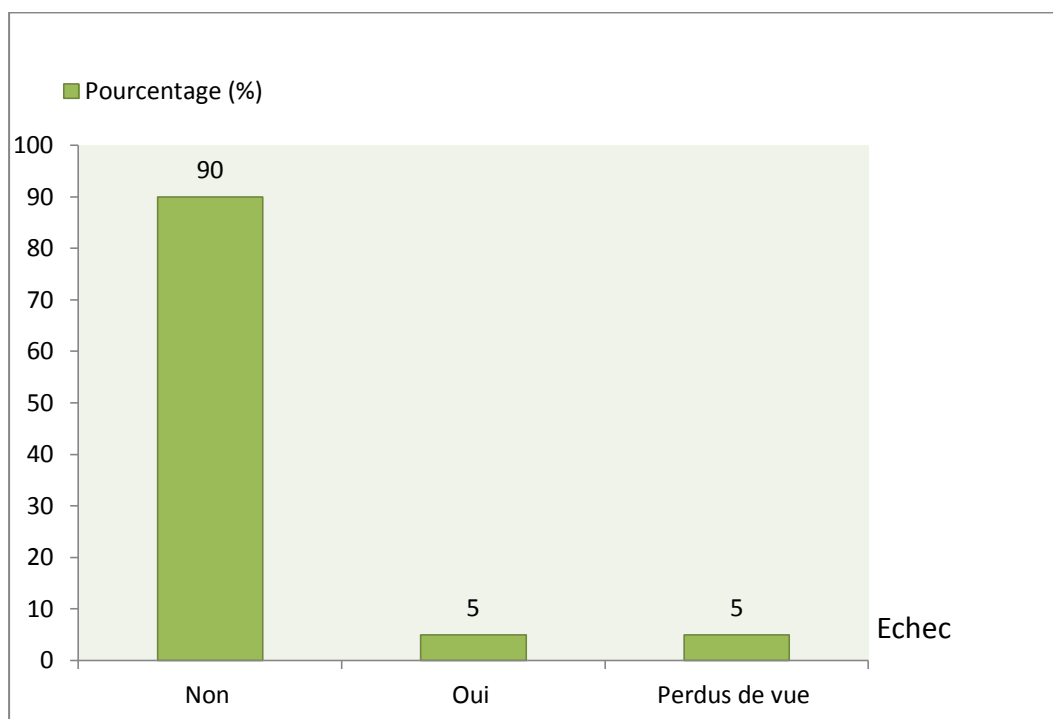
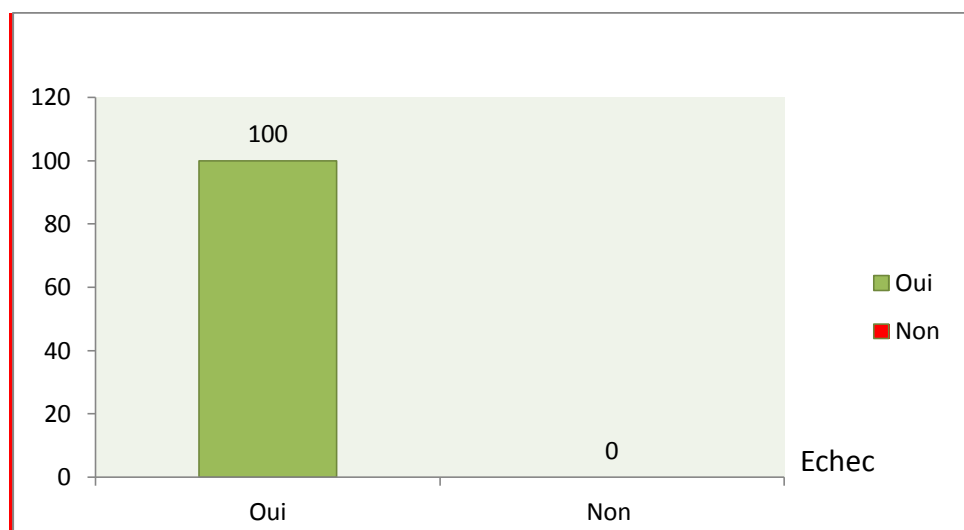


Figure 28-p : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement par Imatinib 400 mg

Tableau 28-p- : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement par Imatinib 600 mg.

Echec à l'Imatinib 600 mg	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	2	100
Non	0	0
Total	2	100

**Figure 29-p : Répartition des patients selon l'échec ou non du traitement à l'Imatinib 600 mg****3-3-4-2-Discussion :**

En observant les données des tableaux-27-P et 28-p, et des figures -28-p et 29-p, il est à noter que :

Selon les critères choisis, un seul cas d'échec thérapeutique a été enregistré pour les patients en phase chronique sous imatinib à 400 mg. Une progression de la maladie a été enregistrée chez ce patient chez lequel l'imatinib a été arrêté au profit d'une molécule de deuxième génération : le nilotinib.

Il faut cependant rappeler que la majorité des patients n'ayant pas évalués d'un point de vue cytogénétique et moléculaire, c'est principalement sur la réponse hématologique à 3 mois que les critères de jugement se sont basés. Ceci fausse notre interprétation dans la mesure où il est décrit dans la littérature que la majorité des patients atteignent la RHC à 3 mois mais beaucoup moins d'entre eux atteignent les réponses cytogénétiques et moléculaires plus tard.

Le traitement par imatinib à la dose 600 mg chez 2 patients diagnostiqués en phase d'accélération a échoué dans les 2 cas (100 %). La maladie a malheureusement évolué vers la phase blastique chez un de ces patients. L'autre patient est décédé.

Ces échecs thérapeutiques peuvent être imputables à diverses causes (mauvaise observance du traitement, concentrations plasmatiques d'imatinib insuffisantes en raison d'interactions médicamenteuses par exemple, mutations, L'absence de moyens pour le dosage plasmatique de l'imatinib et la recherche de mutations rend l'interprétation des résultats difficiles et oriente la décision soit vers une augmentation de la posologie d'imatinib, soit vers un changement d'ITK lorsqu'une molécule de seconde génération est disponible.

3-4- Tolérance au traitement :

3-4-1-Résultats :

Tableau 29-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires hématologiques

Effets secondaires hématologiques (ESH)	Effectif	Pourcentage (%)
Thrombopénie	7	33
Neutropénie	4	19
Anémie	3	14
Leucopénie	2	10

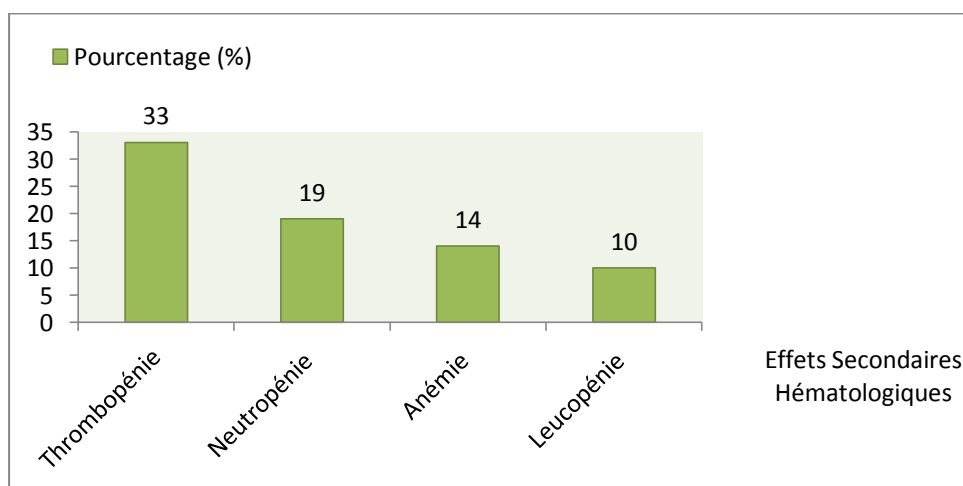
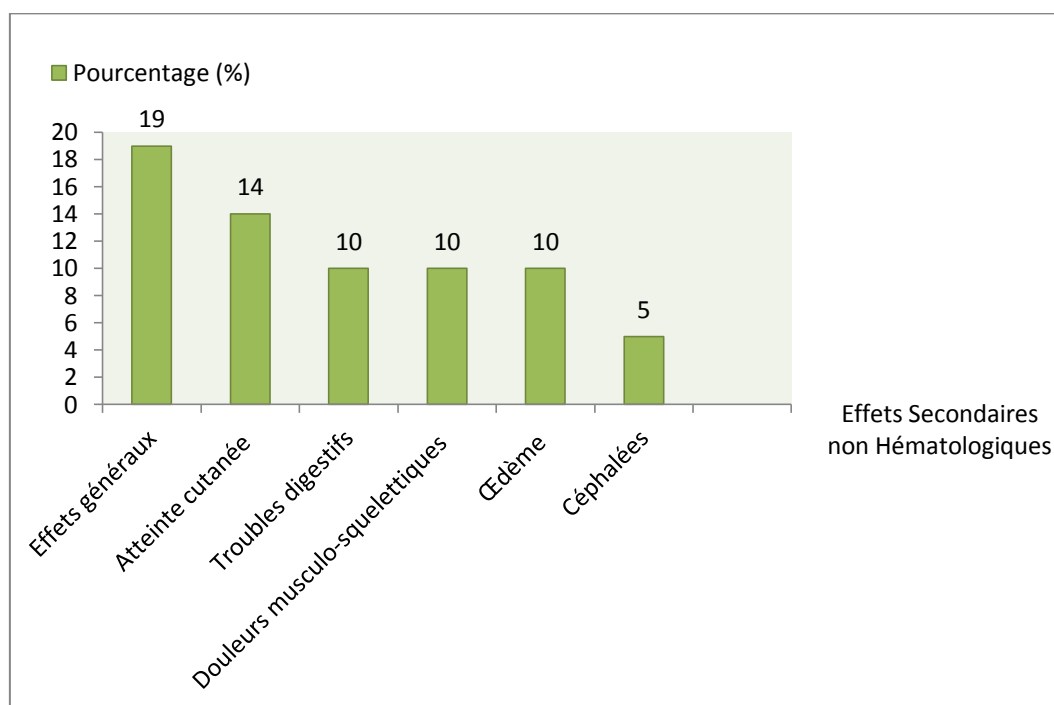


Figure 30-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires hématologiques

Tableau 30-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires non hématologiques

Effets secondaires cliniques (ESC)	Effectif	Pourcentage (%)
Effets généraux	4	19
Atteinte cutanée	3	14
Troubles digestifs	2	10
Douleurs musculo-squelettiques	2	10
Œdème	2	10
Céphalées	1	5

**Figure 31-p : Répartition des patients en fonction des effets secondaires non hématologique**

3-4-2-Discussion :

Les tableaux 29-p et 30-p et les figures 30-p et 31-p montrent que les effets secondaires les plus fréquemment observés chez nos patients sont d'ordre hématologique avec :

- Parmi les patients traités par l'Imatinib, un tiers d'entre eux ont présenté, au moins une fois, une thrombopénie qui représente l'effet indésirable hématologique le plus fréquent.
- La neutropénie, présentée par environ 20 % des patients, occupe la seconde place.
- La leucopénie, exprimée chez un patient sur 10, est souvent la conséquence de cette neutropénie.
- Une anémie a été observée chez 14 % des patients.

Ces données relatives aux effets hématologiques sont comparables à celles de la littérature, motivant l'arrêt transitoire ou diminution des doses chez certains patients.

Les effets extra-hématologiques rapportés sont dominés par des effets généraux (19 %) et des atteintes cutanées (14 %). Des troubles digestifs et des douleurs musculo-squelettiques sont apparus avec un même pourcentage (10%). Ces signes sont également décrits dans la littérature.

3-5-Devenir des patients au moment de l'enquête :

3-5-1-Résultats :

Tableau 31-p : Répartition des patients en fonction de leur devenir au moment de l'enquête

Devenir des patients	Effectif	Pourcentage %
Vivant	18	86
Décédé	1	5
Perdu de vue	2	9
Total	21	100

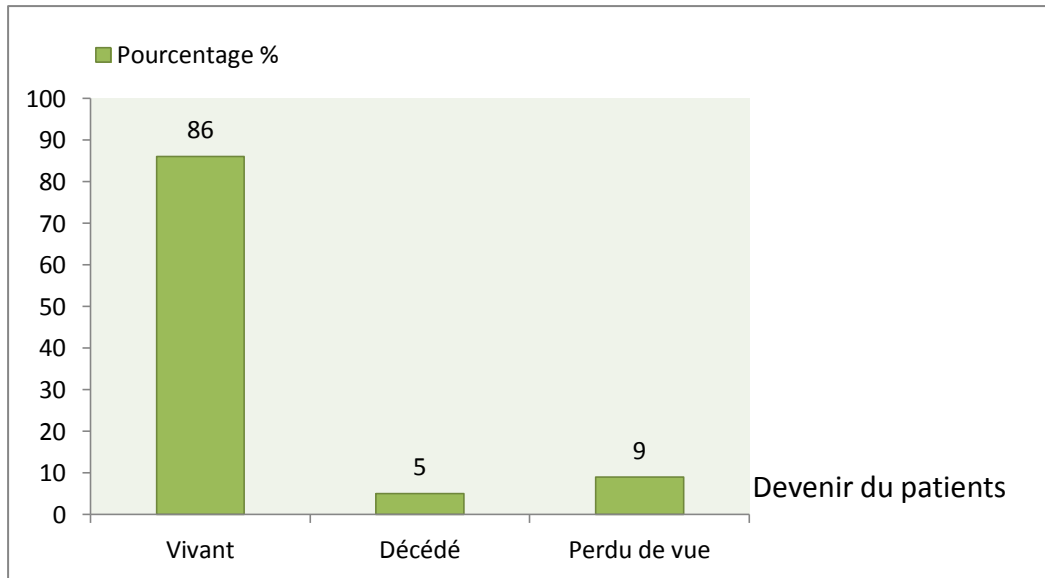


Figure 32-p : Répartition des patients en fonction de leur devenir au moment de l'enquête

3-5-2-Discussion :

D'après le tableau 31-p- et la figure 32-p-, il est à constater que le taux de mortalité dans notre série est à 5%. Ce taux qui paraît bas reste élevé pour la période de suivi et somme toute difficile à interpréter car d'une part le nombre de patients est restreint et donc difficilement extrapolable, et d'autre part, le suivi des patients va de quelques mois à 4 ans, ce qui ne permet pas d'avoir assez de recul.

Conclusion générale et recommandations

Le présent travail a porté sur le traitement de la LMC et le suivi de la réponse à ce traitement en Algérie au jour d'aujourd'hui.

La partie bibliographique de ce travail a permis de mettre en avant le développement de la thérapie ciblée en général et des inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le chef de file est l'imatinib, en particulier. Elle a également permis d'exposer les recommandations nationales et internationales relatives au traitement et au suivi de la LMC.

La partie pratique a permis de comparer la réalité du terrain aux recommandations nationales émises par le groupe GAT-LMC et internationales provenant de l'ELN. Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective, réalisée au niveau du service d'Hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida en incluant tous les patients ayant consulté pour LMC depuis la création du service en 2014 à aujourd'hui.

Notre étude s'est intéressée aux protocoles thérapeutiques appliqués à ces patients ainsi qu'à l'évaluation de leur réponse au traitement.

La comparaison de ces données aux recommandations nationales (groupe GAT-LMC) et internationales (ELN 2013) a essentiellement fait ressortir les points suivants :

Dans le cadre de la prise en charge de la LMC, l'imatinib constitue le traitement de référence à l'échelle nationale et internationale, même si les dernières recommandations internationales ont également aligné des molécules de deuxième génération au côté de l'imatinib en première intention. La disponibilité de l'imatinib en Algérie et surtout, son moindre coût par rapport au nilotinib ou au dasatinib explique qu'il garde sa place de gold standard en Algérie. La dose d'initiation recommandée de 400 mg /jour pour les patients adultes est respectée. Pour les patients atteints d'une LMC de stade avancé, la dose de départ est de 600mg/jour est également respectée, bien que l'escalade progressive des doses, telle que recommandée par le groupe GAT-LMC n'est pas toujours de mise, ce qui a pu expliquer certains effets indésirables observés en début de traitement.

Par ailleurs, le diagnostic de la LMC chez les patients suivis au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida ne reposerait, dans la majorité des cas, que sur des tests non spécifiques, à savoir hémogramme et myélogramme, sans l'aide du service d'hématologie du Centre Anti-Cancer voisin, car les patients n'ont généralement pas les ressources financières pour effectuer des examens spécifiques coûteux par leurs propres moyens, d'où l'intérêt de développer les moyens diagnostiques permettant l'exclusion des autres syndromes myéloprolifératifs, à savoir caryotype ou FISH et biologie moléculaire, à la recherche du chromosome Philadelphie, du gène de fusion BCR/ABL ou du transcrit BCR/ABL.

La réévaluation moléculaire, et éventuellement cytogénétique, qui est indispensable au jugement de l'efficacité du traitement sont faites de façon insuffisante en raison de leur coût drastique et du manque de moyens au niveau du CHU. Les données relatives à la surveillance de la réponse au traitement s'éloignent quelque peu des recommandations, surtout celles internationales, puisque les recommandations nationales, plus souples, tiennent compte du manque de moyens sur le terrain.

En effet, il a pu être relevé lors de la discussion des résultats que :

- Très peu de patients (à peine 6 %) ont bénéficié d'une évaluation moléculaire à 3 mois.
- Parmi les 21 patients traités par l'imatinib, seulement 2 d'entre eux ont bénéficié d'un suivi moléculaire aux autres temps tel que recommandé aussi bien par l'ELN que par le groupe GAT-LMC, soit à 6, 12, et 18 mois. Ce sont ces 2 mêmes patients qui ont également effectué leur évaluation cytogénétique dans des laboratoires étrangers à 6 et 12 mois. Les patients ont financé toutes ces analyses par leurs propres moyens.
- Un travail de recherche ayant inclus un autre patient a permis de ramener à 3 le nombre de patients ayant pu bénéficier d'une évaluation moléculaire à 12 mois.
- Parmi les patients ayant atteint les moments des évaluations spécifiques et ayant pu effectuer ces évaluations : 50 % étaient en RCC à 6 mois tel qu'attendu par l'ELN. Mais qu'en est-il des 78 % qui n'ont pas fait cette évaluation ? Deux tiers des patients présentaient une RMM à 12 mois tel qu'attendu par l'ELN et 50 % à 18 mois tel qu'attendu par le groupe GAT-LMC. Mais qu'en est-il respectivement des 40 % et 50 % n'ayant pas pu bénéficier de ces analyses ?

Ces autres patients sont suivis en se basant sur des critères non spécifiques, principalement hémogramme et clinique. Mais ces paramètres, bien qu'aidant, ne sont certainement pas suffisants pour une prise en charge optimale de ces patients.

La réalisation des analyses requises aurait objectivement amené le taux d'échec thérapeutique à une valeur supérieure à celle retrouvée dans notre étude pour les patients en phase chronique (5 %), ce taux d'échec étant déjà de 100 % pour ceux en phase accélérée.

Cet aperçu de ce qu'est la prise en charge des patients atteints de LMC dans certains établissements hospitaliers de notre pays en 2019, à travers l'exemple du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, nous amène à une réflexion sur la nécessité de centraliser les analyses spécialisées de suivi de la réponse au traitement des patients atteints de LMC en permettant à tous les patients d'en bénéficier au niveau de ces centres et ce en s'appuyant sur la carte sanitaire en mettant les moyens financiers nécessaires. Ceci afin que tous les patients aient la même chance devant cette maladie car les thérapeutiques disponibles aujourd'hui devraient leur permettre de poursuivre leurs activités quotidiennes et de mener une vie normale, à condition d'être correctement suivis et de pouvoir déceler précocement un non répondeur, un échec thérapeutique, une résistance au traitement, une mutation, une concentration plasmatique insuffisante, ... car si l'initiation du traitement reste conforme aux recommandations dans la plupart des cas, les analyses de suivi de la réponse au traitement et l'accès aux molécules de deuxième génération en cas d'échec ou d'intolérance restent très insuffisants. Sans parler des molécules de 3^{ème}s générations qui n'existent pas en Algérie.

Le développement du dosage plasmatique des ITK devrait également permettre d'apporter un plus dans la prise en charge de ces patients.

Nous concluons par la nécessité de conduire des études de recherche sur les stratégies permettant un diagnostic plus précoce de la LMC, de réunir les conditions scientifiques et techniques permettant le suivi par des analyses spécifiques : réviser à la baisse les coûts des prestations sanitaires limitant l'accès aux outils diagnostiques et thérapeutiques et surtout l'accès aux moyens de suivi thérapeutiques (suivi cytogénétique et moléculaire). Ceci dans l'intérêt du patient Algérien.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

A

[1]-Afrocancer. Les chiffres de cancer le monde et l'Afrique. Mis à jour le 27 Février 2018 consulté le 20 avril 2018. http://www.afrocancer.org/Les-chiffres-du-cancer--Monde-et-Afrique-10_1_afrocancer.html.

[2]--Agence européenne des médicaments, Résumé des caractéristiques du produit http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.

[3]--Aissi.S, Ben Mrad.M, Zarraa.S, Bounedjar.A, Laabidi.S, Boussen.H. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie, Reçu 22 Avril 2012, Accepté le 14 Mai 2012. PP : 234-238.

[4]-- Allain. P, Tyrosine kinases, Posté le 18 mars 2007, Pharmacorama, Connaissance des médicaments, 2019.

[5] -Aulagner-G, cazin-j-l, lemare-f, limat-s, pharmacie clinique et pratique en oncologie, édition 2016, pages 30-38.

B

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

[7]-Bardin. C, Traitement de la leucémie myéloïde Chronique, Leucémies chroniques (2016), pages : 247-266.

[8]-Bardin.Ch, Tafzia.N, Decleves. X, Huet .E, Chast.F, Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques en hématologie, revu francophone des laboratoires, septembre, octobre 2007, N°395, pages : 31-35.

[9]-Béni .MC, biologies des inhibiteurs de tyrosine kinases, correspondances en onco-hématologie –vol IV-N1. Janvier –février –mars 2009, pages : 20-25.

[10]Berghmans. T, Thérapies ciblées : quel traitement pour quel patient ?, Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, pages 459-469

[11]Bouchakor .YM, TAOSSI .S, Abad. MT, les antityrosines 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

[12] Boutayeb. S, Zakkouri .F.Z, Aitelhaj.M, Mesmoudi. M, Boutayeb .A, Boutayeb .W, Mrabti .H, Errihani .H, Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers, *Cancérologie : cibles et traitements ciblés, Pathologie Biologie* 60 (2012) 229–233, pages : 229-23

[13] Bouyer.F, Pillon.F, Belon J-P, Les inhibiteurs de tyrosine-kinase, vers une poly pharmacologie ciblée en cancérologie, *Pratique thérapeutique, Actualités pharmaceutiques* n° 493, Février 2010, pages : 41-45.

[14] Bréchet.j -M Place des thérapeutiques ciblées : les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinases , *revue . pneumol. clin., 2004, 60*, 5-pages 68-71.

[15] Brechet.J-M, Delrieu.C, Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer état des lieux 2015, Institut National du Cancer, juillet 2016, pages:3-80.

[16] Buxeraud.J, Vuillet .H, les antinéoplasiques cibles, les antinéoplasiques, actualités pharmaceutiques n° 540, novembre 2014, Pages : 30-34.

[17] Buxeraud.Ja, Faure.S, nouveaux médicaments de la cancérologie, les médicaments à principes actifs nouveaux à l'officine, actualités pharmaceutiques, Supplément formation au n° 557, 2e trimestre 2016, pages : 1-7.

C

[18] Charles .C; Impact des toxicités cutanées associées aux thérapies ciblées sur la qualité de vie. Résultats d'une étude pilote longitudinale ; *bulletin du cancer*. Volume 100.N° 3. mars 2013, pages : 213-222.

[19] Costello.R, bouabdallah.R, sainty.D, Gastaut. JA, Gabert.J, la leucémie Myéloïde Chronique, aspects biologiques, *revue médecin interne* (1996), pages : 213-223.

[20] Couic-marinier. F , pillonb François.Actualité pharmaceutique, Traitement d'une leucémie myéloïde chronique, Elsevier Masson SAS. n° 547, juin 2015, Pages 12-14.

[21] Cremoux.P, Robert.J, signalisation cellulaire et cancer : caractérisation de cibles thérapeutiques, *cancérologie : cibles et traitements ciblés, Pathologie Biologie* 60 (2012), pages : 217 -222.

D

[22] DALY-schweitzer N; Cabarrot .E Guimbaud .R ; Moyal.E ; *cancerologie clinique* ,2 édition

[23]Delbaldo. C, Pharmacocinétique(PK) et pharmacodynamie(PD) de l'imatinib (Glivec), *Thérapie* 2007 Mars-Avril, pages: 87-90.

[24]-Demarquet. M, Wallet. H L, Virelizier. EN, Nicolini .F-E, Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC, Bulletin du Cancer vol. 98 • N° 8 • août 2011, pages : 859-869.

[25]-Deslandresa.M, Sibaudb.V, Chevreaua. C, Delorda. J-P, Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses: focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF, Annales de dermatologie (2008), pages : 16-21.

[26] Dine .G, Rehn .Y, Brahimia .S, Ali Ammara .N, Gaillarda .B, Bocqa. Y, Fumagallia .G, maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique, Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013), pages : 201—206. [7]

[27]-Djouadi.K.Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour leucémie myéloïde chronique (LMC), en Algérie : 2016.

[28] -Djouadi–Lahlou. K, Prise en charge des patients atteints de Leucémie myéloïde Chronique en Algérie, 5ème Réunion, Workshop, du GAT – LMC, Mise à jour des recommandations Nationales : Janvier 2018.

E

[29]-Ens-lyon, PCR inverse :

http://www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR/ressources/apects_techniques/rtpcr/frames_rtpcr.htm, Consulté le 27/04/2018.

[30]-Europeanleukemia net recommendation for the management of chronic myeloid leukemia CML, ELN leukemia net, updates 2013: Www, leukemia –net .ORG.

F

[31]- Faure.S, Des thérapies ciblées pour améliorer la qualité de vie des patients ,Les thérapies ciblées , actualite pharmaceutique , n° 551 ,décembre 2015,Page 17.

[32]-Faure. S, Inhibiteurs de tyrosine kinase, pharmacothérapeutique pratique, Actualités pharmaceutiques, n° 498 .Septembre 2010 pages : 49-52.

[33]-Faure. S, Thérapie ciblées anticancéreuses, Accompagner un patient handicapé et cancéreux à domicile, 25/08/2017, pages : 1-18.

[34]- FAURE.S, Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2), pharmacothérapeutique pratique, Actualités pharmaceutiques , n° 546 ,mai 2015 • pages :57-61

- [35]-Faure.S, Thérapies ciblées anticancéreuses 1/2, pharmacothérapeutique pratique, Actualités pharmaceutiques, n° 546, mai 2015, pages:57-61.
- [36]-FAURE.S ; Thérapies ciblées anticancéreuses (2/2) ; pharmacothérapeutique pratique; Actualités pharmaceutiques • n° 546 • mai 2015 • ;pages :57-61 .
- [37] -Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars2009), le myélome multiple, http://onc-orient.org/wp-content/uploads/2015/04/maladies_du_sang/myelome_mult.pdf.consulté le mars 2019.
- [38]-Finzi. J, les thérapie cibées dans le traitement du cancer en 2015 , etat des lieux et enjeu ; Institut National du Cancer, juillet 2016, PP:01-80.
- [39]-fondation arc pour la recherche sur le cancer, Les leucémies aiguës Les principaux symptômes, <https://www.fondation-arc.org/leucemies-adulte-symptomes-et-diagnostic> ,consulté le 24/03/2019.

G

- [40] -Gary. C, Brunet-Possenti F., Zaraa I. , Fite C., Descamps V., Kottler .D, Hammel. P, Deschamps. L,Toxidermies aux thérapies ciblées : savoir persévérer. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.03.116>. pages :85-86.

H

- [41]-Hadrien.v , Buxeraud. j, Les antinéoplasiques ciblés, les antinéoplasiques, Actualités pharmaceutiques ,n° 540 , novembre 2014, pages : 30-34.
- [42]-Hantraye.B , LEROUX.A, CLERE.N, Les inhibiteurs de tyrosine kinase, Les thérapies ciblées, actualités pharmaceutiques, n° 551, décembre 2015, pages : 22-27.
- [43]-Harioly Nirina MO.M, et al. Leucémie myéloïde chronique à Madagascar, Bull Cancer (2018), page: 533.
- [44]-Hermine .O ,Cancer : les traitements et les soins de support, <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer>, Dernière mise à jour: 09-11-2018.
- [45] -Hubert.p, les facteurs de croissance de la famille d'EGF, formation SFC, bulletin du cancer 2006, pages:17-24.

[46]-Jacot. W, Les Thérapies Ciblées les plus utilisées dans les Traitements Anticancéreux, Oncologue Médical , institut régional du cancer . www.e-cancer.fr consulté le janvier 2019.

[47]-Janus N, Gestion des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés. Bulletin du cancer vol. 99, N° 3, mars 2012. pages :381-388.

[48] -Jean-Charles S ; Nouvelles molécules et nouvelles stratégies en oncologie thoracique ;Institut de cancerologie, Gustave rossy.

K

[49]-Kantarjian H, Jabbour I, Grimley J, Kirkpatrick P, dasatinib, nouvelles et analyse, revue nature, Drug discovery volume, septembre 2006, Pages: 716-718.

L

[50]- laboratoire d'hématologie, Leucémie Myéloïde Chronique Définition, épidémiologie et aspects cliniques :

<http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/105-leucemie-myeloide-chronique> ,dernière mise à jour mai 2016- consulté 25/02/2018.

[51] -La leucémie myéloïde chronique (suite), Fédération Leucémie Espoir *Association de patients*: (mars 2009) : <http://www.leucemie-espoir.org>.

[52]-Leguay T, Mahon F.-X ; Leucémie myéloïde chronique Service des maladies du sang, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France et Inserm E0217 ; 24 August 2005. Pages ; 188-205.

[53]-L'housni A, Seddik R, Tazi B, Doghmi K, Mikdame M, Benkirane S, Masrar A.La leucémie myéloïde chronique et les inhibiteurs de tyrosine kinase. Maroc Médical, tome 33 n°3, septembre 2011. pages :216-224.

[54] -L'immunothérapie, le Comité Scientifique Oncologie : <https://www.medelli.fr/immunotherapie-des-effets-secondaires-sous-contrôle./lp=immunotherapy&lpCategory=mon-traitement-et-ses-effets>. mise à jour : 03/2018 , consulté le 01/2019.

[55]-ligue contre le cancer ; thérapie ciblée: une révolution médicale, https://www.ligue-cancer.net/article/28456_therapie-ciblee-une-revolution-medicale 25/02/2015 .

[56] -Loriot. Y, Massard. C, . Armand. J-P ; Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR, Les thérapeutiques ciblées, oncologie, pages: 815 -820.

M

[57]-Marinier.M, Pillon. F, traitement d'une leucémie myéloïde chronique ordonnance commentaire, actualités pharmaceutiques-n° 547, juin 2015, pages :12-14.

[58]-Marino .P , Bertucci .F, Gonçalves .A, Seror .v, tests diagnostiques et thérapies ciblées en cancérologie ,enjeux économiques, médecine ,sciences hors série n° 1, vol. 28, mars 2012, pages : 19-23.

[59]-Merlin J.L, Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie, La Lettre du Pharmacologue - vol. 22 - n° 2 - avril-mai-juin 2008.pages :51-62.

[60]-Michallet.M, Leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2012, Oncologie (2012) pages : 559–560.

[61]-Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments, GLEEVEC, Comprimés de mésylate d'imatinib, Comprimés dosés à 100 mg et à 400 mg d'imatinib, Inhibiteur de la protéine-kinase, rédaction : 19 septembre 2001, révision : 17 janvier 2018, pages:1-98.

[62]-Mozziconacci .M-J, Recherche de mutations dans la LMC, Horizons Hématologie, Janvier, Février, Mars 2015, Volume 05, Numéro 01.pages :17-18.

N

[63]-Nasr.R, Bazarbachi. A, Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés Cancérologie : cibles et traitements ciblés,. Pathologie Biologie 60 (2012) pages : 239–245.

[64]-Nathalie .L, L'éducation thérapeutique d'un patient atteint de leucémie myéloïde chronique, Actualités pharmaceutiques, carnet de formation pharmaceutique continue, 1er trimestre 2012, pages : 13-15.

[65]-Nicolini .FE, Gonon-demoulian.R, Goldman .JM, historique de la leucémie myéloïde chronique: un paradigme de traitement du cancer, Bulletin du Cancer vol. 101, N° 1, janvier 2014, pages : 56-67.

P

[66]- Péro .M, Arpin .D, Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR dans le traitement du CBNPC, revue maladie respiratoire 2007, pages:188-197.

[67]-Perrin. S ; chimiothérapie, médicaments immuno-modulateurs thérapeutiques ciblées, hormonothérapie : traitement médicamenteux, oncolie : le réseau de cancérologie de Franche-Comté .

[68]-Plawny L, Les leucémies volet 2 /4, infocancer 87, (2016).

[69]-Preudhomme. C; Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie, Hématologie, vol. 16, n° 1, janvier-février 2010, pages : 65-79.

[70]-Psimaras Dimitri, Bompairé Flavie , Taillia Hervé, Ricard Damien , Taillibert -Sophie , Complications neurologiques centrales des chimiothérapies cytotoxiques et des thérapies ciblées Bull Cancer vol. 99 , N° 9 ,septembre 2012 pages 851-863.

R

[71]-Raffoux. Emmanuel, hématologue à l'hôpital Saint-Louis à Paris, Résumé de la conférence sur les leucémies chroniques, Le 16 décembre 2018.

[72]-Revue Algérienne d'Hématologie N° 3, leucémie myéloïde chronique, Aspects épidémiologique, diagnostique et thérapeutique en Algérie, Sept 2010, pages : 1-41.

[73]-Revue Algérienne d'Hématologie, n°13-14, leucémie Myéloïde Chronique, Epidémiologie, biologie et résultats thérapeutiques, décembre 2017, pages : 1-63.

[74]-Revue Algérienne d'Hématologie, numéro spécial, Sous l'égide de la SAHTS, XIII^{eme} congrès maghrébin d'hématologie, du 26 au 28 mai 2016.

[75]- Robert.j, Signalisation cellulaire et cancer, bulletin du cancer, vol. 97, N° 11, novembre 2010, pages : 1215-1222.

S

[76] -Sanhadji. K ; le soir d'Algérie; oncologie et thérapies ciblées : les nouvelles armes contre le cancer 7 mars 2016.

<http://www.lesoirdalgerie.com/articles/2016/03/07/article.php?sid=192764&cid=41>.

[77]-SEGI service général d'information ; Quelques mots sur les thérapies ciblées Centre Hospitalier Universitaire de Liège ; Copyright © 2015 ; université de Liège

http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_1862011/fr/quelques-mots-sur-les-therapies-ciblees consulté le 01/2019.

T

[78]-This P, Goffin V, soigner un cancer par hormonothérapie, fondation arc pour la recherche sur le cancer , www.fondation-arc.org. publications@fondation-arc.org.

[79]-Treuil Pascal, la leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib, actualités pharmaceutiques, n° 473, avril 2008. pages:25-30.

[80]-Tulliez .M, traitement de la leucémie myeloïde chronique (LMC) en 2011, revue francophone des Laboratoires, juin 2011, N°433, pages : 33-40.

[81]-Tulliez M, traitement de la leucémie myéloïde chronique, Revue Francophone des Laboratoires, septembre-octobre 2007, N ° 395 ,2007.

V

[82] - Vassal. G ,Les thérapies ciblées en pratique : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees/therapies-ciblees-en-pratique>, mise à jour: 09-11-2018 consulté 12-2019.

[83]-Vassal. G, soigner un cancer par thérapies ciblées, fondation arc pour la recherche sur le cancer , mise à jour: 12-11-2018.

W

[84]-Walter. J, La leucémie myéloïde chronique, société de leucémie –lymphome canada, (2009).pages :2-43.

[85] -Wassef.k, Amirault.J C, Vignot. S, applications thérapeutiques non oncologiques des thérapies moléculaires ciblées. Bulletin du Cancer, volume 99 ,N° 10 , octobre 2012, pages : 953-962.

Résumé :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dont l'imatinib est le chef de file, ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LMC en Algérie et dans le monde.

L'objectif de ce travail est de faire l'état des lieux concernant la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LMC en Algérie.

Pour ce faire, une étude rétrospective a été menée sur 22 patients porteurs d'une LMC, suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida. Les données relatives au traitement de ces patients et au suivi de la réponse au traitement ont été comparées aux recommandations nationales (GAT-LMC 2018) et internationales (ELN 2013).

Les résultats montrent que même si les recommandations sont respectées pour ce qui est du choix du traitement et des posologies, le suivi de la réponse au traitement est insuffisant en raison du manque de moyens, notamment pour ce qui des évaluations moléculaire et cytogénétique, tant importantes pour orienter le traitement au fur et à mesure. En effet, même si parmi les patients évalués, 50 % présentaient une réponse cytogénétique complète à 6 mois et 67 % une réponse moléculaire majeure à 12 mois, et même si le taux d'échec au traitement parmi les patients en phase chronique est de 5 %, le faible nombre de patients évalués fait que ces résultats ne reflètent pas la réalité.

الملخص:

أحدثت مثبطات التيروزين كيناز وعلى رأسها الاماتينيب ثورة في إستراتيجية علاج سرطان الدم النقوي المزمن الجزائر والعالم.

الهدف من هذا العمل هو مراجعة الوضع الحالي فيما يتعلق بالإدارة العلاجية للمرضى المصابين بهذا المرض، من أجل هذا قمنا بدراسة استعادية لـ 22 حالة مصابة بابيضاض الدم النقوي المزمن، على مستوى جناح امراض الدم بالمستشفى الجامعي فرانتز فانون بالبليدة. تضمنت الدراسة جمع نتائج متابعة الاستجابة العلاجية ومقارنتها مع التوصيات الوطنية (فريق العمل الجزائري لمكافحة سرطان الدم النقوي) والعالمية(الشبكة الاوروبية لمكافحة سرطان الدم) أظهرت النتائج أنه حتى لو تم احترام التوصيات المتعلقة باختيار العلاج والجرعات ، فإن متابعة الاستجابة للعلاج ليست كافية بسبب نقص الوسائل ، خاصة بالنسبة للتقييمات الجزيئية والخلوية الهامة لمتابعة العلاج . في الواقع ، حتى لو كانت نتيجة التقييم ، 50 ٪ لديهم استجابة خلوية كاملة في 6 أشهر و 67 ٪ استجابة جزيئية كبيرة في 12 شهرا ، وحتى لو كان معدل فشل العلاج بين المرضى في المرحلة المزمنة لا يتعدى 5 ٪ فهذا لا يعكس الواقع لأن عدد المرضى المعنيين بالدراسة غير كاف.

لذلك لا بد من توفير والمرافق الضرورية و الوسائل اللازمة من أجل التكفل بهؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية: سرطان الدم النقوي المزمن ، مثبطات التيروزين كيناز ، الاستجابة الجزيئية ، الجزائر

Summary:

Tyrosine kinas inhibitors, led by imatinib, have revolutionized the therapeutical monitoring of CML patients in Algeria and around the world.

The objective of this work is to assess the current situation regarding the therapeutic management of CML patients in Algeria.

In order to do this, a retrospective study was conducted on 22 patients with CML, followed by the hematology department of the Frantz Fanon Hospital in Blida.

Data on the treatment of these patients and the monitoring of response to treatment were compared with national (GAT-LMC 2018) and international (ELN 2013) recommendations.

The results shows that even if the recommendations are respected in terms of treatment choice and dosage, monitoring of response to treatment is insufficient due to a lack of resources, particularly for molecular and cytogenetic evaluations, which are so important to guide treatment as it progresses.

Indeed, even if 50% of the patients evaluated had a complete cytogenetic response at 6 months and 67% of them a major molecular response at 12 months, and even if the treatment failure rate among patients in chronic phase is 5%, the low number of patients evaluated means that these results do not reflect reality.

It is therefore imperative to provide hospitals hosting CMLs with the necessary resources to ensure the proper management of these patients.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Tyrosine kinas inhibitors, molecular response, Imatinib, Algeria.

**LAKEHAL Nadia
LEMANI Chahira
DAHMAN Hanane**

Email : nadialakehalpharma@gmail.com

Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique en Algérie

en 2019

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dont l'imatinib est le chef de file, ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LMC en Algérie et dans le monde.

L'objectif de ce travail est de faire l'état des lieux concernant la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LMC en Algérie.

Pour ce faire, une étude rétrospective a été menée sur 22 patients porteurs d'une LMC, suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida. Les données relatives au traitement de ces patients et au suivi de la réponse au traitement ont été comparées aux recommandations nationales (GAT-LMC 2018) et internationales (ELN 2013).

Les résultats montrent que même si les recommandations sont respectées pour ce qui est du choix du traitement et des posologies, le suivi de la réponse au traitement est insuffisant en raison du manque de moyens, notamment pour ce qui des évaluations moléculaire et cytogénétique, tant importantes pour orienter le traitement au fur et à mesure. En effet, même si parmi les patients évalués, 50 % présentaient une réponse cytogénétique complète à 6 mois et 67 % une réponse moléculaire majeure à 12 mois, et même si le taux d'échec au traitement parmi les patients en phase chronique est de 5 %, le faible nombre de patients évalués fait que ces résultats ne reflètent pas la réalité.

Il est donc impératif de mettre à la disposition des établissements hospitaliers accueillant les LMC, les moyens nécessaires à la bonne prise en charge de ces patients.

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique, Inhibiteurs de tyrosine kinase, réponse moléculaire, Imatinib, Algérie

