

République Algérienne Démocratique et Populaire



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin d'Etude

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

THEME

***Comparaison entre les différents scores pronostiques de
la leucémie myéloïde chronique en phase chronique***

Présenté par :

- Ouitis Randa.
- Abdellaoui Manel.
- Rekkab Amira.

Encadré par :

- Dr. Hamel Hadjer (Maitre assistant en hémobiologie)

Devant les jurys :

- Pr. Bouchedoube (Professeur en immunologie et chef de service du laboratoire central au CAC)
- Pr. Bouchakour (Professeur en hématologie)
- Dr. Aouame (Maitre assistant en hémobiologie)

Session: juillet 2023

I. Remerciements.

II. Serment des Apothicaires.

III. Table des matières.

IV. Liste des figures.

V. Liste des tableaux.

VI. Liste des abréviations.

VII. Sommaire.

Remerciements:

Avant tout, nous remercions **Dieu**, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Un merci pour notre promotrice **Dr. Hamel** qui a proposé le thème de ce mémoire , pour ses conseils et ses dirigés du début à la fin de ce travail.

Nous tenons à remercier Mr le **Pr.Bouchedoube** notre président de jury, d'avoir nous accepter dans son laboratoire d'hématologie au CAC à Blida.

Nous adressons un grand remerciement à Mme le **Pr.Boucahkour** pour son aide et ses orientations tout au long de notre travail pratique au niveau de son bureau à l'unité de consultation à l'HDJ du CAC, ainsi pour sa présence en tant que jury pour notre soutenance.

Nous tenons également à remercier **Dr. Aouame** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de siéger à notre soutenance.

Mille pour notre chef de département Mme le **Pr. Benbaziz** pour ses efforts à fin de nous assurer une meilleure formation tout au long de notre cursus.

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma très chère famille « Ouitis »

À ma chère maman, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me porté depuis mon enfance. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mon chère papa, « paix à son âme », ce travail est dédié à mon père qui m'a tout appris et m'a toujours poussé et motivé à aller l'avant. Tu as été un père exemplaire et tu resteras éternellement vivant dans mon cœur. Que Dieu t'accueille dans son vaste paradis.

À mes chères sœurs « Farida et Abir », merci pour vos grands cœurs et vos soutiens, merci d'être toujours à mes côtés.

À mes chères frères « Mohamed et Adel » qui m'encouragent toujours.

À mes chères oncles qui ont toujours essayés de couvrir le vide de mon papa, merci d'être toujours derrière moi.

À mon chère marie qui était toujours à côté de moi et qui m'encourage pour aller loin dans ma vie. Qui m'a beaucoup aidé dans mon cursus. Merci d'être avec moi.

À mon fils qui m'a redonné la vie une autre fois.

À mes nièces et mes neveux, merci de remplir ma vie de joie et de bonheur.

À ma chère belle-famille, mes amis et toutes les personnes que j'aim

Randa.

Dédicace

Je dédie cet humble travail avec sincérité et fierté :

- ✓ A mes très chers parents **Abdelkader** et **Baya**, la source de ma vie. Mille merci pour votre éducation de qualité supérieure, merci pour votre soutien, encouragement et amour infinis au cours de toute ma vie et mon cursus; Je ne sais pas ce que j'aurais pu faire sans vous. Il n'y a aucun moyen que je puisse vous rembourser mais j'espère bien que mon succès vous fera plaisir.
Depuis que je suis devenue parent, je sais maintenant ce que cela signifie d'être un. En repensant à ma vie, je peux voir clairement tous les sacrifices que vous avez dû abandonner pour me donner une bonne vie. Je suis tellement reconnaissante.
- ✓ A mon enfant **Idris**, source d'espoir
- ✓ A mon conjoint le capitaine **Abdelhalim**, Je tiens à vous adresser un grand merci pour votre soutien moral, votre compréhension et tous vos sacrifices pour moi.
- ✓ A mes chères frangines **Samia** et **le Pr. Imene** ainsi que leurs conjoints et enfants. Merci pour vos conseils et prières pour moi.
- ✓ A mon unique frangin **Amine** et son épouse **Souhila** et leurs enfants.
- ✓ A ma chère grand-mère **Fatma** et mes tantes **Amina** et **Khadidja**, merci pour vos vœux et prières.
- ✓ A mes cousine **Nesrine** et **Yasmine**.
- ✓ A toute la grande famille **Abdellaoui** et **Berkouk**.
- ✓ A ma chère belle famille.

Manel.

Dédicace:

Je dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, Pour leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grand sacrifices.

*A ma source de bonheur mes enfant **DERRAR** et **SANA**.*

A mes chères sœurs et frères pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mon cher époux qui m'a soutenu tout au long de mon parcours universitaire. Merci d'être avec moi .

A ma chère belle famille pour leurs soutien, et tous les personnes que j'aime.

AMIRA

Listes des figures :

Figure 1: Le siège de l'hématopoïèse.....	7
Figure 2: Principaux types de Leucémies.....	15
Figure 3: Pathogenèse de la leucémie myéloïde chronique	16
Figure 4: Représentation schématique de la protéine Abl.....	18
Figure 5: Représentation schématique de la protéine Bcr.....	19
Figure 6: représentation de la translocation t(9.22).....	20
Figure 7: Description schématique des différents points de cassure dans les exons des gènes BCR-ABL, expliquant les différents sous-types d'ARN messagers transcrits.....	21
Figure 10: Gène de fusion BCR-ABL1 détecté par FISH.....	26
Figure 11: Xpert® BCR-ABL Ultra.....	28
Figure 12: Aspect du frottis sanguin (gauche) et de l'étalement médullaire (droite).....	30
Figure 14: Mécanisme d'action de l'imatinib.....	39
Figure 15: Schéma représentatif du protocole thérapeutique de la LMC selon NCCN2023.....	42
Figure 16: Les mutations du domaine kinase BCR-ABL.....	44
Figure 18: Réalisation du frottis sanguine manuel.....	56
Figure 19: Histogramme représentant les patients en fonction de leur age.....	64
Figure 20: Représentation des patients selon le sexe.....	65
Figure 21: Histogramme représentatif des données thérapeutiques.....	73

Liste des tableaux :

Tableau 1: Définition des phases de la LMC selon l'ENL.....	26
Tableau 2: différentes formules des scores.....	30
Tableau 3: Tableau représentant les options de traitement.....	37
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des réponses au traitement.....	40
Tableau 5 : Les tests de suivi de la réponse au traitement.....	40
Tableau 6 : Les moyennes d'âge dans la littératures internationale.....	52
Tableau 7 : La prédominance du sexe selon la littérature.....	53
Tableau 8: Les motifs de consultation dans notre série.....	53
Tableau 9: Taux des GB au moment du diagnostique.....	54
Tableau 10: Taux de plaquettes au moment du diagnostique.....	55
Tableau 11: Taux d'hémoglobine au moment du diagnostique.....	55
Tableau 12: Nombre des patients en fonction des paramètres de co-morbidité dans notre population	56
Tableau 13: Nombre des patients en fonction des paramètres de co-morbidité au Cameroune.....	57
Tableau 14: Nombre des patients en fonction des score pronostiques dans notre série	57
Tableau 15: Nombre des patients en fonction des score pronostiques selon ENL et NCCN.....	58
Tableau 16 : tableau représentatif des données thérapeutiques.....	58
Tableau 17 : Le protocole thérapeutiques selon les scores pronostiques	58

Tableau18:Représentation de l'évaluation des réponse aux traitement.....	59
Tableau 19 : Corrélation entre le score sokal et la RH à 3 mois.....	61
Tableau 20 : Corrélation entre le risque haut et intermédiaire du score sokal et la RH à 3 mois.	62
Tableau 21 : Corrélation entre le risque faible et intermédiaire du score sokal et la RH à 3 mois.	62
Tableau 22 : Corrélation entre le score sokal et la RH à 6 mois.....	63
Tableau 23 : Corrélation entre le risque haut et faible du score sokal et la RH à 6 mois.....	64
Tableau 24 : Corrélation entre le score Elts et la RH à 3 mois.....	64
Tableau 25: Corrélation entre le score elts et la RH à 6 mois.....	65
Tableau 26 : Corrélation entre le score sokal et la RM à 3 mois.....	66
Tableau 27 : Corrélation entre le score sokal et la RM à 6 mois.....	67
Tableau 28 : Corrélation entre le score elts et la RM à 6 mois.....	68
Tableau 29 : Corrélation entre le score elts et la RM à 6 mois.....	69
Tableau 30 : Comparaison entre le score de sokal et elts par rapport à la RH à 6 mois.....	70

Liste des abréviations:

ABL: Abelson proto-oncogene.

AB: Actin banding.

ACA: aberrations chromosomiques additionnelles.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

AGM: Aorto gonado mésentérique.

AMM: Autorisation de mise sur le marché.

ARN: Acide ribonucléique.

ATP: Adénosine triphosphate.

AP: Phase accélérée.

BCR: Break point cluster region.

BOM: Biopsie ostéomédullaire.

BP: Phase blastique.

CCI: Indice de comorbidité charlson.

CCyR: Réponse cytogénétique complète.

CD4+: Clusters of differentiation 4.

CD8+: Clusters of differentiation 8.

CFU: Colony Forming Unit.

CFU-L: Colony forming unit per liter.

CSH: Cellules souches hématopoïétiques.

DB: DNA banding.

ddPCR: digital droplet PCR .

EDTA: Éthylène diamine tétra-acétique .

EI: Effet indésirable.

ELN: European Leukemia Net.

ELTS: EUTOS Long Term Survival.

EPO: Erythropoïétine.

EUTOS: European Treatment and Outcome Study.

FAM : 6-FAM :6-CarboxyFluorescein (Fluorochrome)

FISH: Hybridation in situ en fluorescence.

GB: Globules blanc.

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor.

GEMM: Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Mégacaryocyte.

GFU-GEM: Progéniteur commun myéloïde.

GM-CSF: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.

GR: Globule rouge.

Hb: Hémoglobine.

HCG: Pesanteur de l'hypocondre gauche.

HLA: Human Leukocyte Antigen.

IL: Interleukine.

INFR: Interféron.

IRIS: International Randomisation Study of Interferon versus.

ISCN: International System for Human Cytogenomic Nomenclature.

ITK: Inhibiteur de tyrosine kinase

KB: Kilo base.

KDa: Kilo Dalton.

LB: Lymphocyte B.

LMC: Leucémie myéloïde chronique.

LT: Lymphocyte T.

M-BCR: Major-breakpoint cluster region.

m-BCR: minor breakpoint cluster region.

M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor.

MGG: May-Grünwald Giemsa.

MMR: Réponse moléculaire majeure.

MO: La moelle osseuse.

MR: Réponse moléculaire.

MRM: Maladie résiduelle minimal.

Myr: Myristoyl.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NFS: La numération formule sanguine.

NGS: Next generation sequencing.

NK: Natural Killers.

NLS: Nuclear localization signal.

OMS: Organisation Mondiale de Santé.

PC: Phase chronique.

PCR: Polymerase chain reaction.

PH: Philadelphie.

pRb: Protéine du rétinoblastome.

RHC: Rémission hématologique complète.

RMP: Réponse moléculaire profonde.

RNase: Ribonucléase.

RR: Risque relatif.

RT-PCR: Reverse transcriptase polymerase chain reaction .

RT-QPCR: Real-Time Quantitative PCR .

RPH: Réponse hématologique partielle.

SCF: Stem cell factor.

SCT: Sickle cell trait.

SG: Survie globale.

STI571: Signal transduction inhibitor 571.

SPM: Splénomégalie.

T: Temperature.

TFR: Treatment free survival.

TGF: Transformant growth factor.

TNF: Facteur de nécrose tumorale

TPO: Thyroperoxydase.

SOMMAIRE :

Introduction	1
Historique	3
Chapitre I:	5
I.Rappel anatomo-physiologique sur l'hématopoïèse.....	6
Chapitre II: La leucémie myéloïde chronique	12
1. Généralités sur les hémopathies.....	13
2. Leucémie myéloïde chronique	14
3. Physiopathologie.....	15
4. Diagnostique de la LMC.....	21
5. Evolution de la maladie.....	25
6. Diagnostique différentiel.....	26
Chapitre III: les scores pronostiques de la LMC	28
1. Les scores pronostiques.....	29
2. Bilan de co-morbidités	30
3. Critères de choix du traitement.	31
4. Traitement de la LMC.....	32
4.1. Traitement symptomatique.....	32
4.1.1.L' hydroxurée.....	32
4.1.2.L'interféron alpha.....	32
4.2. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	32

A. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de première génération.....	33
a. Imatinib Mésylate (STI571) ou GLivec®.....	33
B. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération.....	33
a. Le dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers-Squibb).....	33
b. nilotinib (Tasigna®, Novartis).....	34
c. Bosutinib (Bosulif).....	34
C. Les ITK de 3 ^{ème} génération	34
a. Ponatinib: (IGLUCIB).....	34
4.3. La greffe des cellules souches hématopoïétiques.....	35
5. Le protocole thérapeutique.....	35
6. Résistance aux ITK.....	36
7. Réponse au traitement.....	38
7.1. Réponses hématologique.....	38
7.2. Réponse cytogénétique complète (CCyR).....	39
7.3. Réponse moléculaire.....	39
8. Evaluation du délai de la réponse au traitement.....	40
Chapitre IV: Partie Pratique.....	41
A. Matériels	42
1. Patients.....	42
2. Automates.....	44
B. Méthodologie.....	43
1. Collecte des échantillons.....	43

2. Conditions des prélèvements.....	43
3. Traitement des échantillons.....	43
4. Collecte des données.....	49
5. Traitement des données.....	49
6. Résultats	50
6.1. L'âge.....	50
6.2. Le sexe.....	52
6.3. Les données cliniques.....	53
6.4. Données biologiques.....	54
6.5. Les examens cytogénétique et moléculaire au moment de diagnostique.....	55
7. Les co-morbidité.....	56
8. les scores pronostiques.....	57
9. Les données thérapeutiques.....	58
9.1. Evaluation de la réponse au traitement.....	59
10. Corrélation entre les scores et les réponses.....	60
10.1. Corrélation entre les scores et la réponse hématologique.....	61
10.2. Corrélation entre les scores et la réponse moléculaire.....	67
Discussion.....	72
Conclusion	75
Résumé	76
Annexes	78

Références bibliographiques.....89

Introduction :

La Leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne du groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est principalement caractérisée par une prolifération monoclonale des précurseurs de la lignée granuleuse. (1,2) La prévalence de la LMC dans la population algéro-tunisienne est de 0,67/100 000 habitants avec un taux de prévalence de 2,72/100 000 habitants. L'adulte jeune est plus touché avec un pic d'incidence entre 45 et 49 ans. (3) Pendant longtemps, la principale cause de cette maladie était encore un mystère, jusqu'à la découverte, en 1960 par deux chercheurs américains, d'un petit chromosome 22 qu'ils ont nommé Chromosome Philadelphie référant à la ville où ils ont fait la découverte (4). Ensuite, il s'est avéré que cela était la conséquence d'une translocation entre le chromosome 9 et le chromosome 22 entraînant la fusion de deux gènes (BCR et ABL1), devenu, depuis lors, le principal marqueur de la maladie. Ainsi, le diagnostic de la maladie se fait par la mise en évidence du petit Chromosome 22 ou la présence du gène de fusion BCR-ABL1. Le rôle de ce gène de fusion dans la leucémogénèse a longuement été étudié et a permis de mettre en place des thérapies ciblant essentiellement ce gène. Les thérapies ciblées ont permis d'obtenir des résultats encourageants dans la prise en charge de la LCM, mais elle peut récidiver en cas d'arrêt de traitement ou de résistance thérapeutique. Ainsi, l'évolution de la maladie et le suivie se font par des examens cytogénétiques et de génétique moléculaire, faisant de ces tests génétiques un des outils incontournables dans la prise en charge de la LMC. (5)

Plusieurs scores pronostiques ont été développés pour prédire les réponses au traitement des personnes atteintes de la LMC. Les scores Sokal et ELTS sont les plus couramment utilisés aujourd'hui chez les personnes recevant un traitement ITK.

Plusieurs études ont rapporté que le scoreELTS est plus précis dans l'identification des populations à haut risque et meilleure capacité à prédire la réponse au traitement chez les personnes recevant de l'imatinib ou un ITK de 2e génération (2G-TKI). (5)

En effet, l'objectif principal de notre travail est de comparer entre les différents scores pronostique de la LMC en phase chronique par rapport à la réponse au traitement.

Historique :

Le premier cas de leucémie fut décrit en **1827** par le français **Alfred Velpeau** qui observa chez **Mr Vernis**, fleuriste parisien de 63 ans, un « agrandissement de la rate et du foie » associé à une fièvre, et une faiblesse généralisée.(4)

La première description de leucémie fut néanmoins créditée à **John Hughes Bennett** qui fut le plus complet et scientifique dans son étude. Il décrivit la leucémie à Édimbourg en **1845**. Au cours de la même année, **Rudolph Virchow** de l'École de médecine militaire de Berlin, découvrit son premier cas de leucémie alors qu'il menait des études sur la phlébite. Il s'agissait d'une femme de 50 ans admise pour asthénie, épistaxis et gonflement des jambes et de l'abdomen. A l'autopsie Virchow constata une splénomégalie associée à ce qu'il appela du « pus » dans les vaisseaux sanguins. Ce cas fut publié quelques semaines après celui de Bennett , et Virchow concéda d'ailleurs à Bennett la primeur de la description pathologique lors d'une conférence à Berlin en **1858**.(4)

En **1847**, Virchow suggéra le terme allemand « leukämie », du grec leukos qui signifie « blanc éclatant » et haima qui veut dire « sang », pour caractériser cette pathologie.(4)

Une étape fondatrice de la compréhension de la physiopathologie de la LMC a été la découverte du chromosome Philadelphie par **David Hungerford et Peter Nowell** en **1960**. Ils identifièrent un petit chromosome caractéristique chez deux patients atteints de LMC, qu'ils appelèrent «chromosome minute». Ce chromosome fut nommé «chromosome Philadelphie».(4)

En **1970**, l'isolation par **Herbert Abelson** et **Louise Rabstein** d'un virus induisant la leucémie chez la souris permit l'identification du gène transformant (vABL) et plus tard de son homologue physiologique présent dans les cellules humaines normales (c-ABL), localisé sur le chromosome 9 en position 9q34 .(4)

Janet Rowley, médecin de l'Université de Chicago publia en **1973** dans Nature ses résultats démontrant que le chromosome Philadelphie n'était pas issu d'une simple délétion mais d'une translocation réciproque équilibrée entre le chromosome 9 et le chromosome 22.(4)

En **1984**, **Groffen** et al. à Rotterdam, observèrent que les points de cassure chez 17 patients atteints de LMC se regroupaient dans une région de 5,8 kb du chromosome 22 qu'ils nommèrent « breakpoint cluster region » ou BCR.(4)

L'activité tyrosine kinase constitutive de la protéine BCR-ABL1, est mise en évidence par **Lugo** et al. en **1990** qui démontrent le rôle essentiel du pouvoir transformant de BCR-ABL1. **Daley** et al. observent ensuite le développement de tumeurs hématologiques malignes similaires à une phase chronique de LMC humaine chez des souris préalablement transplantées par une moelle contenant un rétrovirus codant la protéine P210BCR-ABL1. (4)

Chapitre I:

**I. Rappel anatomo-physiologique
sur l'hématopoïèse.**

**II. Les pathologies touchant
l'hématopoïèse.**

I. Rappel anatomo-physiologique sur l'hématopoïèse :

I.1. Définition:

L'hématopoïèse est un ensemble de processus physiologiques, initiée à partir des SCH présentes dans la MO et qui mène à la production continue et finement régulée des cellules sanguines. (6)

Ce mécanisme vital englobe: La myélopoïèse qui permet la production des cellules myéloïdes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, macrophages, érythrocytes et thrombocytes) et la lymphopoïèse (lymphocytes T, lymphocytes B, lymphocytes NK [natural killers]) formant le système immunitaire. (7)

I.2. Siége de l'hématopoïèse :

Le siége de l'hématopoïèse varie au cours de la vie:

- Chez le fœtus, s'effectue au niveau du tissu conjonctif embryonnaire jusqu'au 2^{ème} mois.
- Dans le foie et la rate du 2^{ème} au 6^{ème} mois.
- Dans les os (médullaire) à partir du 4^{ème} mois ce qui coïncide avec le développement des ébauches des os.
- Après la naissance l'hématopoïèse normale est localisée exclusivement dans la MO. (7)

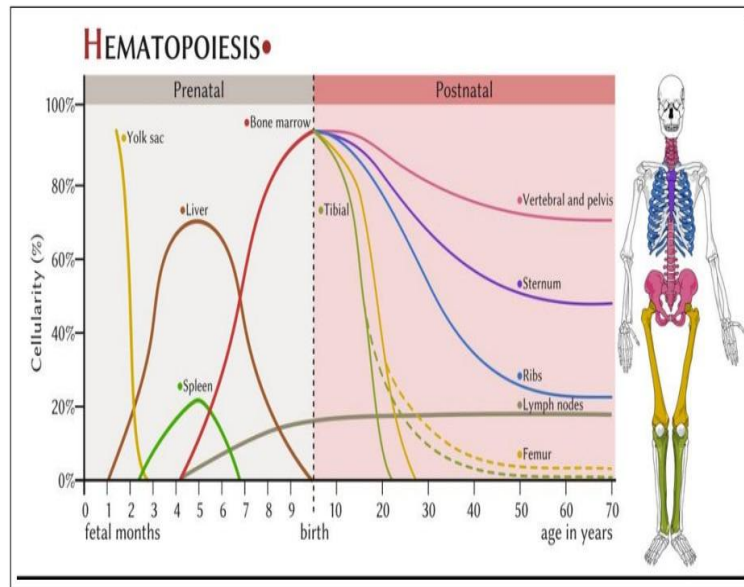


Figure 1: Le siege de l'hématopoïèse. (8)

I.2.1. L'hématopoïèse embryonnaire:

Les premières CSH sont générés dans le sac vitellin extra-embryonnaire avant le premier rythme cardiaque et plus tard dans l'allantoïde et le placenta.

Les premières CSH fonctionnelles (adultes) sont générées dans la région Aorto-Gonado-Mésentérique « AGM » intra-embryonnaire et le placenta. Leur emplacement change rapidement tout au long du développement. (8)

I.2.2. L'hématopoïèse foetale:

Les CSH générées migrent rapidement vers le placenta et le foie foetal (principaux lieux de leur expansion). Peu de temps après, ils migrent vers la rate, et autour de la naissance à la MO. Il est important de noter que les CSH foetales diffèrent des CSH adultes par leur comportement de régénération. Le passage de ce comportement de CSH foetal à adulte se produit dans une fenêtre de temps très courte (quelques semaines après la naissance). (8)

I.2.3. L'hématopoïèse adulte: Dès la naissance, l'hématopoïèse normale est localisée dans la MO. Jusqu'à l'âge de 5 ans, tous les os ont une activité hématopoïétique. Ensuite, cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques). (7)

I.3. Le déroulement de l'hématopoïèse:

L'hématopoïèse commence à partir d'une CSH (cellule primitive indifférenciée). La différenciation est effectuée sous l'influence des facteurs stimulants, donnant naissance aux progéniteurs (cellule souche différenciée).

Après plusieurs divisions, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée. et aboutissent alors aux précurseurs (cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de MO).

Ces derniers subissent une différenciation et une maturation. Ils correspondent à la majorité des cellules vues sur un étalement de myélogramme ou sur une biopsie-ostéo-médullaire (BOM).

La maturation terminale aboutit aux cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang. (10)

I.4. Les quatre compartiments de l'hématopoïèse:

Ce système cellulaire hiérarchisé est composé de quatre compartiments:

- ❖ **Les CSH pluripotentes:** Population cellulaire minime responsable de la production de toutes les lignées sanguines et du maintien de leur homéostasie au cours de la vie d'un individu, grâce aux deux propriétés clés : l'autorenouvellement et la multipotence. (10)
- ❖ **Les progéniteurs:** Dérivés des CSH, en donnant naissance aux précurseurs ils perdent progressivement leur capacité d'auto

renouvellement et de différenciation. (8)

Il existe deux grandes voies de différenciation :

- **La cellule souche lymphoïde (progéniteur commun lymphoïde - CFU-L) :**

Elle possède la potentialité de différenciation vers les trois principaux types de lymphocytes :

Les lymphocytes T, CD4+ (auxiliaires ou helper - Th) ou CD8+ (cytotoxiques), Treg (régulateurs), après le passage par le thymus.

Les lymphocytes B.

Les cellules "tueuses" NK pour Natural Killer.

- **La cellule souche myéloïde (progéniteur commun myéloïde - GFU-GEM) :**

Elle est dénommée par l'acronyme CFU-GEMM. Elle est caractérisée par les marqueurs de surface : CD34+, CD38+, HLA-DR+.

Elle va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés.

❖ **Les précurseurs:** C'est les premières cellules morphologiquement identifiables, et qui se caractérisent par la perte de la capacité d'auto renouvellement. On distingue cinq types de précurseurs: Les myéloblastes, les proérythroblastes, les mégacaryoblastes, les lymphoblastes et les monoblastes.(8)

❖ **Les cellules matures:** Il s'agit des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, des basophiles, des hématies, des plaquettes, des lymphocytes, et des monocytes. (8)

I.5. La régulation de l'hématopoïèse:

Trois éléments primordiaux pour obtenir une hématopoïèse correcte et régulée:

- **Le microenvironnement médullaire:** contribue à l'organisation générale de la MO. Il donne aux cellules souches les conditions anatomiques et intercellulaires satisfaisantes pour assurer l'hématopoïèse. Le stroma médullaire est constitué de différents types de cellules: fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, cellules épithéliales et adipocytes. Ces cellules du stroma sont situées au sein des logettes hématopoïétiques. Elles sécrètent des matrices extracellulaires et des facteurs de croissance. Les matrices extracellulaires permettent l'adhésion des cellules souches en particulier grâce au collagène.(6.11)
- **Les vitamines et les oligoéléments:** sont indispensables à l'hématopoïèse. Certains agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires. C'est le cas de la vitamine B12 et de l'acide folique qui sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire. Ces vitamines sont dites antimégaloblastiques. D'autres sont nécessaires à la synthèse de protéines spécifiques de lignées. C'est le cas du fer, indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine.(6.11)
- **Les facteurs de croissance :** Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont indispensables pour : la survie et la différenciation (IL3 et GM-CSF), la multiplication (principalement l'IL1, l'IL4, l'IL6 et le SCF) et la maturation des cellules de l'hématopoïèse (G-CSF, le M-CSF, l'IL4, l'IL5, l'IL6, l'IL7, l'EPO et la TPO).(6.11)

La régulation négative de l'hématopoïèse : Elle est assurée par des facteurs d'origine cellulaire différente :

-
- **Les interférons:** qui sont un groupe de protéines définis par leur propriété antivirale et qui jouent un rôle antimitotique sur les cellules normales ou leucémiques.
 - **Le TGF (Transforming Growth Factor):** est une protéine qui exerce un effet inhibiteur sur la pousse in vitro des progéniteurs précoces.
 - **Le TNF (Tumor Necrosis Factor):** synthétisé par les monocytes et les lymphocytes T.

D'autres molécules, notamment la lactoferrine produite par les polynucléaires neutrophiles, inhibent la synthèse de G-CSF par les monocytes ou l'isoferritine acide et les différentes prostaglandines. (12)

Chapitre II:

La leucémie myéloïde chronique.

1. Généralités :

1.1. Généralités sur les hémopathies malignes :

Le terme hémopathie correspond aux maladies du système hématopoïétique qui touchent les cellules du sang. On distingue les hémopathies bénignes (les carences vitaminiques, anomalies de l'hémoglobine ou hémoglobinopathie...), et les hémopathies malignes qui regroupent un ensemble hétérogène des cancers de cellules sanguines et de leurs précurseurs. **(13)**

1.2.1. Classification des hémopathies malignes :

Leucémies: C'est des anomalies clonales acquises de la CSH ou d'un précurseur déjà engagé vers la lignée lymphoïde et/ou myéloïde.

Les syndromes myélodysplasiques: Dysfonctionnement d'un précurseur hématopoïétique, générant des cellules clonales avec trouble de la maturation et avortement intra-médullaire. Il en résulte une cytopénie touchant une ou plusieurs lignées sanguines.

Les lymphomes: Prolifération maligne de cellules lymphoïdes et réticulaires: LB pour le lymphome de Hodgkin ou bien LT/NK pour les lymphomes non hodgkiniens. **(14)**

1.2. Généralités sur les leucémies:

Les leucémies (du grec leukos, blanc, et haima, sang) sont des pathologies hématologiques caractérisées par une prolifération anormale de cellules à l'origine des leucocytes. **(15.16)**

1.2.1. Classification des leucémies:

Selon le système 2016 de l'OMS, la classification de leucémie est basée sur une combinaison de caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques. À travers le pourcentage de cellules leucémiques ou blastes dans la MO ou le sang, on distingue deux grands types de leucémie: aiguë ou chronique, qui

se divisant en myéloïde ou lymphoïde suivant la lignée prédominante des cellules malignes. (16)

La leucémie aiguë: Représente 1% de l'ensemble des cancers (18ème cancer le plus fréquent chez l'homme et 17ème chez la femme), elle concerne environ 4.9 hommes sur 100 000 et 4.1 femmes sur 100 000. Biologiquement cette maladie est définie comme un type de cancer caractérisé par une multiplication anarchique et rapide de cellules immatures du sang, elle comprend la leucémie myéloblastique et lymphoblastique aiguë. (17)

La leucémie chronique : Représente 60 % des cas pour les hommes. Les cellules anormales sont plus matures et passent dans le sang. La leucémie chronique comprend deux autres types: la myélomonocytaire chronique, et la myéloïde chronique que nous développons dans les sections qui suivent. (17)

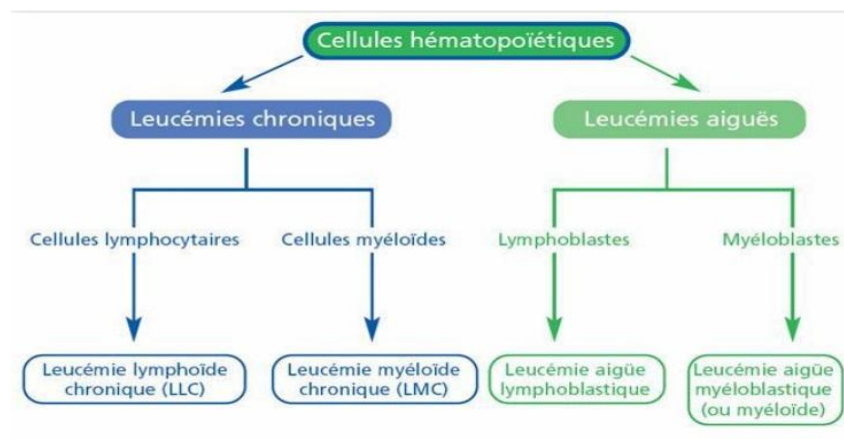


Figure 2: Principaux types de Leucémies.

2. Leucémie myéloïde chronique:

La Leucémie Myéloïde Chronique est un syndrome myéloprolifératif associé à la présence du chromosome Philadelphie et/ou la fusion des gènes BCR/ABL1. (18)

Elle est caractérisée par une prolifération clonale excessive de la lignée myéloïde associée à une réduction de l'apoptose (19).

2.1. Etiologie :

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives. (22)

3. Physiopathologie:

3.1. Rappel physiologique:

3.1.1 Le gène ABL et sa protéine:

L'oncogène Abelson (c-ABL) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom est dérivé de son homologue viral, le gène Abelson (v-ABL), responsable d'une leucémie chez la souris. Chez l'homme, il existe deux variants possibles pour le premier exon, 1a et 1b, et leurs ARN messagers produits mesurent respectivement 6 et 7 kb, deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b.

La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. Comme la plupart des protéines induisant un signal intracellulaire, la protéine Abl possède:

- des domaines d'homologie SH (Src homology) semblables à ceux de la protéine Src. Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1, lui même est le support de l'activité tyrosine kinase de la protéine Abl.

- Dans la partie C-terminale de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire (NLS pour nuclear localization signal) ainsi que des domaines lui permettant

de se fixer aux filaments d'actine et à l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Il est noter que la protéine Abl est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments. Son action dépend de sa localisation nucléaire ou cytoplasmique. Dans le compartiment nucléaire, Abl joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Lors de la phase G0, Abl se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telles que pRb (protéine du rétinoblastome). Lors de la transition G1/S, la protéine pRb est phosphorylée et se dissocie d'Abl, ce qui permet son activation. Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine Abl joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance.(23)

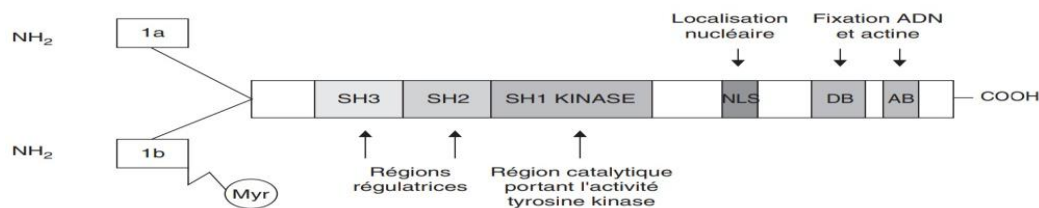


Figure 4: Représentation schématique de la protéine Abl.

La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) de fixation de l'actine.(23)

3.1.2 Le gène BCR et sa protéine :

Le gène BCR, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée major-breakpoint cluster region (M-BCR) où ont lieu la majorité des points de cassure dans la LMC. Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires

sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb et qui codent pour une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire.(23)

Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine BcrAbl conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine Abl et la protéine Grb2. Les fonctions réelles de la protéine Bcr sont, néanmoins, peu connues.(23)

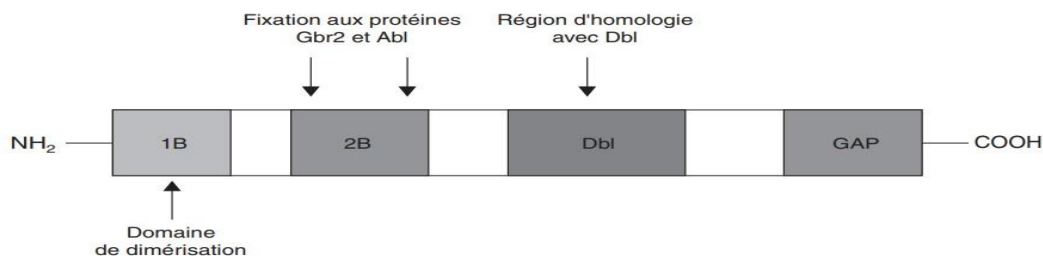


Figure 5: Représentation schématique de la protéine Bcr.

La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine. (23)

3.2. Mécanisme physiopathologique:

3.2.1. Le chromosome Philadelphie (gène de fusion BCR-ABL) :

Il résulte d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et 22 nommé t(9;22) (q34,q11). Dans cette dernière, un fragment oncogène ABL du chromosome 9 est transféré sur le chromosome 22 et est fusionné sur le gène BCR. C'est un gène hybride comporte la partie 5' du gène BCR et la partie 3' du gène ABL1. Le chromosome Ph est l'origine de la production de l'oncoprotéine tyrosine kinase BCR-ABL.

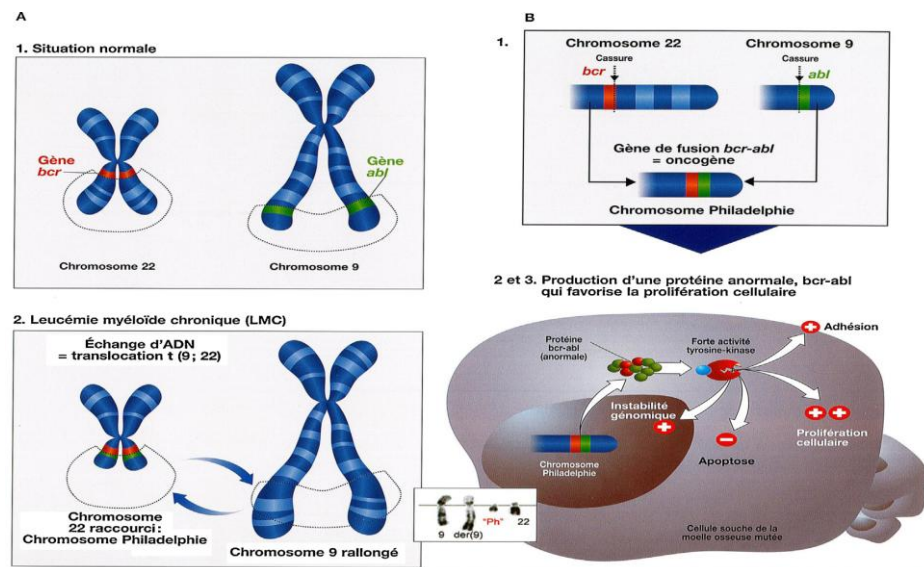


Figure 3: Pathogenèse de la leucémie myéloïde chronique.

A/ 1: Présentation des gènes normaux BCR et ABL sur les chromosomes 22 et 9 consécutivement. 2: L'échange d'ADN entre le ch 22 et 9 au niveau des gènes BCR et ABL donnant naissance au chromosome ph anormal

B/ 1: Représentation des points de cassures sur les gènes normaux ainsi que le point de fusion des gènes BCR et ABL sur 22 et apparition du chromosome ph oncogène. 2 et 3 : Présentation de la protéine tyrosine kinase et du mécanisme de prolifération cellulaire

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

Il existe d'autres variants de la translocation t(9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (minor BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de BCR. Elle produit une protéine chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène BCR interrompu dans la μ -BCR (micro-BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. (23)

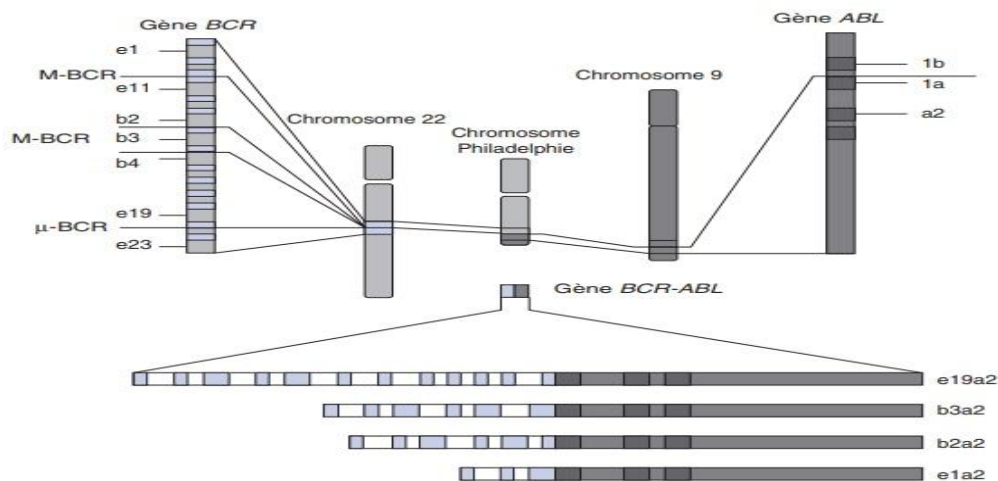


Figure 7: Description schématique des différents points de cassure dans les exons des gènes BCR-ABL, expliquant les différents sous-types d'ARN messagers transcrits. Chromosomes 9 et 22, gènes BCR, ABL et BCR-ABL avec les différents sous-types d'acide

ribonucléique (ARN) transcrits en fonction des points de cassure.(23)

3.2.2. L'oncoprotéine BCR-ABL:

Représente la conséquence moléculaire de la translocation chromosomique, qui déclenche la LMC. La protéine Bcr-Abl comprend les trois domaines SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'Abl. Du côté Bcr, le motif de dimérisation est la partie la plus importante. Cette partie de Bcr conduit à la dimérisation de la protéine

Bcr-Abl et à son autoactivation par transphosphorylation. De plus, la perte de la partie N-terminale d'Abl supprime son auto-inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de Bcr-Abl. (23)

3.2.3. Pouvoir oncogène de la protéine BCR-ABL:

La protéine P210 est responsable de la majeure partie des phénomènes qui conduisent à la transformation leucémique au cours de la LMC.

Les kinases sont des enzymes qui catalysent la réaction d'attachement d'un groupement phosphate sur une protéine. L'ajout d'un phosphate sur ce segment entraîne un changement de conformation de la protéine kinase: ouverture de la boucle d'activation, le substrat peut à son tour être phosphorylé. Ces enzymes sont essentielles aux cascades de signalisations intracellulaires et vitales pour l'organisme, elles sont donc très régulées. (25) La phosphorylation d'un nombre très important de substrats est responsable des propriétés des cellules leucémiques, ce qui la distingue d'une cellule normale. En effet l'autoactivation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraîne l'activation directe ou indirecte et le recrutement des voies de signalisations impliquées dans les processus de prolifération, apoptose, de différenciation et adhésion cellulaire. (23)

Cet oncoprotéine BCR/ABL touche plusieurs cibles: des protéines adaptatrices, des récepteurs, des enzymes, des facteurs de transcription, des protéines de régulation de l'apoptose et des protéines du cytosquelette. Ainsi, la prolifération des cellules transformées est stimulée. Ces dernières ne sont plus adhérentes au stroma médullaire et migrent plus facilement. Leur apoptose est diminuée, garantissant donc la survie des cellules malignes et augmentant leur fragilité chromosomique.(27)

Il existe plusieurs voies de signalisation de l'oncoprotéine BCR-ABL1: la voie de Ras, la voie de PI3K, la voie de JAK, la voie de Rac, la voie de NFkB, les voies de l'instabilité génétique et génomique, la voie de la télomérase, la voie

d'ubiquitylation. (27)

4. Le diagnostic de la LMC:

4.1 Circonstances de découverte:

Le début de la maladie est silencieux et difficile à préciser, marqué par une évolution lente. Au premier temps, la symptomatologie n'est pas assez spécifique, et dans environ 50% des cas, la découverte est fortuite à la suite d'un bilan de santé de routine, parfois devant des manifestations cliniques mineures (la fatigue, l'asthénie, les vertiges etc.) et rarement à l'occasion de complications liées au syndrome de leucostase. (28)

4.2 Le tableau clinique:

La LMC est asymptomatique pendant des mois voire plus longtemps, l'évolution est insidieuse avec des manifestations bénignes tels que:

Sensation de malaise, asthénie, anorexie, amaigrissement, sudations nocturne, rarement de thromboses.

Puis des manifestations plus marquées tel que :

Une splénomégalie, hépatomégalie, douleurs abdominales, pâleur, des ecchymoses, des hémorragies, fièvre, des adénopathies, et des lésions cutanées. (16, 29, 13)

4.3. Diagnostic biologique:

L'hémogramme et le myélogramme sont indispensables au diagnostic

4.3.1 La numération formule sanguine (NFS):

Permet d'orienter le diagnostic en montrant une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire (au moment du diagnostic le taux des leucocytes est généralement de l'ordre $100 \cdot 10^9$ /litre (pour une normale comprise entre $4 \cdot 10^9$ /litre et $10 \cdot 10^9$ /litre) une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl), une thrombocytose comprise entre

400.10⁹/litre à 700. 10⁹/litre (pour une valeur normale comprise entre 150.10⁹/litre et 400.10⁹/litre). (28, 30)

4.3.2. Frottis sanguin: Montre une myélémie nette harmonieuse supérieur ou égale à 20%. Cette myélémie est constituée de myéloblastes, myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes.(28.29)

4.3.3. Myélogramme: Montre une hyperplasie du tissu myéloïde, qui concerne surtout la lignée granuleuse (environ 95%) et le nombre de blastes présents n'est pas assez significatif (inférieur à 10%) (28.29).

4.4. Les examens cytogéniques :

4.4.1. Le caryotype (la cytogénique conventionnelle):

Le caryotype est systématiquement réalisé pour mettre en évidence la présence du chromosome Philadelphie (95 % des cas) et confirmer ainsi le diagnostic. (31,32)

Cette analyse nécessite un prélèvement contenant les blastes de la MO ou du sang périphérique. Le prélèvement est mis en culture et traité pour obtenir un nombre suffisant de cellules mitotiques qui seront ensuite analysées Dans la plupart des cas, cette étape suffira pour mettre en évidence et caractériser précisément une anomalie cytogénétique, puis la formuler selon la Nomenclature internationale (ISCN).

Généralement elle nécessite un prélèvement médullaire et elle prend beaucoup de temps. Cette technique peut mettre en évidence d'autres anomalies cytogénétiques additionnelles. (31)

4.4.2. La technique FISH (la cytogénétique moléculaire):

C'est une hybridation in situ en fluorescence. C'est un examen ciblé qui met en évidence le signal de fusion BCR-Abl sur les noyaux (FISH interphasique) et sur les mitoses (FISH métaphasique) et plus précisément en cas de Ph1 négatif (Ph1 masqué) non décelés par le caryotype conventionnel. Elle est plus rapide et plus sensible que ce

dernier. Par contre, elle ne mis pas en évidence d'autres anomalies cytogénétiques additionnelles. (32.34)

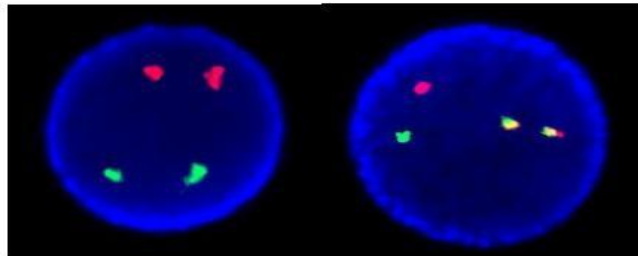


Figure 10: Gène de fusion BCR-ABL1 détecté par FISH.

A gauche: cellule normale (sonde BCR en vert, sonde ABL en rouge). / A droite: détection du gène de fusion BCR-ABL1 en jaune.(32) Dans la LMC, il est à utiliser des sondes spécifiques des gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9). La sonde de BCR est verte et celle d'ABL est rouge-rosé. Dans une cellule normale, il est à noter la présence de deux couleurs précises à deux endroits différents du génome. Néanmoins, en raison de la fusion de la séquence chromosomique appartenant aux gènes lors de la translocation $t(9; 22)$, les deux sondes se retrouvent l'une à côté de l'autre. Donc, une superposition de couleur virant vers le jaune. (32;34).

4.5. Les examens de biologie moléculaire :

Le critère principal du diagnostic est la présence du gène de fusion BCR-Abl détecté par biologie moléculaire.

4.5.1. La reverse transcriptase polymérase chain reaction (RT-PCR) :

Met en évidence le transcrit de fusion Bcr-Abl dans les cellules médullaires ou plus aisément, à partir d'un simple prélèvement sanguin sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). La RT-PCR est un examen qualitatif, qui permet de détecter l'ARN de fusion bcr-abl avec une extrême sensibilité. Cette technique montre que plus de 50 % des patients pour lesquels la cytogénétique était négative sont en fait bcr/abl+. (35)

La Real-Time Quantitative PCR (RT-Q-PCR) : Gold standard selon les recommandations actuelles.

Cet examen est réalisé à partir des cellules médullaires ou sanguines (33), Il permet de mettre en évidence et de quantifier le transcrite de fusion BCR-Abl, et aussi la détection du sous-type moléculaire produit. C'est un moyen de diagnostic et de suivi de l'évolution de la LMC, ainsi, pour l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement. (16,19)

La RT-Q-PCR est basée sur la détection de la fluorescence générée par amplification: la fluorescence est proportionnelle à la quantité du transcrite présent dans l'échantillon à analyser. (37)

Xpert BCR-ABL Ultra:

Un test qui permet la quantification d'ARNm ABL et BCR-ABL, associés au gène de fusion codant pour la protéine p210. Il fournit des résultats moléculaires hautement sensibles et à la demande. Basé sur la technologie GeneXpert innovante, le test Xpert BCR-ABL Ultra automatisé toute la procédure du test, notamment l'isolement de l'ARN, la transcription inverse et la PCR en temps réel entièrement nichée du gène cible BCR-ABL et du gène de référence ABL au sein d'une seule cartouche.(45)



Figure 11: Xpert® BCR-ABL Ultra. (45)

4.5.4. La détection des mutations par NGS (Next Generation Sequencing) :

Permet la détection des mutations du domaine kinase de BCR-ABL. La limite de détection autorise le dépistage des mutations à l'origine d'une résistance aux ITK plus précocement, mais aussi la détection des mutations minoritaires (additionnelles ou indépendantes). Si le NGS est capable de repérer des mutations doubles, la distinction entre mutations polyclonales et mutations composées peut être difficile du fait de la petite taille des fragments séquencés (short-read lengths). Dans ce cas, des technologies de NGS longue distance (long-range NGS) peuvent à la fois assurer une sensibilité élevée, donc la détection des mutations minoritaires et la caractérisation de mutations composées. En effet, l'analyse NGS facilite le suivi des ARNm mutés et contribue à une meilleure compréhension de l'architecture clonale des populations mutées. (19)

5. Evolution:

5.1. Phase chronique: C'est habituellement le stade où se fait le diagnostic. Dans cette phase, la cellule granuleuse prédomine dans la MO et dans la myélémie. Il existe une augmentation de basophiles et de plaquettes avec moins de 10% de blastes dans le sang. Environ 50% des patients ne présentent que peu ou pas de symptômes pendant cette phase précoce. (38.39.40)

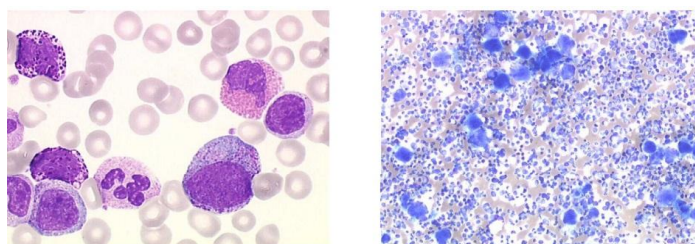


Figure 12: Aspect du frottis sanguin (gauche) et de l'étalement médullaire (droite). *Montrant une hyperplasie granuleuse pour LMC en PC.*

5.2. Phase d'accélération: Étape intermédiaire entre la phase chronique et la phase blastique. L'hyperleucocytose et la myélémie augmentent malgré le traitement associé

avec une augmentation de blastes dans le sang (15 au 20%). L'observation d'une hyper basophilie importante (> 20 %) est un signe de mauvais pronostic. (38,39,40)

5.3. Phase blastique: Cette phase est marquée par tous les signes cliniques d'une leucémie aiguë: fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses, anémie, thrombopénie, hyperleucocytose avec une population leucoblastique devenant rapidement prédominante, effaçant la polynucléose et la myélémie. Cette phase blastique, dont la survenue est inéluctable (médiane de survenue: 4 ans), ressemble à une leucémie aiguë. (38, 39, 40)

Phase chronique	Blastes sanguins et médullaires < 15 %, blastes + promyélocytes sanguins et médullaires < 30 %, basophiles sanguins < 20 %. Plaquettes $\geq 100\ 000/m^3$.
Phase accélérée	Blastes sanguins ou médullaires entre 15 % et 29 %, ou blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires > 30 % et blastes < 30 %, basophiles sanguin ≥ 20 %. Taux de plaquettes < $100\ 000/m^3$ (sans relation avec un traitement).
Phase blastique	Blastes sanguins ou médullaires ≥ 20 %. Atteinte blastique extrahématopoïétique.

Tableau 1: Définition des phases de la LMC selon l'European LeukemiaNet.

6. Diagnostique différentiel : L'hyperleucocytose et son évaluation sont des problèmes fréquents en hématologie, le diagnostic différentiel se fait donc avec:

- ✓ Les causes réactionnelles: Nicotine, inflammation chronique, traumatisme majeur ou processus tumorale, la basophilie sanguine est absente et l'hyperleucocytose est plus modéré, la translocation BCR_ABL est absente.
- ✓ Les autres syndromes myéloprolifératifs: Une myélofibrose (anomalie des globules rouges avec une splénomégalie massive), une polyglobulie, la maladie de Vagues ou une importante thrombocytose sans hyperplasie granuleuse dans la MO, une thrombocytémie essentielle.

✓ La leucémie lymphoïde aigue.

Il est difficile de faire la différence entre ces maladie sachant qu'il existe des formes mixtes. Le gène BCR-ABL permet de confirmé ou d'exclure une LMC. Cet examen moléculaire doit faire partie de toute investigation des leucocytoses avec myélémie.

(27)

Chapitre III :

Les scores

pronostiques

1. Les scores pronostiques:

Au moment du diagnostic de la LMC, les scores pronostiques sont utilisés pour calculer le groupe relatif d'un patient. Trois scores pronostiques ont été utilisés pour calculer le risque de progression de la maladie: Sokal, Hasford, et EUTOS. Un quatrième système, le score ELTS de survie à long terme le plus spécifique. (43)

A. Sokal: Le score le plus connu: En 1984, ce score a été développé pour répartir les patients traités par chimiothérapie en trois groupes, à risque faible, intermédiaire ou élevé. Ce score doit être calculé au moment du diagnostic, avant tout traitement. (62)

B. Hasford: En 1998, ce score a été développé, il s'agit du pourcentage de basophiles et d'éosinophiles dans la formule sanguine.(62)

C. Eutos: (European Treatment and Outcome Study for CML) En 2011, Pour simplifier, l'ENL a mis en évidence ce score qui dépend uniquement de la basophilie sanguine et de la taille de la rate à l'examen clinique. Ce score identifie deux groupes à risque avec des probabilités significativement différentes de réponse cytogénétique complète après 18 mois de traitement. (62)

D. ELTS : The European Treatment and Outcome Study (EUTOS) long- term survival (ELTS) a été établi en 2016. Ce score était l'outil de classification du risque le plus sensible pour prédire les décès spécifiques à la LMC, et la SG par rapport au score de Sokal, Hasford, et les systèmes de notation EUTOS. Notamment, le score ELTS était le seul système de notation qui prédisait l'incidence cumulée de la réponse moléculaire profonde. Les experts de l'ELN recommandent d'utiliser le nouveau score plutôt que les anciens. Le score ELTS ne prend pas en compte les décès qui ne sont pas liés à la LMC, mais il est axé sur les risques de décès dus à la LMC. Aujourd'hui, la majorité des patients ont une espérance de vie presque normale et ne décèdent pas de la LMC. (46)

Risk Score	Calculation	Risk Category
Sokal score ¹	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count} + 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blasts} - 2.10)$	Low <0.8 Intermediate 0.8 – 1.2 High >1.2
Hasford (EURO) score ²	$(0.6666 \times \text{age} [0 \text{ when age} < 50 \text{ years}; 1, \text{ otherwise}] + 0.042 \times \text{spleen size [cm below costal margin]} + 0.0584 \times \text{percent blasts} + 0.0413 \times \text{percent eosinophils} + 0.2039 \times \text{basophils} [0 \text{ when basophils} < 3\%; 1, \text{ otherwise}] + 1.0956 \times \text{platelet count} [0 \text{ when platelets} < 1500 \times 10^9/L; 1, \text{ otherwise}]) \times 1000$	Low ≤780 Intermediate >780 – ≤1480 High >1480
EUTOS long-term survival (ELTS) score ³	$0.0025 \times (\text{age}/10)^3 + 0.0615 \times \text{spleen size cm below costal margin} + 0.1052 \times \text{blasts in peripheral blood} + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000)^{-0.5}$	Low ≤1.5680 Intermediate >1.5680 but ≤2.2185 High >2.2185

Tableau 2: Les formules et les groupes à risques des scores selon NCCN 2023. *Age en années, taille de la rate en centimètres du débord splénique, nombre de plaquettes Giga / L. (blastés, éosinophiles et basophiles) du sang périphérique en pourcentage. (44)*

Selon l'ENL d'autres facteurs pronostiques présents au moment du diagnostic de la LMC, peuvent également influencer les résultats et devraient être suivis attentivement. Ces facteurs incluent la teneur en fibrose dans l'échantillon d'aspirât de moelle osseuse et les changements chromosomiques additionnels (appelés aberrations chromosomiques additionnelles ou ACA) dans les cellules avec le chromosome Philadelphie. (46)

2. Bilan des comorbidités:

Avant la prescription des ITK, Il est primordiale d'effectuer un bilan de comorbidités en recherchant des facteurs de risques comme l'infarctus du myocarde, tumeurs malignes non actives, immunodéficience acquise, un cancer, le diabète, une hypercholestérolémie, etc... (Surtout avant d'envisager un éventuel traitement par le nilotinib). (44)

Les comorbidités ont un impact défavorable sur la SG. Cependant Il n'y a pas d'effet négatif des comorbidités sur les taux de rémission et la progression vers les phases avancées de la LMC, ni sur le succès du traitement. (44)

Indice de comorbidités de Charleston (CCI): Il a été développé pour prédire la mortalité sur dix ans d'un patient qui peut avoir une gamme de comorbidités. Chaque comorbidité est attribuée à un score de 1, 2, 3 jusqu'à 6, selon le risque de décès associé à la comorbidité.

Les scores sont additionnés pour fournir un score total permettant de prédire la mortalité. L'indice dépend de:

- a) La gravité des comorbidités.
- b) L'âge du patient (avec un point pour chaque décennie au-delà de 40 ans). (44)

3. Critères de choix du traitement:

Le choix optimal du traitement de la LMC est basé sur plusieurs critères:

- Les comorbidités: Chez les personnes âgées qui présentent des comorbidités notamment les maladies cardiovasculaires, l'imatinib est le médicament de choix.
- Le profil de toxicité des ITK: Le passage de l'imatinib aux ITK de 2eme génération améliore la réponse, mais en parallèle augmente la toxicité. Par conséquent ce passage doit être basé sur le but du traitement et le rapport bénéfice/risque.
- Performance du patient: Aucun ITK n'est autorisé durant la grossesse particulièrement au cours du 1er trimestre, Il est préférable d'initier le traitement avec un interféron.
- Les interactions médicamenteuses possibles.
- Les scores de gravités: incluant l'âge, la taille de la rate,...etc. (44)

4. Traitement de la LMC :

La LMC a longtemps été une maladie fatale sans thérapie curative et la chimiothérapie n'a été qu'un traitement symptomatique. (40) Actuellement Le traitement de la LMC a subi un changement progressive et une évolution spectaculaire, c'est la nouvelle thérapie ciblée qui remplace les anciennes approches thérapeutiques non spécifiques. (42) Les tentatives d'arrêt de traitement étant à ce jour réservées à une minorité de patients en réponse moléculaire stable et profonde. (42)

4.1. Traitement symptomatique

4.1.1. Hydroxyurée: HydroxyCarbamide:

Chimiothérapie qui assure la diminution de nombre des GB par inhibition de ribonucleotide réductase et la diminution de la synthèse de ADN. (47)

Actuellement, considérée comme prétraitement symptomatique en cas d'hyperleucocytose ou de thrombocytose supérieure à 1000 Giga/l. Également indiquée en cas d'espérance de vie limitée ou intolérance aux autres traitements (46), en plus de ça, c'est le traitement le moins nuisible qui aboutit à une rémission hématologique dans environ 70% des cas. Néanmoins, la réponse cytogénétique est rare. (48)

4.1.2. L'interféron alpha:

C'est un traitement standard depuis 1980. L'INF- α est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales. L'INF «interfère» dans le système immunitaire mais son mécanisme d'action dans la LMC demeure largement inconnu. Il a été le premier traitement qui peut engendrer des remissions hématologiques dans 50 à 80 % des cas (48) et aussi des réponses cytogénétiques dans 20% à 50 % des cas. (50)

4.2. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase:

Le devenir des malades atteints de la LMC s'est amélioré grâce aux ITK qui (51) perturbent les voies de transduction du signal des protéines kinases par plusieurs modes d'inhibition. (52)

A. Inhibiteurs de la tyrosine kinase de première génération:

a. Imatinib Mésylate (STI571) ou GLivec®:

Tout d'abord nommé STI571 (signal transduction inhibitor 571), c'est un ITK ayant une affinité sélective pour la kinase BCR-Abl. Agit par neutralisation de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR/ABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de celle-ci. En effet l'imatinib stabilise la forme inactive de la tyrosine kinase BCR-ABL. Donc, il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation, de la prolifération et l'induction de l'apoptose. (55.56.57)

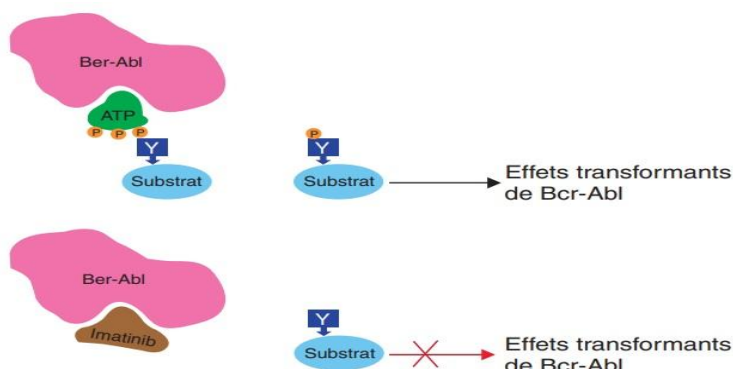


Figure 14: Mécanisme d'action de l'imatinib. *L'imatinib entre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du domaine tyrosine kinase d'Abl. Le blocage du site catalytique conduit à une inhibition de la phosphorylation des substrats cibles. (18)*

B. Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération:

Le dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers-Squibb):

Puissant inhibiteur de kinase multicible de deuxième génération à petite molécule de BCR-ABL. Recommandé dans la LMC en phase chronique, blastique ou accélérée résistante ou intolérante à l'imatinib. (59,60)

Inhibe la prolifération et l'activité kinase des lignées cellulaires de type sauvage et mutantes BCR-ABL résistantes à l'imatinib, à l'exception de celles porteuses de la mutation T315I.

Le nilotinib (Tasigna®, Novartis):

C'est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires Ph+. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. (57)

Bosutinib (Bosulif):

Le bosutinib, un double inhibiteur de deuxième génération des kinases Src et Abelson (Src/Abl), est actuellement approuvé en Europe et aux États-Unis pour le traitement des patients adultes en phase chronique (PC), en phase accélérée (AP) et en phase blastique (BP) de la LMC à chromosome Ph+ précédemment traitée avec un ou plusieurs ITK et pour qui l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des options thérapeutiques appropriées (en 2^{ème} intention). (61)

C. Les ITK de 3^{ème} génération:

Ponatinib: (IGLUCIB): Anticancéreux utilisé pour traiter les adultes atteints de LMC à ses différents stades. Il est indiqué chez les patients qui ne tolèrent pas le dasatinib ou le nilotinib ou qui ne répondent pas à un tel traitement, et pour lesquels un traitement ultérieur par l'imatinib n'est pas approprié. Ainsi que chez les malades qui présentent la mutation T315I. (57) C'est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL. Il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confère une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase. (57)

4.3. La greffe des cellules souches hématopoïétiques:

Si aucun des médicaments recommandés pour la LMC est efficace ou disponible, l'hématologue peut suggérer de recevoir des cellules souches d'un donneur en bonne santé. Cette procédure est appelée greffe de cellules souches allogènes (allo-SCT) et peut offrir un remède. La greffe de cellules souches peut être une possibilité pour les patients atteints de LMC en phase chronique qui ne répondent pas à deux ITK, ou plus. (46)

5. Le protocole thérapeutique:

Selon NCCN Guidelines version 2022 CML, Le schéma thérapeutique est en fonction des scores de gravité :

- Risque faible: ITK de 1ere génération (imatinib 400mg) **ou** ITK de 2eme génération (Bosutinib 400mg **ou** Dasatinib 100mg **ou** Nilotinib 300mg)
- Risque intermédiaire à haut : ITK de 2eme génération (Bosutinib 400mg **ou** Dasatinib 100mg **ou** Nilotinib 300mg **ou** ITK de 1ere génération (Imatinib 400mg).

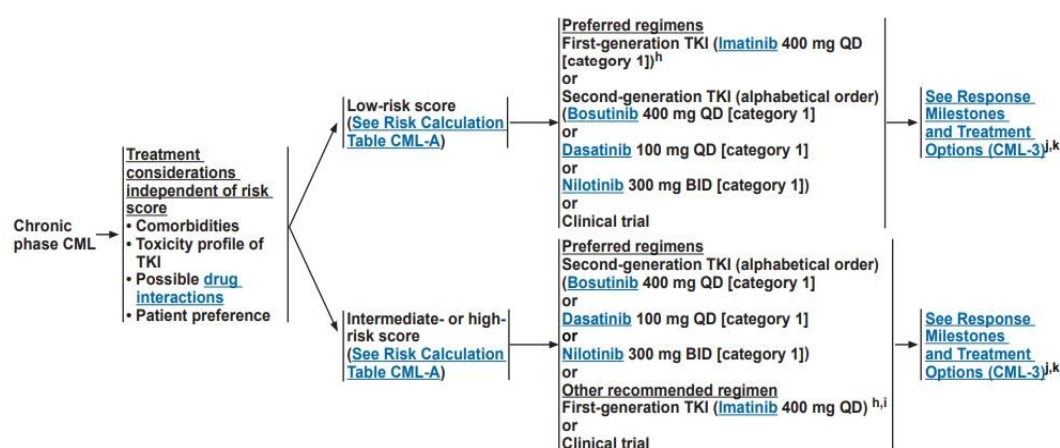


Figure 15: Schéma représentatif du protocole thérapeutique de la LMC selon NCCN 2023. (44)

6. Résistance aux ITK:

La prise en charge des patients atteints de LMC a été considérablement améliorée avec l'arrivée dans les années 2000 des ITK qui ont révolutionné le pronostic de la maladie et ont permis l'amélioration de la SG. Cependant, des échecs sont observés. L'apparition de mutations dans le domaine TK de la protéine BCR-ABL1, constitue une cause importante de résistance au traitement par les ITK et représente le mécanisme le plus étudié. (64)

6.1. Résistance dépendante au BCR-ABL:

Au niveau de BCR-ABL1, la cellule leucémique peut induire des résistances par amplification du gène de fusion ou par mutations dans le domaine tyrosine kinase d'ABL1. (64)

Actuellement, plus de 100 mutations ponctuelles de BCR-ABL1 sont décrites in vitro et in vivo. Elles peuvent toucher les 4 domaines fonctionnels du domaine kinase:

- La boucle de phosphorylation où s'insère l'ATP (boucle P, aa 248-255).
- Le domaine de liaison aux ITK (F311, T315 et F317).
- Le domaine catalytique (aa 351-359).
- La boucle d'activation qui détermine la configuration active ou inactive de la kinase (boucle A, aa 379-396).(64)

Les mutations les plus fréquemment retrouvées sous imatinib quelle que soit la phase de la LMC, concernent essentiellement 10 résidus M244, G250, Y253, E255, T315, F317, M351, E355, F359 et H396. (64)

Les rechutes après dasatinib sont souvent associées aux mutations somatiques V299L, F317K/V/I/C, T315A, ou T315I, alors que les rechutes après nilotinib sont plutôt associées aux mutations Y253H, E255K/V, F359V/C/I, ou T315I. (64)

Aucun de ces 3 ITK ne peut contrecarrer la mutation T315I qui touche la thréonine “gate keeper” du domaine kinase. Cette mutation résiste aussi au bosutinib mais elle est sensible au ponatinib. (64)

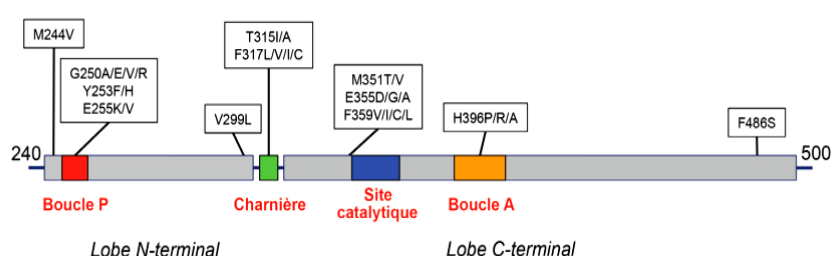


Figure 16: Les mutations du domaine kinase BCR-ABL. (65)

Les mutations :	Le traitement :
T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, Bosutinib ou Ponatinib
V299L	Nilotinib ou Ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/K	Dasatinib, Bosutinib, Nilotinib

Tableau 3: Tableau représentant les options de traitement. *Il convient encore de confirmer si le Bosutinib peut traiter efficacement les patients avec des mutations, y compris E255V ou E255K. (51)*

6.2. Résistance indépendante du BCR-ABL:

1. La pompe d’efflux PgP: Par analogie avec d’autres modèles cancéreux, une augmentation de l’expression du gène MDR1 (déterminant la synthèse de la pompe d’efflux de la PgP – glycoprotéine P) a été initialement décrit au sein d’une lignée cellulaire LAMA84R résistante à l’Imatinib.

2. La séquestration extracellulaire de l’Imatinib : L’étude in vivo de modèles murins a suggéré un mécanisme possible de résistance par modification de la biodisponibilité de l’Imatinib. L’acide glycoprotéine (AGP), protéine plasmatique, lie

l'Imatinib, diminuant ainsi sa distribution tissulaire.

3. La concentration plasmatique de l'Imatinib : En plus de l'accessibilité de l'Imatinib à sa cible, il est à noter que la résistance peut également être liée à une concentration plasmatique insuffisante d'Imatinib.

4. L'activation d'autres tyrosines kinases : Un modèle de cellules K562, résistantes à l'Imatinib, mais présentant une diminution du taux d'expression du transcrit BCRABL, a permis de montrer que la résistance pouvait résulter de l'activation de la voie des Src kinases.

5. L'altération de la stabilité génétique et génomique : Dans les cellules leucémiques, en plus de l'avantage de prolifération que confère BCR-ABL, il a été démontré que l'activité de ce gène de fusion peut être à l'origine d'une instabilité génétique en affectant les voies de réparation de l'ADN.

6. L'altération épigénétique : Des altérations épigénétiques touchant l'ADN et la chromatine sont capables de modifier l'expression des gènes et la stabilité de génome rencontrée lors du développement de LMC ou de la résistance à l'Imatinib. Ces altérations épigénétiques sont aussi transmissibles lors de la mitose. (18)

7. Réponse au traitement:

7.1. Réponses hématologique:

❖ Réponse hématologique complète (RCH):

Normalisation de la NFS: Leucocytose inférieure à 9 000/mm³ avec une formule leucocytaire normale (absence de blastes, de promyélocytes, de myélocytes et de métamyélocytes). Taux de plaquettes inférieur à 450 000/mm³, et disparition de tous les symptômes et signes cliniques de la maladie, en particulier de la splénomégalie.

(16)

❖ Réponse hématologique partielle (RPH):

Diminution de plus de 50 % des leucocytes jusqu'à une leucocytose inférieure à 20 000/mm³. **(16)** Ou une normalisation de la formule sanguine avec persistance d'une splénomégalie ou d'éléments myéloïdes immatures circulants ou d'une thrombocytose supérieure à 450 000/mm³. **(16)**

7.2. Réponse cytogénétique complète (CCyR):

L'analyse cytogénétique des cellules de la MO ne montre pas des cellules portant le chromosome de Philadelphie dans au moins 20 métaphases. **(66)**

- Complète si $Ph1=0$.
- Partielle si $1\% \leq Ph1 \leq 35\%$.
- Majeure si $0\% \leq Ph1 \leq 35\%$.
- Mineure si $36\% \leq Ph1 \leq 65\%$.
- Minimale si $66\% \leq Ph1 \leq 95\%$.
- Absente si $Ph1 > 95\%$. **(66)**

7.3. Réponse moléculaire:

La réponse moléculaire peut être considérée comme précoce, majeure ou profonde (ou complète selon le National Comprehensive Cancer Network) en fonction du résultat obtenu.

RM1: < à 10%: RM précoce.(à 3 mois)

RM2: < à 1%.

RM3: <à 0,1%: RMM (majeure).

RM4: < à 0,01% RMP (profonde).

RM4,5: <à 0,0032% RMP (profonde).

RM5: < à 0,001% RMC complete.

❖ Réponse moléculaire majeure (MMR):

Lorsque le ratio BCR-ABL/ABL diminue d'au moins 3 logarithmes décimaux sur une période donnée, c'est la raison pour laquelle plusieurs points de suivi dans le temps sont nécessaires.

Réponse hématologique complète	Leucocytes < 10_10 ⁹ /L Absence de granulocytes immatures Basophiles < 5 % Plaquettes < 450_10 ⁹ /L Rate non-palpable
Réponse cytogénétique (CyR)	Complète Ph+=0 ou < 1 % du taux de nucléide BCR-ABL+ par <i>iFISH</i> sur ≥ 200 cellules Majeure si 0 % ≤ Ph1 ≤ 35 % Partielle si 1 % ≤ Ph1 ≤ 35 % Mineure si 36 % ≤ Ph1 ≤ 65 % Minimale si 66 % ≤ Ph1 ≤ 95 % Absente si Ph1 > 95 %
Réponse moléculaire (MR)	Réponse moléculaire majeure (RMM) : niveau du transcrit <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,1 % (IS) Réponse moléculaire profonde : MR ⁴ <i>BCR-ABL</i> niveau du transcrit <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,01 % (IS), ou absence du transcrit sur au moins 10 000 transcrit ABL ou 24 000 GUS MR ^{4.5} <i>BCR-ABL</i> niveau du transcrit <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,0032 %, ou absence du transcrit sur au moins 32 000 transcrit ABL ou 77 000 GUS

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des réponses au traitement. *Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de l'ESMO, 2017. (66)*

8. Evaluation du délai de la réponse au traitement:




Période	 Réponse optimale	 Avertissements	 Echec
Au diagnostic	Ne s'applique pas dans cette phase	Aberrations chromosomiques additionnelles (ACA) à haut risque dans les cellules avec le chromosome de Philadelphie Risque élevé par le score ELTS	Ne s'applique pas dans cette phase
À 3 mois	<i>BCR-ABL</i> ≤10% dans le test PCR	<i>BCR-ABL</i> >10% dans le test PCR	<i>BCR-ABL</i> >10% dans le test PCR si confirmé dans 1 – 3 mois
À 6 mois	<i>BCR-ABL</i> ≤1% dans le test PCR	<i>BCR-ABL</i> >1–10% dans le test PCR	<i>BCR-ABL</i> >10% dans le test PCR
À 12 mois	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1% dans le test PCR	<i>BCR-ABL</i> >0,1–1% dans le test PCR	<i>BCR-ABL</i> >1% dans le test PCR
Ensuite, à tout moment au cours du traitement	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1% dans le test PCR*	<i>BCR-ABL</i> >0,1–1% dans le test PCR Perte de ≤0,1% (MMR)*	<i>BCR-ABL</i> >1% dans le test PCR Mutations de résistance Aberrations chromosomiques additionnelles (ACA) à haut risque dans les cellules avec le chromosome de Philadelphie

Tableau 5 : Tableau d'évaluation des réponses au traitement. *La perte de MMR (Niveau du *BCR-ABL* >0,1%): Est un échec après TFR.Chez les patients qui tentent la TFR, la réponse optimale à tout moment est *BCR-ABL* ≤0,01% (MR4). Un changement de traitement peut être envisagé si une MMR après 36 à 48 mois de traitement n'est pas atténué. (65)*

Chapitre IV:

Partie

pratique.

L'objectif du travail:

Le but principal de ce travail est d'effectuer une étude comparative entre les différents scores pronostiques de la LMC en phase chronique par rapport à la réponse au traitement.

A. Matériels

1. Patients: C'est une étude rétrospective de type comparative, portant sur des patients pris en charge au niveau du centre anti cancer (CAC) de Blida. Notre population a été sélectionnée à partir des dossiers des patients inscrits pour la LMC au niveau du service d'hématologie et le laboratoire central de l' EHS, sur une période allant du janvier 2022 au mars 2023.

On a inclus dans notre série d'étude, les patients diagnostiqués de la LMC depuis 3 mois ou plus. Avec les données biologique, clinique et personnels connues à l'admission (Age, FNS, Taille de la rate, Taux de blastes, myélémie). Ainsi les scores pronostiques pris en compte au moment du diagnostic (Sokal, Elts).

2. Automates:

FNS : Le système d'hématologie automatisé SYSMEX XT-4000i, utilise la puissance de la cytométrie en flux fluorescente et la technologie de focalisation hydro dynamique, il fournit la sensibilité nécessaire pour mesurer et différencier les types de cellules dans le sang total et les échantillons de fluides corporels.

Frottis sanguine: Un frottis sanguin est une goutte de sang étalée sur une lame de microscope de manière à obtenir une seule couche de cellule. Après coloration par MGG et fixation, l'étude morphologique des éléments figurés du sang pourra être

effectuée.

Cytogénétique:

- ✓ Le caryotype.
- ✓ La FISH.

Biologie moléculaire:

- ✓ RT-PCR: La RT-PCR peut se faire dans un appareil particulier qui permet de visionner en temps réel la synthèse des fragments d'ADN. Pour cela, des molécules fluorescentes qui se fixent sur l'ADN complémentaire sont utilisées. La fluorescence de l'échantillon augmente proportionnellement au nombre de molécules d'ADN.
- ✓ Xpert® BCR-ABL Ultra. (Annexe 2,3) : L'essai Xpert BCR-ABL Monitor (Cepheid®) et sa nouvelle version l'Xpert BCR-ABL Ultra (développé en 2015), est un test automatisé qui permet la quantification des deux transcrits chimériques majoritaires de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC): les transcrits b2a2 et b3a2 (Mbc).

Système permettant la réalisation de test de biologie moléculaire (PCR, nested PCR et RT-PCR en temps réelle), de manière flexible, à la demande, avec un temps de rendu de résultat rapide (60 min pour la détection des 14 HPV à haut risque).

B . Méthodologie: Il s'agit d'une étude rétrospective de type comparatif. Elle est menée sur une période allant de Janvier 2022 jusqu'au mars 2023. On a suivi les étapes suivantes :

1. Collecte des échantillons: Les prélèvements sanguins sont reçu au laboratoire hématologie et leur conformité est vérifiée avant de procéder à l'enregistrement et aux

étapes analytiques.

2. Conditions de prélèvement: En pratique, les examens sont réalisés sur échantillon de sang veineux, doivent être effectués selon les conditions de prélèvement :

- Les échantillons doivent être recueillis stérilement,
- On doit vérifier l'aspect anormal de l'échantillon, quantitativement et qualitativement (aspect laqué, dilué, présence de caillots, volume insuffisant)

3. Traitement des échantillons:

A. Réalisation du frottis sanguin manuel :

Une goutte de sang de petite taille prélevée sur tube EDTA est déposée sur une lame porte-objet lavée et dégraissée à l'aide d'une pipette pasteur à usage unique. Une lame rodée de largeur inférieure à celle de la lame porte-objet est amenée au contact de la goutte de sang selon un angle de 45° afin que le sang se répartisse sur toute la largeur de la lame rodée. L'étalement de sang s'effectue par glissement de la lame rodée d'un mouvement régulier uniforme sur la lame porte-objet. Le frottis obtenu doit avoir une longueur correspondant aux 2/3 environ de la longueur de la lame porte-objet. Le frottis est immédiatement séché par agitation manuelle.

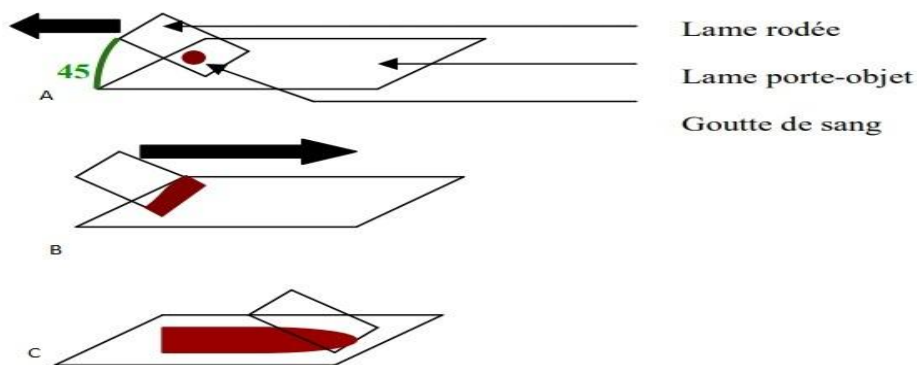


Figure 18: Réalisation du frottis sanguine manuel .

A/ Plasser une lame de verre incline à 45°/ B: Laisser la lame du dessus venir en contact avec la goutte du sang, qui va remonter sur la lame, par capillarité./ C:Tirer la lame dans le sens de gauche à droite pour étaler le frottis sanguine.

➤ **Coloration au May-Grünwald Giemsa:**

Les frottis sanguins sont colorés au May-Grünwald Giemsa (MGG) par un automate à coloration (Aerospray, Wescor, 7150 Hematology Slide Stainer Cyto centrifuge)

1-Fixation: Placer la lame du frottis sur un support horizontale, ensuite verser sur la lame 15 gouttes de colorants May-Grünwald pur, puis Laisser agir 3 minutes.

2-Coloration au May-Grünwald: Ajouter autant de gouttes d'eau neutre que de gouttes de colorant, Laisser agir 2 minutes. Puis rejeter le colorant par un jet d'eau neutre.

3-Coloration au Giemsa: Préparer la dilution de Giemsa pendant les 3 minutes precedents: pour cela, introduire 20 cm³ d'eau neutre dans éprouvette graduée, ajouter trente gouttes de coloration de telle manière que celui-ci reste à la surface de l'eau neutre.

Verser le contenu de l'éprouvette dans une boîte de Laveran. Dès que la lame est prêtée, mélanger en agittant doucement (le pouvoir colorant est maximum au moment du mélange).

Deposer la lame dans la boîte, laisser agir 20 minutes puis rincer sous un jet d'eau neutre.

4- Séchage: Attendre au moins 5 minutes avant l'examen microscopique du frottis.

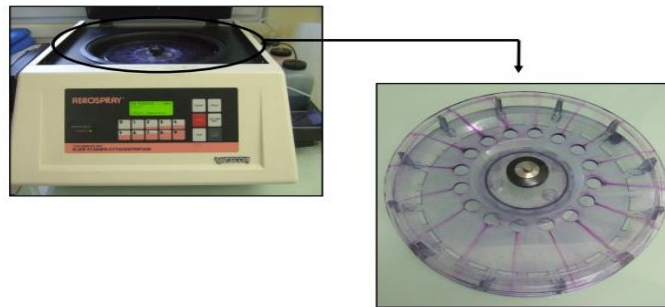


Figure 29 : Automate à coloration avec carroussel de chargement de lames pour frottis sanguins et médullaires.

➤ **La lecture au microscope:**

A l'aide du microscope objectif Gx100 sous immersion. On apprécie des populations plaquettaire et leucocytaire avec identification des agrégats plaquettaires et leucocytaires éventuels. (Annexe 4 , 5)

B. Cytogénétique:

❖ **Caryotype:**

Se fait sur prélèvement médullaire.

❖ **La FISH:**

Se fait en cas d'échec du caryotype ou d'anomalie cryptique.

C. Biologie moléculaire:

❖ RT-PCR :

Extraction de ARN:

Le kiste "Pure Link TM Total RNA Blood kit est optimisé pour une utilisation avec le sang total humain pour la stabilisation et l'extraction d'ARN.

1- Dans un tube stérile ajouter 100µl du sang frais + 500 µl de lysis buffer. Puis incubé 10 min sur glace (vortex 2-3 fois).

2- centrifuger à 4°C pendant 10 min à 400g. (Annexe 6) Et éliminer le surnageant.

3- resuspendre le culot (leucocytes) dans 200µl de (L5) + vortex. Puis centrifuger à 4°C pendant 5min à 400g.

4- éliminer le surnageant (si le culot est encore rouge refaire l'étape pour avoir un culot blanc) Puis resuspendre le culot en 350 µl de lysis Buffer (L3) + vortex.

5- ajouter 350µl de l'éthanol à 70% + vortex. Ensuite préparer le filtre spin cartilage + collection tube et transféré le lysat de l'étape 9.

6- centrifuger à 8000 g pendant 1min à t° ambiante. Et recharger le tube collecteur.

7- ajouter 700µl de Wash buffer (W4). Puis centrifuger à 8000g pendant 30sec à t° ambiante.

8- ajouter 500 µl de Wash buffer (W5). Puis centrifuger 8000g pendant 30sec à t° ambiante.

9- ajouter 30-100µl RNase -Free water au filtre dans un eppendorf. Puis incubation 1min à t° ambiante. Et centrifuger 8000g 1min A t° ambiante.

10- la quantité d'ARN a été mesurée à l'aide d'un appareil de spectrométrie. En fin conserver l'ARN dans une température -80°C.

REVERS TRANSCRIPTION

Volume finale à préparer est de 20 µl.

- 1) Laisser le composant du kit décongelé sur la glace. Puis préparer la RT master mix dans un bain de glace selon le protocole (Annexe 7 et 8)
- 2) Placer le master mix 2XRT sur de la glace et mélanger doucement. Ensuite mettez 10ml de 2xRT master mix dans chaque puits.
- 3) Puis ajouter 10ml de RNA des patient dans chaque puits. Et seller les puits avec un film adhésif. Bien mélanger afin éliminer éventuelles bulles air.
- 4) Placer la plaque dans le thermo cycler, régler le Template selon le schéma suivant. (annexe 9)
- 5) conservation de l'ADN complémentaire pendant 4h dans une température -20°C.

PCR qualitative:

Le kit « TaqMAN® Universal PCR Master Mix » est utilisé pour la détection des mutations de gène bcr-abl.

Protocole :

A- Décongeler sur de la glace et remettre complètement en suspension en agitant doucement au vortex puis centrifuger brièvement pour amener le liquide au fond du tube des :

-Taq Man gène expression assay (20X).

-échantillon d'ADNc.

B- Mélanger le réactif master mix en faisant doucement tourner le flacon. Puis calculez le nombre de réactions dont vous avez besoin pour chaque dosage. Assurez-vous d'inclure pour chaque échantillon d'ADNc.

➤ TaqMan gene expression assay (FAM).

➤ Control endogène (FAM).

➤ Control négatif.

C- Pour chaque échantillon à analyser en cinq exemplaire suivez les volumes. (annexe 10) ensuite sceller la plaque avec le film adhésif et chargez-la dans l'instrument.(**Annexe 11**)

❖ **Le GèneExpert:**

- Une extraction des ARN totaux

- Une Reverse transcription des ARN extraits

-Une PCR quantitative en temps réel : il s'agit d'une PCR niche avec deux couples d'amorces et deux sondes marquées, spécifiques des gènes BCRABL et ABL: Un couple d'amorces externs (en vert) sert à initier la transcription inverse (phase RT) et le 1er tour de PCR (15 cycles). Un couple d'amorces internes (en orange) sert à initier le 2ème tour de PCR (PCR nichée) en 35 cycles qui correspond en fait à la PCR en temps réel. La sonde spécifique de BCR-ABL (en vert) est marquée en 5' par le fluorophore FAM (Reporter) et par le fluorophore QSY7 (Quencher) en 3'; elle s'hybride à l'exon a2 de d'ABL. La sonde spécifique du gène ABL (en orange) est marquée en 5' par le fluorophore Texas Red(TxRd) et le fluorophore QSY21 (Quencher) en 3' ; elle s'hybride à la jonction a2 et a3 du gène ABL.

-Le logiciel effectue une analyse des données de fluorescence pour déterminer les Ct ABL et BCRABL pour chaque échantillon et calcule le ratio rapporté au standard international BCR-ABL/ABL (%) IS en utilisant : le delta Ct (ΔCt) = Ct ABL – Ct BCR-ABL.

4. Collecte des données:

Les informations recueillies étaient:

1. Les aspects sociodémographiques: l'âge, le sexe, profession et origine.

2. Les données cliniques: Circonstances de découverte, délai du diagnostic, les antécédents médicaux et familiaux, la splénomégalie, et les co-morbidité.

3. Les aspects biologiques : FNS, Frottis sanguine, frottis médullaire.

4. Les données de biologie moléculaire et cytogénitique: Fich, Caryotype, RT-PCR et GèneExpert.

5. Les données thérapeutiques.

6. Le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement.

7. Calcul des scores.

5. Traitement des données:

Pour le traitement des données, on a utilisé l'EXCEL, le logiciel SPSS IBM et le logiciel OPENEPI.

- Les caractéristiques des patients ont été décrites sous forme de pourcentage (incidence), moyenne et écart type.
- Pour les variables qualitatives: on a utilisé les tests de Ki-Deux .
- Pour toutes les analyses, $p \leq 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.
- Pour exprimer l'intensité de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie, on a utilisé le risque relatif (RR), qui est le rapport de l'incidence de la maladie chez les exposés sur l'incidence chez les non exposés. Il mesure l'augmentation du risque de maladie chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés, et il s'interprète de la manière suivante:

- Un $RR=1$ signifie qu'il n'existe pas de différence d'incidence entre les sujets exposés et ceux qui ne le sont pas. Le facteur d'exposition étudié n'est pas associé à l'apparition de la maladie.
- Un $RR>1$ signifie que le facteur est lié positivement à l'apparition de la maladie
- Un $RR<1$ signifie que le facteur d'exposition est un facteur protecteur.

6. Résultats:

6.1. L'age:

La moyenne d'âge de notre population est de **56,23 ans** dont **56,67%** des patients avec une tranche d'âge inférieure ou égale à 57ans, et **43,33%** des patients avec une tranche d'âge supérieur à 57ans. L'écart type est de 13,947ans.

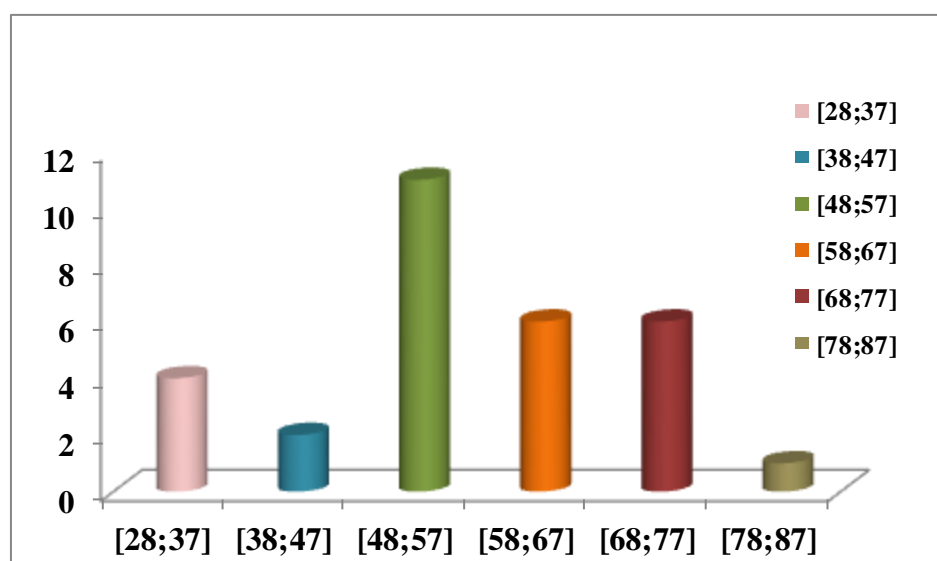


Figure 19: Histogramme représentant les patients en fonction de leur age.

Notre moyenne d'âge est proche à celle rapportée dans les pays occidentaux, où l'âge médian des patients atteints de LMC est environ 57 ans, en Asie et en Afrique, l'âge

médian au diagnostic est < 50 ans, selon l'ELN2020 ainsi de nombreux auteurs africains situent la moyenne d'âge environ 40,52 +/- 15,21 ans (68). Néanmoins des auteurs algériens dans une étude sur la population Algérino-tunisienne à propos de 1349 cas ont trouvé que l'âge médian au diagnostic est de 48 ans avec des extrêmes allant de 03 à 90ans, on note un pic de fréquence dans la tranche d'âge (45-49ans).

ELN2020	Les pays occidentaux	L'age moyen: 57ans
	Asie et Afrique	Inférieur à 50ans
Étude Algérino-Tunisienne 2016	L'age moyen est de 48ans (tranche d'age de 3ans à 90ans) Avec un pic dans intervalle de : 45ans -49ans (21)	
Chetcha et al àYaounde au Cameroune 2016	L'age varie entre 15 et 71ans avec une moyenne de 39,15.(69)	
Auteurs africains à Togo 2012	la moyenne d'age est environ 40,52 +/- 15,21 ans (68).	

Tableau 6 : Les moyennes d'âge dans la littérature internationale.

Ces résultats montrent que la LMC est une affection fréquente chez l'adulte jeune, (89)

6.2. Le sexe:

Une prédominance masculine est notée dans notre série. Le sexe masculin représente **Vingt cas**, soit **66,67 %**. Alors que le sexe féminin ne représente que **Dix cas**, soit **33,33 %**. Le sexe ratio de notre population est: Effectif Homme / Effectif Femme (H/F) = 2 (69)

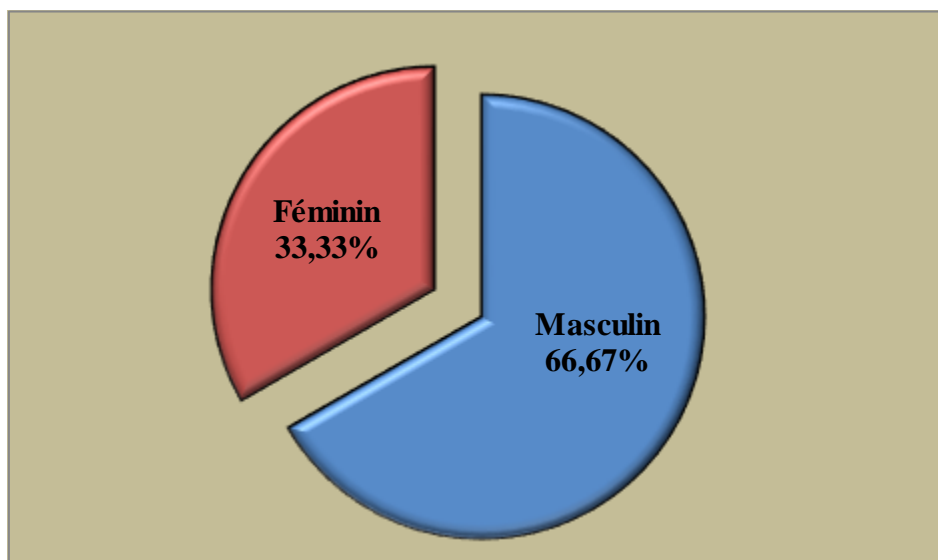


Figure 20: Représentation des patients selon le sexe.

Nos résultats concordent avec les résultats élaborés par les auteurs de l'étude Algéro-Tunisienne, ainsi les auteurs africains au Cameroune (Luatti et al et Kantarjian et al). (69)

L'étude Algéro-Tunisienne 2016	Prédominance masculine, avec sexe-ratio : 1,2
Luatti et al et Kantarjian et al. Yaounde au Cameroune 2016	Prédominance masculine, avec sexe-ratio : 1,8

Tableau 7 : La prédominance du sexe selon la littérature.

Le sexe masculin est plus vulnérable aux divers professions qui peuvent les exposer aux facteurs de risques de la LMC tels que les irradiations ionisantes et les produits chimiques.

6.3. Les données cliniques:

6.3.1. Les circonstances de découverte:

Sur une population de 30 patients, les motifs de consultations sont les suivants:

Le motif de consultation:	N	%
Fortuite suite à une hyperleucocytose	14	46,66
Asthénie profonde, Vertiges et céphalées	7	23,33
Splénomégalie	20	66,66
Syndrome hémorragique	2	6,66

Tableau 8: Les motifs de consultation dans notre série.

Dans 46,66 % de notre série constituée de 30 patients, on a noté une découverte fortuite suite à une hyperleucocytose majeure, ce résultat est légèrement inférieur par rapport au résultat des auteurs de l'étude Algéro-Tunisienne en 2016 effectuée sur 1349 cas, puisque ils ont révélé une découverte fortuite par hyperleucocytose dans 30,5% de leur population.(77)

On a noté l'asthénie dans 23,33 % de nos patients. Ce résultat concorde avec le résultat des auteurs de l'étude Algéro-Tunisienne en 2016, puisque ils ont retrouvé 24,6 % de leur population avec une asthénie comme circonstance de découverte.(77)

La SPM dans notre population a pas été noté chez 66,66 %. Notre résultat est légèrement supérieure à celui des données algériennes retrouvé par Abdennasser et al en Algérie qui était de 59,5%. (77). On a révélé que la SPM est le motif majoritaire

chez notre population.

6.4. Données biologiques:

6.4.1. Taux de globules blancs au diagnostic:

Le taux moyen des GB est de 237, 71 G/L avec un taux maximale de 716 G/L et un taux minimale de 111, 6 G/L. (92)

Maximum	716 G/L
Minimum	111,6 G/L
Moyenne	237,71 G/L
Ecart Type	156,89 G/L

Tableau 9: Taux de GB au moment du diagnostic.

Le taux moyen des GB dans notre série est légèrement supérieur à celui retrouvé par des auteurs algériens qui est de 171, 223 G/L avec des extrêmes allant de 34 ,700 à 984, 800 G /L, (92)

Notre résultat est supérieur à celui obtenu par les algériens L.Zatla et Col (71), qui trouvaient que 72% de leurs patients ont eu une hyperleucocytose. L'hyperleucocytose s'impose dans la LMC suite a l'atteinte de la lignée granuleuse neutrophile.

6.4.2. Taux de plaquettes au diagnostic:

Le taux moyen des plaquettes dans notre série est de 320, 06 G/L. Avec un taux maximale de 676 G/L et un taux minimale de 86 G/L.

Maximum	676 G/L
----------------	---------

Minimum	86 G/L
Moyenne	320,06 G/L
Ecart Type	134,18 G/L

Tableau 10: Taux des plaquettes au moment du diagnostic.

6.4.3. Taux d'hémoglobine au diagnostic:

Le taux moyen de l'Hb dans notre série est de 10 g/dL. Le taux maximale note est de 13, 20 g/dL, tandis que le taux minimale est de 6, 70 g/dL

Maximum	13,20 g/dL
Minimum	6,70 g/dL
Moyenne	10 g/dL
Ecart Type	1,79 g/dL

Tableau 11: Taux d'hémoglobine au moment du diagnostic.

6.5. Les examens cytogénétique et moléculaire au moment du diagnostic:

6.5.1. Les examens d'évaluation cytogénétique:

Au moment du diagnostic les examens cytogénétique et moléculaire effectués sont les suivants:

Tous les patients de notre série ont bénéficiés de l'examen cytogénétique caryotype au moment du diagnostic, 15 ont fait le test de FISH car on a eu un echec au test caryotype, et 7 patients uniquement ont fait la RT-PCR.

7. Les co-morbidité:

Dans notre population on a noté la presence des co-morbidités suivantes:

Co-morbidités	PATIENTS
Hypertension	11
Diabète	7
HTA et Diabète	4
Goitre	4

Tableau 12: Nombre des patients en fonction des paramètres de co-morbidité.

L'hypertension artérielle et le diabète représentent les co-morbidités les plus rencontrées chez nos notre population. Alors que des auteurs africains à Yaounde au Cameroune ont trouvé les co-morbidité suivantes. (69)

Répartition des comorbidités dans la population		
Comorbidités	Effectif	%
Stress	35	32,1
Paludisme	24	22,3
Gastrite	19	16,9
Hypertension artérielle	18	16
Diabète	4	3,5
Asthme	3	2,6
Ulçère gastrite	2	1,78
Lombarthrose étagée	1	0,9
Hypertrophie bénigne de la prostate	1	0,9
Tuberculose	1	0,9
Condylome utérin	1	0,9
Grossesse	1	0,9
Aucune comorbidité	2	1,78

Tableau 13: Tableaux représentatif des co-morbidités au Cameroune

8. Les scores pronostiques de la LMC:

SOKAL			ELTS		
Faible	Intermédiaire	Haut	Faible	Intermédiaire	Haut
15	7	8	13	9	8

50%	23,33%	26.67%	43,33 %	30%	26,66 %
-----	--------	--------	---------	-----	---------

	Risque faible		Risque intermédiaire		Risque haut	
Eln2020	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
Nccn 2022	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS

Tableau 14 : Nombre des patients en fonction des score de gravité SOKAL et ELTS dans notre population

Par rapport au score de score de Sokal : la majorité des patients ont été classé dans la catégorie de faible de risque.

Par rapport au score ELTS : la catégorie de risque faible regroupe plus de patients par rapport aux autres groupes.

Les deux scores classent plus de patients dans la catégorie à faible risque comparativement aux autres groupes à risque (intermédiaire et haut).

Tableau 15 : Nombre des patients en fonction des score de gravité SOKAL et ELTS selon l'ENL 2020 et NCCN 2023

%	50	40	26,66	30	23,33	30
---	----	----	-------	----	-------	----

9. Les données thérapeutiques:

Traitement	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
1er ligne	28	2	0
2ème ligne	1	2	1
3ème ligne	0	1	0

Tableau 16 : Tableau représentatif du protocole thérapeutique selon les lignes de traitement

L'imatinib a été le traitement indiqué en première ligne dans 93, 33 % de la population (28 patients). Dont deux patients ont passé de l'imatinib vers le dasatinib, Alors qu'un 3ème patient a passé de l'imatinib vers le nilotinib puis vers le dasatinib.

Le dasatinib a été le traitement indiqué en première ligne dans seulement 6, 67% des cas (2 patients). Dont un patient a passé du dasatinib vers l'imatinib.

Scores	Traitement	IMATINIB	DASATINIB	NILOTINIB
SOKAL	Faible	15	0	0
	Intermédiaire	7	0	0
	Haut	5	3	0
ELTS	Faible	13	0	0
	Intermédiaire	9	0	0
	Haut	5	3	0

Tableau 17 : Le protocole thérapeutiques selon les scores pronostiques

Selon NCCN 2023, chez les malades à score pronostique faible , la prescription d'un ITK de 1ere generation (imatinib) est recommandé en première ligne de traitement . Alors que chez les patients à score intermédiaire ou haut, les ITK de 2eme generation sont recommandé en première ligne de traitement.

Les résultats de notre travail ne ne concorde pas avec les recommandations de NCCN2023, car la majorité nos patients qui présentent un score intermédiaire ou élevé, sont sous imatinib en première ligne de traitement, et ceci est dus au non respects des recommandations.

9.1. Evaluation de la réponse au traitement:

Les résultats étaient comme suit :

Evaluation de la réponse	Hématologique	Moléculaire		
		Évalué par GeneExpert	Evalué par Rt-PCR	
	Réponse hématologique complete (RHC)	Pas de réponse	RM ³	RT-PCR negative
3 mois	24 (80 %)	2 (6,66 %)	1	1 (3,33%)
6 mois	2 (6, 66 %)	5 (16,66)	2	3 (10%)
12 mois	MAINTENUE	1 (3,33%)	0	1(3,33%)
Total (N=30)	26 (86%)	8 (26,66%)	3(10%)	4 (13,33%)

Tableau 18: Représentation de l'évaluation des réponse aux traitement.

- **A 3 mois du traitement :**

La réponse hématologique est obtenue chez 80 % des malades.

La réponse moléculaire est obtenue chez 6, 66 % seulement de la population.

- **A 6 mois du traitement :**

La réponse hématologique est obtenue chez 6, 66 % seulement des malades.

La réponse moléculaire est obtenue chez 16, 66% seulement de la population.

- **A 12 mois du traitement :**

La réponse hématologique est maintenue chez 86, 66 % des malades.

La réponse moléculaire est obtenue chez 3, 33 % seulement de la population.

- ❖ La réponse moléculaire a été évalué pour seulement 15 patients soit 50% de la population, par le Gene Expert ou par la RT-PCR :

Les réponses moléculaire par GèneExpert a été évalué pour 11 patients:

- Absence de la réponse moléculaire (RM²) chez 6 patients soit 20% de la population.
- La réponse moléculaire (RM³) est obtenue chez 3 patients soit 10% (RMM inférieur à 0, 1).
- Un cas d'échec à 6 mois : BCR-ABL >10%
- Un cas d'avertissement à 6 mois : BCR-ABL de 1 à 10%

La moitié de notre série n'a pas bénéficié de test d'évaluation de la réponse moléculaire, et ceci est due à l'indisponibilité des moyens (Kit de réactifs).

L'absence de la réponse moléculaire chez une grande partie de notre série est la conséquence de l'indisponibilité des ITK de 2eme generation, ce qui a conduit au non respect des recommandations.

10. Corrélation entre les scores et la réponse:

10.1. Correlation entre scores et la réponse hématologique:

a. Corrélation entre SOKAL et la RH à 3 mois:

Sokal	Absence de RH3	Présence de RH3	Pearson Ch-Square
Haut	4 (13, 33%)	3 (10%)	0,018
Intermédiaire	1 (3, 33%)	7 (23, 33%)	
Faible	1 (3, 33%)	14 (80%)	
Total	6 (20%)	24(80%)	

Tableau 19: Corrélation entre le score sokal et la RH à 3 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,018 (inférieur à 0, 05). Donc il existe une différence significative entre l'absence et la présence de la réponse hématologique à 3mois par rapport aux différents categories du score SOKAL.

- **Sokal faible:** La majorité des patients soit 80% ont eu une RHC à 3mois.
- **Sokal intermédiaire:** La RHC à 3 mois est obtenue chez 23, 33 % des patients.
- **Sokal haut:** Seulement 10 % patients ont obtenue une RHC à 3mois.

Sokal	Absence de RH3	Presence RH3	Mid-P-Exact: P2	Risque relative	Intervalle de confiance	Risque de rechute chez les exposés	Intervalle de confiance

Haut exposés	(les 4	3	0.02153	15,48	1,43-489	94,64%	33,35-99,97
Faible	1	14					

Tableau 20: Corrélation entre le risque haut et intermédiaire du score sokal et la RH à 3 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,02 (inférieur à 0,05). Ce qui fait que la différence est significative dans la RH à 3 mois entre les deux groupes (Haut et faible) du score Sokal.

Sokal	Absence de RH3	Presence RH3	Pearson Ch-Square:P1	Mid-P-Exact: P2	Risque relative	Intervalle de confiance	Risque de rechute pour les exposés	Intervalle de confiance
Intermédiaire (les exposés)	1	7	0,018	0.6957	1.936	0.04508, 83.19	50%	-100et 97.29
Faible	1	14						

Tableau 21: Corrélation entre le risque faible et intermédiaire du score sokal et la RH à 3 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,018 (inférieur à 0,05). Donc il existe une différence significative dans la RH à 3 mois entre les deux catégories de risqué de Sokal 5 intermédiaire et faible)

- Alors qu'il n'existe pas de différence significative dans la RH à 3mois entre les deux categories de risques (intermédiaire et haut) puisque le Pearson Chi-Square est égale à 0,1072 (supérieur à 0,05) .

b. Corrélation SOKAL et la RH à 6mois:

Dans notre population:

Sokal	Absence de RH6	Présence de RH6	Pearson Chi-Square
Haut	3 (10%)	2 (6,66%)	0,023
Intermédiaire	1(3, 33%)	7 (23, 33%)	
Faible	0	13 (43, 33%)	

Tableau 22: Corrélation entre le score de sokal et la RH à 6 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,023 (inférieur à 0, 05). Donc il existe une différence significative entre l'absence et la présence de la réponse hématologique à 6mois par rapport au categories à risque du score SOKAL.

- **Sokal faible:** La majorité des patients soit 43, 33% ont eu une RHC à 6mois. Alors que aucun patients n'a obtenue la RHC à 6mois
- **Sokal Intermédiaire:** La RHC à 6mois est obtenue chez 23,33 % des patients. Tandis que 3, 33% de la population n'ont pas obtenue la RHC à 6mois.
- **Sokal haut:** Seulement 6, 67 % patients ont obtenue une RHC à 6mois., Tandis que 10 % ont pas obtenue .

Sokal	Absence de RH6	Presence RH6	Mid-P-Exact: P2
Haut	3 (10%)	2 (6, 66%)	0,01

Faible	0	13(43, 33%)	
---------------	----------	--------------------	--

Tableau 23: Corrélation entre le risque haut et faible du score sokal et la RH à 6 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0, 01 (supérieur à 0, 05). Il existe une différence significative dans la RH entre les deux catégories de risque (Haut et faible) du score sokal.

Alors qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes à risque :

- Intermédiaire et faible.
- Haut et intermédiaire.

b. Corrélation entre le score ELTS et la réponse hématologique à 3 mois:

ELTS	Absence de RH3	Présence de RH3	Pearson Ch-Square
Haut	4 (13,33%)	5 (16,66%)	0,09
Intermédiaire	1 (3,33%)	8(26,66%)	
Faible	1 (3,33%)	11 (36,66 %)	

Tableau 24: Corrélation entre le score Elts et la RH à 3 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0, 09 (supérieur à 0, 05). Donc pas de différence significative entre l'absence et la présence de la réponse hématologique à 3mois par rapport au catégories à risque du score ELTS.

- **ELTS Faible:** 36, 67 % des malades ont eu une RHC à 3 mois.

- **ELTS Intermédiaire:** La RHC à 3 mois est obtenue chez 26, 67 % des patients.
- **ELTS haut:** Seulement 16, 67% patients ont obtenue une RHC à 3mois.

Donc, il y a pas une difference significative dans la réponse hématologique à 3 mois entre les différentes categories à risques du score ELTS.

Ainsi,

- **Entre les categories Intermédiaire et faible:** Pearson Chi-Square est égale à 0,85 (supérieur à 0,05). Alors, la difference est non significatives.
- **Entre les catégories Haut et intermédiaire:** Pearson Chi-Square est égale à 0,6 (supérieur à 0,05). Donc la difference est non significative.
- **Entre les categories Haut et faible:** Pearson Chi-Square est égale à 0,086 (supérieur à 0,05) . Donc la difference est non significative.

d. Corrélation entre le score ELTS et RH à 6mois:

ELTS	Absence de RH6	Présence de RH6	Pearson Ch-Square
Haut	3 (10%)	4 (13,33 %)	0,17
Intermédiaire	0	8 (26,66%)	
Faible	1 (3,33 %)	10 (33,3 %)	

Tableau 25 : Corrélation entre le score elts et la RH à 6 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,17 (supérieur à 0,05). Donc il n'existe pas une difference significative dans la RH à 6 mois entre les différentes categories à risques du score ELTS.

- **ELTS Faible:** 33,33 % des patients ont eu une RHC à 3mois.

- **ELTS Intermédiaire:** La RHC à 6mois est obtenue chez 26,67 % des patients.
- **ELTS haut:** Seulement 13,33% patients ont obtenue une RHC à 6mois.

Tandis que, on a aboutit à une difference non significative dans la RH à 6mois entre les categories suivantes:

- **Intermédiaire et faible:** Puisque le Pearson Chi-Square est égale à 0,57 (supérieur à 0,05)
- **Haut et intermédiaire:** Par ce que le Pearson Chi-Square est égale à 0,07 (supérieur à 0,05)
- **Haut et faible:** Car le Pearson Chi-Square est égale à 0,14 (supérieur à 0,05).

10.2. Corrélation entre les scores et la réponse moléculaire:

a. Corrélation SOKAL et la réponse moléculaire à 3mois:

Sokal	Absence de RM3	Présence de RM3	Pearson Ch-Square
Faible	1 (3,33%)	1	0,86
Intermédiaire	1	0	
Haut	0	0	

Tableau 26 : Corrélation entre le score sokal et la RM à 3 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,86 (> à 0,05). Donc il existe une difference non significative dans l'absence et la presence de la réponse hématologique à 3 mois entre les différents categories à risques du score SOKAL.

- **Sokal Faible:** 3.33% des patients ont eu une RM à 3mois.

- **Sokal Intermédiaire:** La RM à 3mois n'est obtenue chez aucun patients.
- **Sokal haut:** Aucun patient n'a obtenue une RM à 3mois.

Pas de difference significative entre les groupes à risques suivants:

- **Intermédiaire et faible:** Pearson Chi-Square est égale à 0,66 (supérieur à 0,05)
- **Haut et intermédiaire**
- **Haut et faible**

b.Corrélation SOKAL et la réponse moléculaire à 6mois:

Sokal	Absence de RM6	Présence de RM6	Pearson Chi-Square
Faible	2(6,66%)	3 (10%)	0,69
Intermédiaire	2	3	
Haut	1 (3,33%)	0	

Tableau 27 : Corrélation entre le score sokal et la RM à 6 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,69 (supérieur à 0,05). Donc il n'existe pas une difference significative dans l'absence et la presence de la RH à 6 mois entre les différentes categories à risque du score SOKAL.

- **SOKAL Faible:** 10 % des patients qui ont eu une RM à 6 mois.
- **SOKAL Intermédiaire:** La RM à 6 mois est obtenue chez 10 % des patients.
- **SOKAL haut:** Aucun patient n'a obtenue la RM à 6 mois.

Alors qu'il n'existe pas de difference significative dans la RM à 6mois entre les categories à risques suivantes: Intermédiaire/Faible, Haut/Intermédiaire, Haut/Faible.

c. ELTS et la réponse moléculaire à 3mois:

ELTS	Absence de RM3	Présence de RM3	Pearson Ch-Square
Faible	0	1 (3,33%)	0,52
Intermédiaire	1	0	
Haut	1	0	

Tableau 28 : Corrélation entre le score Elts et la RM à 3 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,52 (supérieur à 0,05). Donc il n'existe pas une différence significative dans l'absence et la présence de la réponse hématologique à 6mois entre les différentes catégories à risque du score ELTS.

- **ELTS Faible:** 3,33 % des patient ont une RM à 3mois.
- **ELTS Intermédiaire:** aucun malade n'a marqué la RM à 3mois.
- **ELTS haut:** Aucun patient n'a obtenue la RM à 3 mois

Alors qu'il n'existe pas de différence significative dans la RM à 3mois entre les catégories à risques suivantes: Intermédiaire/Faible, Haut/Intermédiaire, Haut/Faible.

d. Corrélation ELTS et la réponse moléculaire à 6mois:

ELTS	Absence de RM6	Présence de RM6	Pearson Ch-Square
Faible	2 (6,66%)	4 (13,33%)	0,84
Intermédiaire	2	1 (3,33 %)	
Haut	1	1	

Tableau 29 : Corrélation entre le score elts et la RM à 6 mois.

Pearson Chi-Square est égale à 0,84(supérieur à 0,05). Donc il n'existe pas une différence significative dans l'absence et la présence de la réponse moléculaire à 6 mois entre les différentes catégories à risque du score ELTS.

ELTS Faible: La majorité des patients soit 13,33% ont eu une RM à 6 mois. Alors que 6,67% des patients n'ont pas obtenue la RM à 6 mois

- **ELTS Intermédiaire:** La RM à 6 mois est obtenue chez 3,33 % des patients.
- **ELTS haut:** Seulement 3,33% patients ont obtenue une RM à 6 mois.

Alors qu'il n'existe pas de différence significative dans la RM à 6 mois entre les catégories à risques suivantes: Intermédiaire/Faible, Haut/Intermédiaire, Haut/Faible.

Etude multivariée:

La réponse hématologique à 6 mois :

RHC6		Signification
Présence	Intercept	1
SOKAL	Faible	<0,001
	Intermédiaire	Non significatif
	Haut	Non significatif
ELTS	Faible	<0,001
	Intermédiaire	Non significatif
	Haut	Non significatif

Tableau 30 : Comparaison entre le score de sokal et Elts par rapport à la RH à 6 mois.

L'étude multivariée entre le score de SOKAL et ELTS montre :

- Une différence non significative entre les scores Sokal et ELTS, Pour la réponse hématologique à 3mois:
- **Pour la réponse hématologique à 6 mois :**
 - ✓ **Une différence significative dans la RH à 6mois par rapport à la catégorie à risque faible du score ELTS.**
 - ✓ **Une différence significative dans la RH à 6 mois par rapport à la catégorie de risque faible du score Sokal**
- Pour la réponse moléculaire à 3 mois: Aucune différence significative entre les score Sokal et ELTS.
- Pour la réponse moléculaire à 6mois: Aucune différence significative entre les score Sokal et ELTS.

Discussion :

Nous avons réalisé une étude rétrospective de type comparative sur Trente patients inscrits pour la LMC en phase chronique.

Notre étude est basée sur la comparaison entre les différents scores pronostiques de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique.

Nous avons choisi de nous concentrer sur la prédiction des scores sur la réponse hématologique et moléculaire chez les patients recevant un traitement ITK de premières ou de deuxième génération.

Dans notre population de trente patients (30), l'âge moyen est de 56,23 ans, avec une majorité pour les jeunes adulte entre 48 ans et 57ans. Le sexe ratio est de 2 avec une prédominance masculine. La découverte de la maladie est souvent fortuite suite à une hyperleucocytose.

❖ Selon les résultats de la 1^{ère} partie de notre travail :

Par rapport au score ELTS : Neuf patients sur Trente soit 30 % avaient un haut risque. Ce résultat ne concorde pas avec le résultat de l'ENL qui trouve 13% des patients à haut risque par rapport à l'ELTS.

Neuf patients soit 30% avaient un risque intermédiaire, ce qui est légèrement supérieur au résultat fournis par L'ELN2020 qui consiste en seulement 28%.

Douze patients soit 40% de notre population avait un risque faible. Ce résultat est inférieur à celui retrouvé par l'ENL2020 qui ont trouvé 55% des patients à risque faible.

Par rapport au score Sokal : Sept patients sur 30 soit 23,33 % avaient un risque élevé selon. Ce résultat est proche à celle retrouvée par l'ENL2020 (23%)

Huit patients présentaient un risque intermédiaire soit 26,66 %. Ceci est légèrement inférieur au résultat retrouvé par l'ELN2020 (38%)

Quinze patients soit 50% avaient un risque faible. Cette proportion de « risque faible » est supérieur à celle retrouvée par l'ELN2020 (38%)

Dans notre population, nous avons remarqué que le score de Sokal répartit plus de patients dans les groupes à risques faible. Tandis que le score de l'ELTS répartit plus de patients dans les groupes à risque intermédiaire et haut.

Selon L'ENL2020, le score de Sokal répartit plus de patients dans les groupes à risque intermédiaire et élevé que l'ELTS. Alors que le score ELTS répartit plus de patients dans la catégorie du risque faible par rapport au Sokal.

❖ Selon les résultats de la 2eme partie de notre travail :

Nous avons révélé que les deux scores de gravité Sokal et ELTS ont la même valeur prédictive concernant la réponse hématologique à 6 mois.

Comparativement à une étude de Xiao-Shuai et al, Centre national de recherche clinique sur les maladies hématologiques, Laboratoire clé de Pékin, Transplantation de cellules souches hématopoïétiques, Pékin, Chine, (93) qui ont comparé les précisions prédictives des scores Sokal et ELTS chez 1661 sujets atteints de LMC en phase chronique. Ils ont constaté que l'ELTS était le meilleur prédicteur global de la réponse au traitement, en particulier chez les sujets recevant un traitement initial par 2G-TKI.

Les discordances entre notre étude et les autres auteurs est liée à plusieurs raisons :

Tout d'abord, nous avons trouvé des difficultés de l'évaluation de la réponse moléculaire chez la moitié de notre population.

Deuxièmement, notre étude a été rétrospective et limitée, par le nombre de patients restreint et la période d'étude qu'elle est considérée comme courte par rapport aux autres études qui ont été réalisées sur une période plus longue.

Troisièmement, la plus parts des autres études sur les scores de gravité de la LMC étaient réalisées chez des patients d'origine européens et chinois.

Conclusion:

Dans notre étude, on a voulu comparer entre les deux scores pronostiques les plus utilisés ; Sokal et ELTS par rapport à la réponse hématologiques et moléculaires au

traitement par un ITK de première ou de deuxième génération, chez les malades de LMC en phase chronique.

Par conséquent, nous avons révélé que la différence entre le score de SOKAL et ELTS n'est pas significative par rapport à la réponse au traitement. Ce qui ne concorde pas avec la littérature internationale.

La discordance entre nos résultats et la littérature, est alors liée aux conditions de la prise en charge des patients ainsi qu'au non respect des recommandations dans le protocole thérapeutique, ce qui est la conséquence de l'indisponibilité des ITK de deuxième génération.

Résumé :

Dans ce travail, nous avons étudié la différence qui existe entre les scores pronostiques de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique.

La Leucémie myéloïde chronique (LMC) est un type du cancer du sang qui fait partie du groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par une prédominance masculine avec une majorité pour les jeunes adultes.

Plusieurs scores pronostiques ont été développés pour prédire les réponses au traitement par ITK des personnes atteintes de la LMC en phase chronique.

Les scores Sokal et ELTS sont les le plus couramment utilisé aujourd'hui chez les personnes recevant un traitement ITK.

En effet l'objectif principal de notre travail est de comparer entre les scores pronostiques de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique et de déterminer le meilleur score prédicteur de la réponse au traitement à LMC.

Par conséquent nous n'avons pas trouvé une différence significative entre les deux différents scores pronostiques Sokal et ELTS dans la prédiction de la réponse au traitement.

Mots clés : LMC, ITK, scores pronostique, SOKAL, ELTS

Summary :

In this work, we studied the difference between the prognostic scores of chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase.

Chronic myeloid leukemia (CML) is a type of blood cancer that belongs to the group of myeloproliferative disorders. It is characterized by a male predominance with a majority for young adults.

Pronostic scores have been developed to predict responses to TKI treatment in people with chronic phase CML.

The Sokal and ELTS scores are the most commonly used today among people receiving TKI treatment.

The main objective of our work is to compare between the prognostic scores of chronic myeloid leukemia in the chronic phase and to determine the best predictor score of the response to treatment with ITK.

Therefore we did not find a significant difference between the two different prognostic scores Sokal and ELTS in the prediction of treatment response.

Keywords: CML, ITK, prognostic scores, SOKAL, ELTS

Annexes :

Asthenie: fatigue

Apoptose: autodestruction des cellules

Syndrome myéloprolifératifs: maladies tumorales de la moelle osseuse caractérisés par une production en excès de cellules sanguines

Splenomegalie : augmentation de la taille de la rate

Oncogenese: mécanisme de conversion d'une cellule normale à une cellule tumorale

Hyperleucocytose: augmentation anormal du taux des GB

Une myélémie : C'est l'apparition de cellules normalement confinées dans la moelle osseuse dans le sang périphérique.

Les blastes : sont des cellules immatures de la moelle osseuse qui se transformeront éventuellement en globule rouge, en globule blanc ou en plaquette pour la coagulation.

Médullaire : Relatif à la moelle osseuse rouge, présente surtout dans les os plats, dans laquelle sont formées les cellules souches des cellules sanguines (tissu hématopoïétique).

La comorbidité ; est définie par la présence en même temps chez une personne de plusieurs maladies chroniques

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs

Anorexie: perte d'appétit

Hépatomégalie: augmentation de la taille du foie

Ecchymoses:Une ecchymose ou un « bleu », c'est un épanchement de sang diffus et peu ou pas gonflé qui se présente sous la forme d'une tache bleue violacée, sur la peau

Adenopathies: Augmentation de la taille d'un ganglion lymphatique

Thrombose:Une thrombose est un caillot de sang qui se forme dans un vaisseau sanguin, une veine ou une artère.

Annexe 1 :



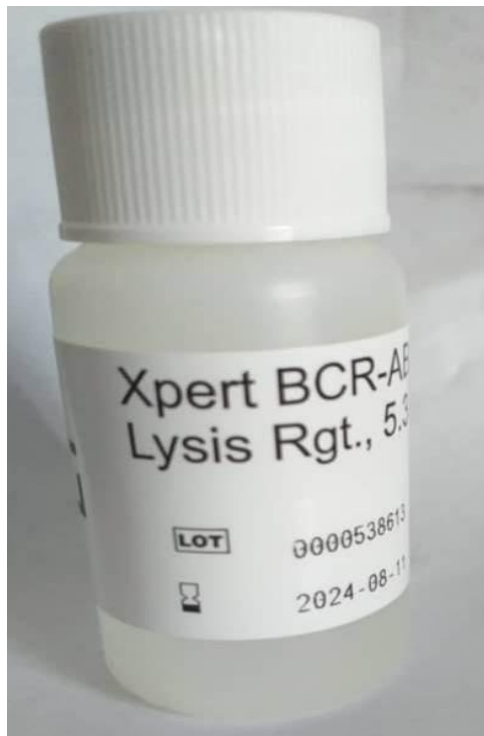
SP-10 SYSMEX Automate de frottis: *Unité de préparation et de coloration de lames entièrement automatisée. L'opération de routine comprend la préparation et la coloration des lames, dans un FIFO (premier entré, premier sorti).*

Annexe 2 :



GeneXpert.

Annexe 3 :



Les réactifs du GeneXpert.

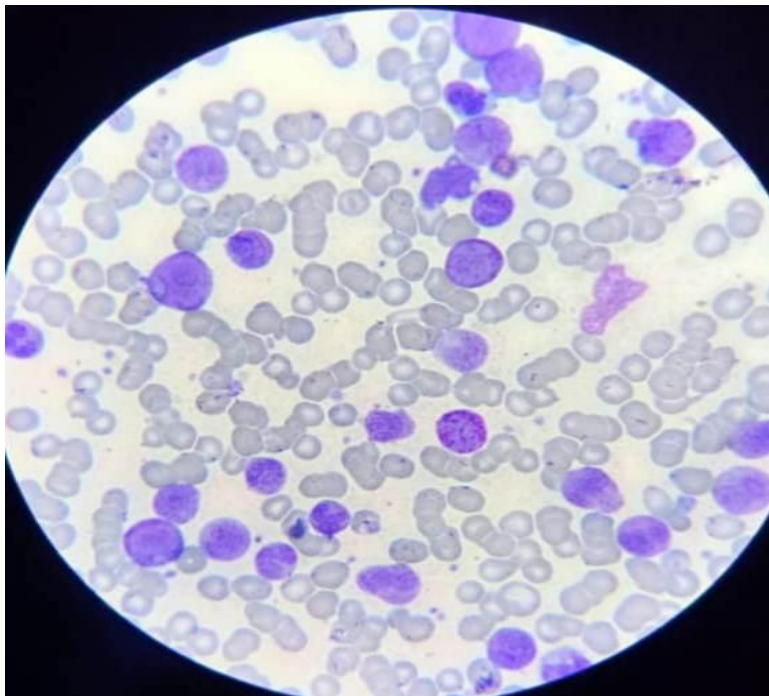
réactifs: Tout les réactifs nécessaires se trouvent déjà dans la cartouche sous forme de billes lyophilisées (stockage à température ambiante et longue durée de vie). Les billes se dissolvent au contact de l'échantillon.

Annexe 4:



Microscope optique.

Annexe 5:



Frottis sanguine sous microscope Gx100 sous immersion.

Annexe 6 :



Centrifugeuse.

Annexe 7 :



High Capacity cDNA Reverse Transcription Kits.

Annexe 8 :

Composition (without RNase Inhibitor)	Volume
---------------------------------------	--------

RT buffer	2.0µL
dNTP Mix (100mM)	0.8µL
RT Random primers	2.0µL
Multscribes Revers Transcriptase	1.0µL
Nuclease-free H2O	4.2µL
Totale per reaction	10.0µL

Annexe 9 :

Settings	Step1	Step2	Step3	Step4
Temp	25°C	37°C	85°C	4°C
Time	10minutes	120minutes	5minutes	5minutes

Annexe 10 :

PCR réaction MIX	Component Volume per 20-µL réaction
TaqMangène expression Assay	1.0µl
TaqMangène expression Master Mix	10.0µl
cDNC patients	4.0µl
RNase –free water	5.0µl

Contrôle positif :

PCR réaction mix	Component Volume per 20-µL réaction
Control endogène	1.0µl
TaqMan gène expression Master Mix	10.0µl
cDNC patients	4.0µl

RNase –free water	5.0µl
--------------------------	--------------

Contrôle négatif :

PCR réaction mix	Component Volume per 20-µL réaction
RNase-free water	1.0µl
TaqMan gène expression Master Mix	10.0µl
cDNC patients	4.0µl
RNase –free water	5.0µl

Puis en mètre le mélange dans les puits d'une plaque et ADNC pour chaque patient

Annexe 11:

-Créer un Template et exécuter la réaction:

- 1- Créez un Template en utilisant le programme correspondant à << la courbe standard relative ou la méthode CT comparative >> et les données suivant:

Standard			Stage	T	Temp Min : ss
	<ul style="list-style-type: none"> • 48 • Well fast 	<ul style="list-style-type: none"> • Rxn.volume : 20ul • Ramp speed : Standard 	Hold	50	02 :00
			Hold	95	10 :00
			Cycle	95	00 :15
				60	01 :00

- 2- Exécutez la plaque.

Analysez les résultats:

L'analyse des données des tests d'expression génique TaqMan vous oblige à :

- Afficher les tracés d'amplification pour l'ensemble de la plaque.

-
- Définir les valeurs de référence et de seuil.



SpectroPhotoMètre.



ThermoCycleur.

StepOnePlus™ StepOnePlus™ Real-Time PCR System with Tower: *Le système de PCR en temps réel StepOnePlus™ est un automate de PCR en temps réel à 96 puits destiné . Ce système a été conçu pour produire des résultats de PCR en temps réel précis et quantitatifs pour d'innombrables applications de recherche génomique.*

Annexe 12 :

Système permettant la réalisation de test de biologie moléculaire (PCR, nested PCR et RT-PCR en temps réelle), de manière flexible, à la demande, avec un temps de rendu de résultat rapide (60 min pour la détection des 14 HPV à haut risque).



Procédures du GeneXpert.

Références bibliographiques :

1. Diallo DA, Cissoko LS, Cissoko Y, Diallo Y, Baby M, Mouhaha J, et al. Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali. *Mali Méd.* 2005;20(4):8.
2. SIDIBÉ LN, DIALLO DA. Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G [Thèse]. [Bamako]: Université de Bamako; 2005.
3. Epidemiological Approach of Chronic Myeloid Leukemia. Algerian-Tunisian Study : Author links open overlay panel K Djouadi * ¹, N Abdennebi * ², F Harieche * ², R Ahmed Nacer , RM Hamladji , A Bouchakour 2016
4. Gonon-Demoulian R, Goldman J, Nicolini F. History of chronic myeloid leukemia: A paradigm in the treatment of cancer. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2014;101(1):56-67.
5. Zhang, X.S., Gale, R.P., Huang, XJ. *et al.* Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors?. *Leukemia* 36, 482–491 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01387-y>
6. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 698–700 Quand TIF1 γ devient chef d'orchestre de l'hématopoïèse adulte TIF1 γ is a chief conductor of the hematopoietic system Sophie Kusy1 et Paul-Henri Roméo
7. L'hématopoïèse clonale : un concept émergent à la croisée des spécialités Clonal haematopoiesis: A concise review F.-X. Danlos a, M. Papo b, J.-B. Micol 2019

-
8. M. Bouizem, Modèles mathématiques structurés en âge, Thèse de doctorat, Université de Sidi Bel Abbes, 2019.
 9. Michael A. Rieger and Timm Schroeder Hematopoiesis Cold Spring Harb Perspect Biol 2012; doi: 10.1101/cshperspect.a008250
 10. Development 2013. Published by The Company of Biologists Ltd Hematopoiesis Madhumita Jagannathan-Bogdan and Leonard I. Zon*
 11. Le globule rouge de culture : une nouvelle étape dans l'ingénierie cellulaire Cultured red blood cells: a new step in cell engineering Marie-Catherine Giarratana and Luc Douay 2005.
 12. Hématopoïèse, vitamines B12, folates, B9, les facteurs de croissance 2020.
 - 13 .Par Ashkan Emadi , MD, PhD, University of Maryland; Jennie York Law , MD, University of Maryland, School of Medicine Examen médical juin 2022
 14. André Arnoux. Epidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'Isère : incidence et survie. Médecine humaine et pathologie. 2020. ffdumas-03081769f
 15. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). Pathol Biol. 1 juin 2004;52(5):238-40.
 16. Leguay T, Mahon F-X. Leucémie myéloïde chronique. EMC - Hématologie. sept 2005;2(3):187-205.
 - 17 . Revue générale des leucémies par msdmanuels.

-
18. M. S. Joha. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Thèse de doctorat. Université du droit et de la santé Lille 2, 2009.
- 19 . Dine G, Rehn Y, Brahimi S, Ali Ammar N, Gaillard B, Bocq Y, et al. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-Anal Biol Spéc.* août 2013;28(4):201-6
20. Chomel J-C. Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. *Rev Francoph Lab.* mai 2017;2017(492):33-40
22. Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res* 1998;58:421-5.
23. Leguay, T., & Mahon, F.-X. (2006). *Leucémie myéloïde chronique. EMC - Hématologie, 1(1), 1-13.*
24. Ciblage de la cellule souche leucémique exprimant la protéine IL-1RAP : Approche d'immunothérapie anti-tumorale utilisant des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène(CAR) 2019 Walid Warda.
25. Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a nonphosphotyrosine-dependent manner. *Cell* 1991 ; 66 : 161-171
26. Leucémie myéloïde chronique : modélisation de l'hématopoïèse leucémique par les cellules souches pluripotentes induites Gladys Telliam 2019

-
27. Alois Gratwohl et Geneviève Favre Revue medical suisse LMC 2005 Hématologie
Hôpital universitaire de Bâle 4000
28. Kantarjian H, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia. 1944-1957 p.
29. Treuil P. La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. Act
Pharm 2008
30. Melo JV, Deininger MWN. Biology of chronic myelogenous leukemia—signaling
pathways of initiation and transformation. Hematol Oncol Clin North Am. juin
2004;18(3):545-68.
31. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. (1999). The
Biology of Chronic Myeloid Leukemia. Epstein FH, éditeur. N Engl J Med.
341(3):164-72. 28
32. Farhat-Maghribi S, Habbal W, Monem F. (2016). Frequency of BCR-ABL
Transcript Types in Syrian CML Patients. Journal of oncology. 2016 : 1-5.
33. Cytogénétique CONVENTIONNELLE ET MOLECULAIRE DES LEUCÉMIES
AIGUES Francine Mugneret a,*, Christiane Charrin b
34. Hamladji Rose Marie, Belhani Meriem, Ardjoun Fatma Zohra, Abad Mohand
Tayeb, Touhami Hadj, Ait Ali Hocine, et al. Leucémie myéloïde chronique, Aspects
épidémiologique, diagnostique et thérapeutique en Algérie, Revue Algérienne
d'Hématologie N° 3. Septembre 2010, p. 1-42.
35. Tome 2, Hématologie clinique, La leucémie myéloïde chronique R. LACROIX, F.
SABATIER, F. DIGNAT-GEORGE et J. SAMPOL Laboratoire d'immunologie et

d'hématologie, UFR de pharmacie, Aix-Marseille Université.

36. Branford S, Hughes T, Rudzki Z, et al. Monitoring chronic myeloid

leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable

alternative to bone marrow cytogenetics *Br J Haematol* 2003 ; 107 : 587-99

37. Virginie Eclache, Françoise Lejeune. Détection du chromosome Philadelphie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, places respectives de la cytogénétique de l'hybridation in situ en fluorescence et de l'analyse moléculaire par RT-PCR. *Revue Française des Laboratoires*, janvier 2002, N°339

38. Calabretta, B. & Perrotti, D., The biology of CML blast crisis. *Blood* 103 (11), 4010- 4022 (2004).

39. Melo, J.V. & Barnes, D.J., Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer* 7 (6), 441-453 (2007).

40. Radich, J.P., The Biology of CML blast crisis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 384-391 (2007).

41. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV 2014

42. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1031-7.

43. Giralt, S., Kantarjian, H., & Talpaz, M., Treatment of chronic myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 22 (4), 396-404 (1995).

-
44. NCCN 2023
45. Notice d'utilisation du test Cepheid Xpert BCR-ABL Ultra 301-2194
46. ENL 2020
47. Ph. DOROSZ. Gide pratique des médicaments. 22ème édition. 2002
- 48.46.ANSM 2023
49. Guilhot F, Roy L, Guilhot J, Millot F. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 584-603.
50. Lacotte-Thierry L, Guilhot F. Interféron et hématologie. *Rev Med Interne* 2002; 23 : 481-488.
51. Recommandations pour le traitement des personnes vivants avec la LMC Un résumé, pour les patients, des recommandations 2020 de l'European LeukemiaNet pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique Publié par le CMLAdvocatesNetwork
52. Tyrosine Kinase Inhibitors 2023 Robert J. Thomson; Majid Moshirfar; Yasmyne Ronquillo.
53. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique Residual disease in chronic myeloid leukemia G. Dinea,*^b, Y. Rehna, S. Brahimi a, N. Ali Ammar a, B. Gaillarda, Y. Bocqa, G. Fumagalli a 2013
54. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl

tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996 ; 2 : 561-6.

55. Schindler, T. *et al.*, Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 289 (5486), 1938-1942 (2000).

56. Nagar, B. *et al.*, Crystal structures of the kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res* 62 (15), 4236-4243 (2002).

57 . VIDAL

58. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC 2015.

59. Buxeraud J, Skrzypek A. Sprycel® - dasatinib. *Act pharm* 2008; 471.

60. Innovations thérapeutiques hors ATU. Dossier dispensation. *Act pharm hospitalières* 2007 ,12

61. Bosutinib for Chronic Myeloid Leukemia 2015 Massimo Breccia and Gianni Binotto

62. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation David Marin, Amr R Ibrahim, John M Goldman 2011

63. Recommandations 2022 du groupe Fi-LMC pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous ponatinib dans la leucémie myéloïde chronique French Chronic Myeloid Leukemia Intergroup 2022 recommendations for managing the risk of cardiovascular events on ponatinib in chronic myeloid leukemia

Author	links	open	overlay
panelDelphine Réa , Emmanuel Messas,Tristan Mirault , Franck Emmanuel Nicolini			

64. Marie-Joëlle Mozziconacci 2015 ,Recheche de mutations dans la LMC

65. Chomel, J.-C. (2017). Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(492), 33–40. doi:10.1016/s1773-035x(17)30162-4

66. Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës Novembre 2017 HAS haute autorité de santé.

67. Cross NC, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015;29(5):999-1003.

68. Segbena A, Kueviakoe I, Agbetiafa K, Padaro E, Layibo Y, Dorkenoo A. Leucémie myéloïde chronique et imatinib, expérience du CHU Campus de Lomé au Togo. *Médecine et Sante Tropicale*. 2012;22:307-11.

69. Survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib at Yaounde Chetcha Chemegni B 1 , Nlend Nlend MC 2 , Ngock Dime PA2 , Ndom P 1 .2016

70. F.S.D.N'Diaye, S.Fall Bilan d'évaluation après 33mois, de traitement par imatinib des patients suivis pour leucémie myéloïde chronique au CHU le Dantec au Sénégal .*Hématologie*, N°spécial 1 vol 15. 2009.112P.

-
71. L.Zalta, M.R, Dahméne ; M. Yachkour ; Y. Rahal ; W. Sfaoui ; K.Taibi ; Féhal ; H. Touhami. La leucémie myéloïde chronique : prise en charge à Oran. Service d'hématologie, CHU d'Oran, Algérie. Hématologie. N° spécial 1vol 15.2009.115P.
72. Messaoudi N. Leucémie myéloïde chez l'adulte [thèse]. Médecine humaine: Bejaia;2016.
73. El Mouhdi G. Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique Médecine humaine: Essaouira;2015.
74. B. Five year follow of patients receiving imatinib for CML : IRIS Study. N Engl J Med. 2006;355:2408-18.
75. Delord M. Pharmacogénétique de l'Imatinib dans la Leucémie Myéloïde Chronique et Données Censurées par Intervalles en présence de Compétition [thèse]. Médecine humaine: Paris; 2015.
76. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H. on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:41–51.
77. Abdennasser B. Approches épidémiologiques de la leucémie myéloïde chronique. [Algérie]: Tlemcen; 2010.
78. SaadUsmani Z, Shakeeb A, Jamal Y. Overview of Chronic Myeloid Leukemia Patients in Pakistan in the Pre-Imatanib Era. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10:1039-40.
79. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. Treatment and Survival in Patients with

Chronic Myeloid. Leukemia in a Chronic Phase in the West of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7555-9.

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

81. Kantarjian M, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *N Engl J Med.* 2006;354:2542-51.

82. Agis H, Sperr W, Herndlhofer S, Semper H, Pirc-Danoewinata H. . Clinical and prognostic significance of histamine monitoring in patients with CML during treatment with imatinib. *Eur Soc Med Oncology.* 2007;18(11):1834–1841.

68. Segbena A, Kueviakoe I, Agbetiafa K, Padaro E, Layibo Y, Dorkenoo A. Leucémie myéloïde chronique et imatinib, expérience du CHU Campus de Lomé au Togo. *Médecine et Sante Tropicale.* 2012;22:307-11.

83. El Mouhdi G. Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique [Thèse]. *Médecine humaine: Essaouira;*2015.

84. Mourad N. . Intérêt de la quantification par la QRT-PCR dans le diagnostic et le suivi moléculaire de la maladie résiduelle chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par imatinib mesylate [thèse]. *Médecine humaine: Oran;* 2017.

85. Bengueraichi F. Analyse mutationnelle du gène JAK2 V617F et son association potentielle à la translocation BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique [thèse]. *Médecine humaine: Biskra;* 2015.

-
86. Goh H, Hwang J, Kim S, Lee Y, Kim Y, Kim D. Comprehensive analysis of BCR-ABL transcript types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. *Translational Research*. 2006;148(5):249-56.
87. Farhat – Maghribi S, Habbal W, Momen F. Frequency of BCR –ABL transcript types in Syrian CML Patients. *J Oncol*. 2016;
88. Bardin C. *Pharmacie clinique pratique en oncologie, Chapitre 29 - Leucémies chroniques*. Elsevier. Issy-les-Moulineaux; 2016.
89. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. (page consultée le 07/05/20) Leucémie myéloïde chronique.
90. Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés. *Pathol Biol*. 2012 Août; 60(4):239-45..
91. ESMO
92. *Revue algérienne d'hématologie LMC* 2017.
93. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? Xiao-Shuai Zhang 1 , Robert Peter Gale2 , Xiao-Jun Huang 1,3,4 ✉ and Qian Jiang 1,3 2021.