

REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

UNIVERSITE
SAAD DAHLAB - BLIDA
FACULTE DE MEDECINE

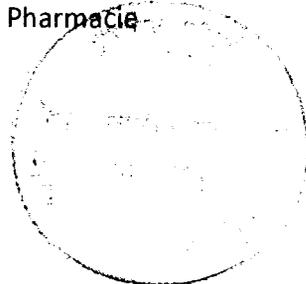


Thèse

Inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida

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

Session : Septembre 2018



Présentée par :

ZARIF Soumia

Membres du jury :

- Président : Dr Soumeya BENHAMIDA - Maître-Assistante en Pharmacologie USDB
- Examineur 1 : Dr Feriel REGGABI - Maître-Assistante en Biophysique USDB
- Examineur 2 : Dr Nabila HERROUG - Pharmacologue CHU Frantz Fanon de Blida
- Promotrice : Dr Karine REGGABI - Maître-Assistante en Pharmacologie USDB

EXCERPT

Je tiens à remercier ALLAH, le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience de réaliser ce modeste travail.

En second lieu, je souhaite adresser mes profonds remerciements et mes profondes reconnaissances à mon encadrant de mémoire de fin d'étude Dr.Reggabi.k, pour ses précieux conseils et son orientation ficelée tout au long de ma recherche.

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

Je tiens à remercier Dr.Bouchakor Maitre de Conférence en hématologie CAC Blida pour son aide précieux dans la rédaction du cas clinique.

Un grand merci à tous le personnel de la Pharmacie Centrale de Franz Fanon Blida, j'ai eu le plaisir de travailler avec vous.

Un remerciement tout particulier à mes parents pour leur amour
inconditionnel, leurs encouragements, et leur soutien ;

A ma mère, merci pour tes prières, tes encouragements, c'est
par lesquels que j'ai pu surmonter tous les obstacles, tu es
unique.

A mon père qui m'a beaucoup aidée, m'a tout fourni pour que je
puisse accomplir ce travail, merci d'avoir été toujours à côté de
moi.

Merci à mes frères : ayoub-yacine-rabah-djamel ;
et à mes sœurs :meriem-khadidja-radia-wassila :

Qui m'ont soutenue.

Je n'oublie évidemment pas mes neveux et mes nièces.

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

A mes chères amies Karima, hind ; manel; zahida ; je veux les
remercier chaleureusement pour leurs encouragements, et tous
les agréables moments passés ensemble.

A mes chères amies amira ; samira.

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

A tous ceux qui m'ont aidée, encouragée, et ont contribué de
près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Liste des abréviations

- ABL : Abelson
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AGP : α 1glyco-proteine acide
- ALK : Protéine kinase Anaplastic lymphoma kinase
- Ara-C : Arabinoside C
- ARN : acide ribonucléique
- ASC : Aire sous la courbe.
- ATP : Adénosine triphosphate
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- BCR : Breakpoint Cluster Region
- BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire
- b-raf : B activation de réarrangement de fibrosarcome
- c-ABL : Oncogène Abelson
- CAC : centre anti-cancer
- CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules
- CCR : cancer colorectal métastatique
- CCyR: réponse cytogénétique complète
- CHC : carcinome hépatocellulaire
- c-SRC : tyrosine kinase chez la cellule eucaryote
- DCI : dénomination commune internationale
- EDTA : éthylène diamine tétra-acétique
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- ELCC : Etablissement de Lutte Contre le Cancer
- ELN : EuropeanLeukemiaNet
- EUROSKI : European stop kinase inhibitor
- FDA : Food and Drug Administration
- GIST : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale

HER :human EGFR related

IL-12 : interleukine 12

ITKs : Inhibiteurs de tyrosine kinase

ITK2 : inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération

IV : voie intraveineuse

JAK : les Janus kinases

Kit : tyrosine-protein kinase Kit (proto-oncogène c-Kit ou Mast/stem cell growth factor receptor (SCFR))

LCE : leucémie chronique à éosinophiles

LMC : leucémie myéloïde chronique

MRCC/CCRM : cancer de rein métastatique

MMP : inhibiteurs des métalloprotéines

PAL : phosphatases alcalines

PDGFR : platelet-derived growth factor receptor

Ph1 : chromosome Philadelphie

PKC : protéine kinase c

pNET : tumeurs neuroectodermiques primitives

RCyC: réponse cytogénétique complète

RCyM : réponse cytogénétique majeure

RHC : rémission hématologique complète

RMM : Réponse Moléculaire Majeure

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymérase Chain Réaction

STIM : stop imatinib

TC : thérapie ciblée

TPN : nutrition parentérale totale

VEGF : Vascular endothelial growth factor

V-Src : sarcoma de rous kinase viral

Liste des tableaux :

Tableau N1 : Principales molécules inhibitrices de Breakpoint cluster region-Abelson (BCR-Abl).

Tableau N2 : Principales molécules inhibitrices de Epidermal growth factor receptor.

Tableau N3 : Principales molécules inhibitrices de Vascular endothelial growth factor.

Tableau N4 : Principales molécules inhibitrices de platelet-derived growth factor.

Tableau N5 : autres molécules inhibitrices des récepteurs tyrosine kinase.

Tableau N6 : tableau récapitulatif des inhibiteurs de la tyrosine kinase inscrits en Algérie en 2018.

Tableau N 7 : Principaux effets indésirables du traitement par imatinib et principale conduite à tenir.

Tableau N 8 : Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires. D'après « EuropeanLeukemia Net : ELN Recommendations.

Tableau N 9 : Réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au cours du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase.

Tableau N 10 : présentation des inhibiteurs de tyrosine kinase inscrits à la nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques et ceux retrouvés au CHU Frantz Fanon de Blida.

Tableau N 11 : présentation de la disponibilité des ITK enregistrés en algérie au niveau de CHU Frantz Fanon.

Tableau N 12 : Présentation des Consommations globales des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida sur les 4 années étudiées du janvier 2014 à décembre 2017.

Tableau N 13 : Présentation de la Consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par année de 2014 à 2017.

Tableau N14 : Présentation des consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par service sur les 4 années étudiées.

Tableau N 15 : présentation de Consommation de l'imatinib 100 par année et par service du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017.

Tableau N16 : présentation de la consommation de l'imatinib 400 par année et par service de janvier 2014 à décembre 2017.

Tableau 17 : Critères de réponses au traitement et modalités de surveillance.

Liste des figures :

Figure N 1 : Phosphorylation des protéines par les kinases.....	17
Figure N2 : squelette du mésylate d'imatinib.....	27
Figure N 3 : Gène ABL situé sur le bras long du chromosome 9.....	45
Figure N 4: Gène BCR situé sur le bras long du chromosome 22.....	46
Figure N 5: Etapes du mécanisme de réarrangement abl-bcr.....	47
Figure N 6: répartition des ITK enregistrés en Algérie en fonction de leur disponibilité ou non au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida.....	74
Figure N 7 : présentation des sorties des inhibiteurs de tyrosine kinase de janvier 2014 à décembre 2017.....	76
Figure N 8 : Présentation de la Consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par année.....	78
Figure N 9 : Répartition de la consommation des inhibiteurs de tyrosine kinase au niveau de CHU Franz fanon de Blida par service sur les quatre années étudiées.....	82
Figure N10 : présentation de la consommation de l'imatinib 100 par année et par service du 2014 au 2017.....	85
Figure N 11 : Présentation de la consommation de l'imatinib 400 par année et par service de janvier 2014 à décembre 2017.....	88

Sommaire :

Introduction.....	1
Références bibliographiques	3
PARTIE THEORIQUE	4
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA THERAPIE CIBLEE	5
1-Définition de la thérapie ciblée :.....	6
2- Développement de la thérapie ciblée :.....	7
2-1 Développement des petites molécules :.....	7
2-2 Développement des anticorps monoclonaux :	7
3- Types de thérapie ciblée :.....	7
3-1-Immunothérapie :	8
3-2-Thérapies hormonales :	8
3-3-Inhibiteurs de transduction du signal :.....	8
3-4-Modulateurs d'expression génique :.....	9
3-5-Inducteurs de l'apoptose :	9
3-6-Inhibiteurs de l'angiogénèse :.....	9
3-7-Vaccins contre le cancer et thérapie génique :	10
4-Indications de la thérapie ciblée :.....	10
5-Mécanisme d'action de la thérapie ciblée :.....	10
5-1-Composés à petites molécules :.....	11
5-2 -Anticorps monoclonaux :	11
6-Avantages et inconvénients :.....	11
Références bibliographiques :.....	13
CHAPITRE 2 : INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	15
1-Récepteurs à activité tyrosine kinase :	16

1-1 Récepteurs tyrosine kinase :.....	16
1-2-Récepteurs couplés à une tyrosine kinase :	16
2-Mécanisme d'action de la tyrosine kinase :.....	16
2-1-Mécanisme physiologique :.....	16
2-2- Mécanisme Physiopathologique :	17
3- Inhibition de l'effet des tyrosine-kinases :.....	18
3-1-Inhibiteurs de tyrosine kinase :.....	19
3-1-1-Classification :	19
3-1-2-Inhibiteurs de la tyrosine kinase en pratique :.....	20
3-1-2-1 Facteurs de croissance et récepteurs activité tyrosine kinase :.....	20
3-1-2-2-Inhibiteurs de Bcr-Abl :.....	20
3-1-2-3- inhibiteurs de Récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR:.....	21
3-1-2-4-Inhibiteurs du récepteur du Facteur de croissance endothélial vasculaire...22	
3-1-2-5-Inhibiteurs de Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes...22	
3-1-2-6-Autres inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase :.....	23
3-1-3- Inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisés en Algérie :.....	24
3-1-3-1-Imatinib :.....	26
3-1-3-1-1-Histoire de l'imatinib :.....	26
3-1-3-1-2-Structure chimique :.....	27
3-1-3-1-3-Caractères physicochimiques :.....	27
3-1-3-1-4-Principes et génériques :.....	28
3-1-3-1-5-Propriétés pharmacocinétiques :.....	29
3-1-3-1-6- Propriétés pharmacodynamiques :.....	31
3-1-3-1-7-Indications de l'imatinib:.....	31
3-1-3-1-8-Contre-indications et terrains particuliers :.....	32
3-1-3-1-9-Effets indésirables. :.....	33

3-1-3-1-10-Interactions médicamenteuses;.....	33
3-1-3-2-Regorefenib :.....	34
3-1-3-2-1-Propriétés pharmacocinétiques :.....	34
3-1-3-2-2-Propriétés pharmacodynamiques :.....	35
3-1-3-2-3-Formes disponibles en Algérie :.....	36
3-1-3-2-4-Indications :.....	36
3-1-3-3-Sunitinib :.....	36
3-1-3-3-1- Propriétés pharmacocinétiques :.....	37
3-1-3-3-2-Propriétés pharmacodynamiques :	38
3-1-3-3-3-Formes disponibles en Algérie :.....	38
3-1-3-3-4-Indications :.....	38
Références bibliographiques :.....	39
CHAPITRE 3 : IMATINIB ET TRAITEMENT DE LA LEUCIMIE MYELOIDE CHRONIQUE.....	43
1-Définition de la leucémie myéloïde chronique :.....	44
2-Etiologie :.....	44
3-Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique :	44
3-1-Gène et protéine abl :.....	45
3-2-Gène et protéine bcr:.....	46
3-3-Rearrangement bcr-abl :.....	46
4-Présentation clinique :.....	48
4-1-Phase chronique :	48
4-2-Phase accélérée :.....	49
4-3- Phase blastique :.....	50
5-Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique :.....	50
5-1-Examens non spécifiques :.....	50
5-1-1-Hémogramme :.....	50

5-1-2-Myélogramme :.....	51
5-1-3-Biopsie ostéoméduillaire :.....	51
5-2-examens spécifiques :.....	51
5-2-1-examen cytogénétique :.....	51
5-2-2-Biologie moléculaire :.....	52
5-3-Facteurs pronostiques :.....	52
5-3-1-Score de Sokal :.....	52
5-3-2-Score de Hasford ou Euroscore :.....	53
5-3-3-Score EUTOS :.....	53
6- Traitement de la leucemie myeloide chronique :.....	53
6-1-Stratégie de traitement par l'imatinib :.....	54
6-1-1-Traitement de première ligne de la phase chronique de la LMC :.....	54
6-1-2- Traitement de première ligne de la phase accélérée de la LMC :.....	55
6-1-3- Traitement de la crise blastique :	55
6-2-Conduite à tenir devant les principaux effets indésirables du traitement par l'imatinib :	55
6-3-Surveillance des patients traités par les inhibiteurs de tyrosine kinase:.....	57
6-4-Réponses au traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase :.....	58
6-4-1- Critères de réponse :.....	58
6-4-2-Types de réponses au traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase:.....	59
6-4-3-Suivi des réponses au traitement par l'imatinib :.....	61
6-4-3-1-Réponse optimale :.....	61
6-4-3-2- Réponse suboptimale et échec / résistance à l'imatinib :.....	62
6-4-3-2-1-Mécanismes de résistance :.....	62
6-4-3-2-2-Conduite à tenir en cas d'échec du traitement par l'imatinib :.....	63
Références bibliographiques :.....	65
PARTIE PRATIQUE :.....	69

1-Présentation - Objectifs :.....	70
2-Matériel et méthode :.....	71
2-1-Matériel :.....	71
2-2-Méthode :.....	71
3-Résultats et discussion :.....	72
3-1-Première partie :	72
3-1-1-Inhibiteurs de tyrosine-kinase utilisés au niveau du CHU Frantz Fanon.....	72
3-1-2- Consommations globales des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida sur les 4 années étudiées :.....	75
3-1-3 Consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par année de janvier 2014 à décembre 2017 :.....	77
3-1-4 Consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par service sur les 4 années étudiées :.....	80
3-2 Seconde partie :.....	84
3-2-1-Imatinib 100 mg :.....	84
3-2-2-imatinib 400 mg :.....	87
3-3-Troisième partie : observation d'un cas clinique.....	89
3-3-1-Intérêt du cas clinique :	89
3-3-2-Observation et discussion :.....	89
3-3-2-1-Recommandations de l'utilisation des ITK :.....	90
3-3-2-2-Tolérance du traitement :.....	91
3-3-3-Conclusion du cas clinique :.....	94
CONCLUSION GENERALE	95
Résumé	98

Introduction

Depuis la nuit des temps, l'homme cherche à se soigner. D'abord par l'utilisation totalement empirique de produits trouvés dans la nature pour tenter de lutter contre les maladies ou pour tenter de soigner les blessures puis par l'utilisation de médicaments proprement dits qui sont d'apparition plus récente.

Aujourd'hui, le médicament passe par plusieurs étapes avant son utilisation afin de tester son efficacité et sa toxicité. Il est ensuite développé pour améliorer sa tolérance et/ou son efficacité et limiter sa toxicité.

Les médicaments anticancéreux ont considérablement évolué. Après l'apparition de la radiothérapie au 19^{ème} siècle, la chimiothérapie, apparue en 1930, était le seul traitement contre les tumeurs malignes, malgré sa toxicité envers les cellules saines. Ce rapport bénéfice/risque insuffisant a poussé les scientifiques à orienter leurs recherches vers une nouvelle thérapie anticancéreuse dite ciblée ayant pour objectif de cibler les cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines [2].

Les progrès thérapeutiques récents ont donc conduit à l'utilisation de la thérapie ciblée dans plusieurs types de cancer, où elle a prouvé son efficacité.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase représentent une classe nouvelle et importante de thérapie ciblée qui interfère avec des voies de signalisation cellulaire spécifiques, et permettent ainsi une thérapie spécifique axée sur la cible pour les malignités sélectionnées.

De nombreuses molécules constituent cette classe dont le gold standard est représenté par l'imatinib. Premier inhibiteur de tyrosine kinase à avoir été enregistré en Algérie, l'imatinib a apporté une révolution dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) qui était, avant la découverte de l'imatinib, une maladie fatalement mortelle.

L'imatinib a été le traitement miracle de ce syndrome myéloprolifératif rare dont l'incidence est de 1 à 2 patients/100.000 habitants par an dans le monde, et plus faible en Algérie où elle était évaluée à 0,40/100.000 ha en 2004 [3].

L'imatinib a ensuite été utilisé dans le traitement d'autres tumeurs solides. D'autres molécules de seconde et troisième génération ont depuis été mises sur le marché mondial dont certaines sont disponibles en Algérie telles que le nilotinib et le dasatinib [1].

L'objectif de notre étude est d'une part de faire connaître ces nouvelles molécules que sont les ITK à travers la partie bibliographique et de montrer leur apport dans le traitement de certaines pathologies en se basant sur l'archétype des ITK qui est l'imatinib dans le traitement de la LMC ; et d'autre part de faire l'état des lieux sur leur utilisation dans nos établissements hospitaliers en se basant sur l'expérience du CHU Frantz Fanon de Blida.

L'évaluation de la consommation des différents inhibiteurs de tyrosine kinase par les différents services de CHU Frantz Fanon de Blida permettra de faire ressortir les principales pathologies traitées par les ITK et de mettre en avant un nouveau mode de traitement qui est le traitement ambulatoire.

Introduction

La description de cet état des lieux vise à permettre au pharmacien hospitalier de mieux gérer les mouvements de cette classe médicamenteuse, évitant ainsi les pénuries des médicaments aboutissant à la mauvaise prise en charge des patients.

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

La partie théorique se déroule en trois étapes :

- Généralités sur la thérapie ciblée : cette approche thérapeutique est décrite et ses principaux avantages et inconvénients sont présentés.
- Inhibiteurs de tyrosine kinase : qui est axée sur la pharmacologie des molécules disponibles au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Franz fanon.
- Leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib.

La deuxième partie, pratique, englobe une présentation des données chiffrées relatives aux sorties des inhibiteurs de tyrosine kinase, récoltées au niveau du CHU Frantz Fanon, sur une période de quatre ans, du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017, ainsi que l'analyse de ces données.

Dans cette même partie pratique, et pour faire ressortir l'efficacité de l'imatinib comme thérapie ciblée dans le traitement de la LMC et justifier le recours à cette molécule, le cas clinique d'un patient atteint de LMC sous imatinib est présenté.

Introduction

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Boutayeb.S /Zakkouri F.Z./Aitelhaj.M/ Mesmoudi.M ; Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. Reçu le 22 mars 2012,Accepté le 27 avril 2012.

[2] Faure Sébastien ; Actualités pharmaceutiques ; France Volume 54, Issue 551, Pages 17..n° 551 ; décembre 2015.

[3] Hamladji Rose Marie ; Réflexions sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la LMC en Algérie, Revue Algérienne d'Hématologie N° 3 Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de transfusion Sanguine septembre 2010

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

GENERALITES SUR LA THERAPIE CIBLEE

Il existe classiquement trois armes contre le cancer représentées par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique qui a un indice thérapeutique étroit, et souvent n'induit que des réponses palliatives et imprévisibles.

Ces trois armes permettent de sauver des vies mais au prix d'une toxicité importante puisqu'elles ne font généralement pas de discrimination efficace entre les cellules normales à division rapide (ex. moelle osseuse et tractus gastro-intestinal) et les cellules tumorales, entraînant ainsi plusieurs effets secondaires toxiques. [10,9]

Une révolution est en marche grâce aux thérapies ciblées. Celle-ci est permise grâce au progrès des connaissances en matière de carcinogénèse, qui ont permis d'identifier des cibles moléculaires clés dans la genèse de nombreuses tumeurs solides. Bien qu'encore limitées, ces informations permettent l'emploi de composés dirigés contre ces cibles moléculaires, créant ainsi le concept de thérapie ciblée [10; 11]

1-Définition de la thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées (TC) constituent depuis une dizaine d'années une ouverture intéressante dans de nombreux cancers, en situation adjuvante, néo-adjuvante ou palliative [1].

Cette thérapie ciblée est définie comme étant une stratégie thérapeutique dirigée contre des cibles moléculaires impliquées dans le processus de transformation néoplasique [5]. Elle est basée sur l'utilisation des médicaments ou d'autres substances considérées également comme des médicaments (par exemple, des protéines du système immunitaire développées dans le laboratoire) conçues pour bloquer la croissance et la propagation du cancer en empêchant les cellules cancéreuses de se diviser ou en les détruisant directement. Alors que la chimiothérapie standard affecte toutes les cellules du corps, une thérapie ciblée dirige des médicaments pour attaquer les cellules cancéreuses. Le but de la thérapie ciblée est d'interférer avec les gènes ou les protéines impliquées dans la croissance tumorale pour bloquer la propagation de la maladie [2].

Les thérapies ciblées sont aussi souvent utiles en combinaison avec une chimiothérapie cytotoxique ou un rayonnement pour produire une activité anticancéreuse additive ou synergique parce que leurs profils de toxicité ne chevauchent souvent pas avec la chimiothérapie cytotoxique traditionnelle. Ainsi, les thérapies ciblées représentent une approche nouvelle et prometteuse de la thérapie du cancer et conduisent déjà à des effets cliniques bénéfiques [9].

2-Développement de la thérapie ciblée :

2-1 Développement des petites molécules :

Les petites molécules candidates sont habituellement identifiées lors des « criblages à haut débit », dans lesquels les effets de milliers de composés d'essai sur une protéine cible spécifique sont examinés. Les composés qui affectent la cible (parfois appelés "composés principaux") sont ensuite modifiés chimiquement pour produire de nombreuses versions étroitement apparentées du composé principal. Ces composés apparentés sont ensuite testés pour déterminer lesquels sont les plus efficaces et ont le moins d'effets sur les molécules non cibles [8].

2-2- Développement des anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux sont développés en injectant à des animaux, généralement des souris, des protéines cibles purifiées, ce qui les amène à fabriquer différents types d'anticorps contre la cible. Ces anticorps sont ensuite testés pour trouver ceux qui se lient le mieux à la cible sans se lier aux protéines non ciblées.

Avant d'utiliser des anticorps monoclonaux chez l'homme, ils sont "humanisés" en remplaçant autant que possible la molécule d'anticorps de souris par des portions correspondantes d'anticorps humains. L'humanisation est nécessaire pour empêcher le système immunitaire humain de reconnaître l'anticorps monoclonal comme « étranger » et de le détruire avant qu'il ait une chance de se lier à sa protéine cible. L'humanisation n'est pas un problème pour les composés de petite taille car ils ne sont généralement pas reconnus par le corps comme étrangers [8].

3-Types de thérapie ciblée :

De nombreuses thérapies ciblées ont été approuvées pour le traitement du cancer. Ces thérapies comprennent des thérapies hormonales, des inhibiteurs de transduction de signal, des modulateurs d'expression génique, des inducteurs d'apoptose, des inhibiteurs de l'angiogenèse, des immunothérapies et des molécules de délivrance de toxines.

3-1-Immunothérapie :

Les anticorps monoclonaux sont les premières thérapies ciblées à avoir été mises sur le marché, à la fin des années 1990. Ils sont indiqués dans des formes avancées de cancer [4]

Ils déclenchent le système immunitaire pour détruire les cellules cancéreuses. Certaines immunothérapies sont basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui reconnaissent des molécules spécifiques à la surface des cellules cancéreuses. La liaison de l'anticorps monoclonal à la molécule cible entraîne la destruction immunitaire des cellules qui expriment cette molécule cible. D'autres anticorps monoclonaux se lient à certaines cellules immunitaires pour aider ces cellules à mieux tuer les cellules cancéreuses.

Les anticorps monoclonaux qui délivrent des molécules toxiques peuvent causer la mort des cellules cancéreuses en particulier. Une fois que l'anticorps s'est lié à sa cellule cible, la molécule toxique qui est liée à l'anticorps - telle qu'une substance radioactive ou un produit chimique toxique - est absorbée par la cellule, ce qui finit par la tuer. La toxine n'affecte pas les cellules qui n'ont pas la cible de l'anticorps, c'est-à-dire la grande majorité des cellules dans le corps. [5]

3-2-Thérapies hormonales :

Elles ralentissent ou arrêtent la croissance des tumeurs hormono-sensibles, qui nécessitent certaines hormones pour leur croissance. Pour réaliser cela, les thérapies hormonales agissent en empêchant le corps de produire les hormones ou en interférant avec l'action des hormones.

Ce n'est pas un nouveau concept en oncologie puisque les manipulations hormonales sont depuis longtemps utilisées pour le traitement des cancers du sein, de la prostate et de la thyroïde [5].

3-3-Inhibiteurs de transduction du signal :

Ils bloquent les activités des enzymes qui participent à la transduction du signal, processus par lequel une cellule réagit aux signaux de son environnement. Au cours de ce processus, une fois qu'une cellule a reçu un signal spécifique, ce dernier est relayé dans la cellule par une série de réactions biochimiques qui produisent finalement la (les) réponse(s) appropriée(s). Les inhibiteurs de transduction du signal interfèrent avec cette signalisation inappropriée [5,12].

Les ITKs représentent une nouvelle classe importante de thérapie ciblée qui interfère avec des voies de signalisation cellulaire spécifiques et permet ainsi une thérapie spécifique axée sur la cible pour les malignités sélectionnées [9], la tyrosine kinase, dans ce cas, qui joue un rôle important dans la modulation de la croissance cellulaire.

Les petites molécules inhibitrices de la tyrosine kinase, actives par voie orale, bloquent l'enzyme par compétition avec l'ATP au niveau du site de la liaison de ce dernier sur le domaine catalytique de plusieurs tyrosines kinases oncogènes. Elles ont un profil de sécurité rassurant et peuvent être facilement combinées avec d'autres formes de chimiothérapie ou radiothérapie. [12,9].

3-4-Modulateurs d'expression génique :

Ils modifient la fonction des protéines qui jouent un rôle dans le contrôle de l'expression des gènes [5].

3-5-Inducteurs de l'apoptose :

Ils provoquent la mort des cellules cancéreuses par le déclenchement d'un processus de mort cellulaire contrôlée appelée apoptose. L'apoptose qui permet à l'organisme de se débarrasser des cellules inutiles ou anormales, mais les cellules cancéreuses ont des stratégies pour éviter l'apoptose. Les inducteurs de l'apoptose peuvent contourner ces stratégies pour provoquer la mort des cellules cancéreuses [5].

3-6-Inhibiteurs de l'angiogenèse :

Ils bloquent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau des tumeurs en interférant avec le processus d'angiogenèse tumorale. Un apport sanguin est nécessaire pour que les tumeurs se développent au-delà d'une certaine taille car le sang fournit l'oxygène et les nutriments dont les tumeurs ont besoin pour poursuivre leur croissance. Les traitements qui interfèrent avec l'angiogenèse peuvent bloquer la croissance tumorale. Certaines thérapies ciblées qui inhibent l'angiogenèse interfèrent avec l'action du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une substance qui stimule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. [5 ; 7]

D'autres inhibiteurs de l'angiogenèse ciblent d'autres molécules qui stimulent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins comme les inhibiteurs des métalloprotéines (MMP), le facteur plaquettaire 4, la thrombospondine-1, l'angiostatine / endostatine et enfin le TNP-470 / interleukine 12 (IL-12). [7].

3-7-Vaccins contre le cancer et thérapie génique :

Ces procédés sont parfois considérés comme des thérapies ciblées parce qu'ils interfèrent avec la croissance de cellules cancéreuses spécifiques [5].

4-Indications de la thérapie ciblée :

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

La thérapie ciblée est indiquée chez les patients atteints de cancer lorsqu'il existe une cible appropriée pour une thérapie ciblée donnée, faisant de ces patients des candidats pour être traités avec cette thérapie.

La leucémie myéloïde chronique ou LMC en est un exemple. En effet, la plupart des patients atteints de cette pathologie ont le gène de fusion BCR-ABL.

Pour d'autres types de cancer, le tissu tumoral du patient doit être testé pour déterminer si une cible appropriée est présente ou non.

L'utilisation d'une thérapie ciblée est donc limitée aux patients dont la tumeur a une mutation génétique spécifique qui code pour la cible ; les patients qui n'ont pas la mutation ne seraient pas candidats car la thérapie n'aurait rien à cibler. [8]

Parfois, la thérapie ciblée est indiquée seulement si le patient répond à des critères spécifiques (si son cancer n'a pas répondu à d'autres thérapies par exemple, ou s'il s'est propagé ou qu'il est inopérable).

Aux Etats-Unis, ces critères sont fixés par la FDA (Food and Drug Administration), lorsque celle-ci approuve une thérapie ciblée spécifique. [5].

5-Mécanisme d'action de la thérapie ciblée :

Plusieurs thérapies ciblées ont été approuvées de par le monde pour le traitement du cancer, y compris les thérapies hormonales, les inhibiteurs de transduction du signal, les inducteurs d'apoptose, les modulateurs d'expression génique, les inhibiteurs de l'angiogenèse et les molécules d'administration de toxines [2].

Une fois qu'une cible candidate a été identifiée, l'étape suivante consiste à développer une thérapie qui affecte la cible d'une manière qui interfère avec sa capacité à promouvoir la croissance ou la survie des cellules cancéreuses. Une thérapie ciblée pourrait par exemple réduire l'activité de la cible ou l'empêcher de se lier à un récepteur qu'elle active normalement, entre autres mécanismes possibles.

En fait, les thérapies ciblées servent de fondement à la médecine de précision, qui utilise des informations sur le profil d'ADN (Acide désoxyribonucléique) d'une tumeur pour identifier d'autres options de traitement. Les traitements sur mesure ciblent les anomalies qui peuvent être trouvées dans le profil d'ADN de chaque tumeur. Cette innovation marque un changement par rapport aux traitements traditionnels conçus pour le patient dans un contexte général vers des thérapies plus précises [2].

5-1-Composés à petites molécules :

Ces agents, parmi lesquels les ITKs, ont été typiquement développés pour des cibles intracellulaires parce qu'ils sont capables de pénétrer relativement facilement dans les cellules. [8]

Ces petites molécules dont le nom se termine par le suffixe «-ib» peuvent inhiber des cascades d'activation des processus cancéreux à l'intérieur de la cellule.

Parmi ces molécules : imatinib, gefitinib, regorafenib [11].

5-2 -Anticorps monoclonaux :

Ces composés dont le nom se termine par le suffixe «-mab», sont administrés par voie intraveineuse (IV) [11]. Ils sont relativement grands et ne peuvent généralement pas pénétrer dans les cellules. Ils sont donc utilisés uniquement pour des cibles situées à l'extérieur des cellules ou à la surface de ces dernières [8].

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

- en interagissant avec des récepteurs présents sur la surface cellulaire ;
- en véhiculant des molécules toxiques qui vont ensuite pénétrer au sein de la cellule ;
- en provoquant une réaction immunitaire contre les cellules cancéreuses [11].

6- Avantages et inconvénients :

La thérapie ciblée est un traitement qui vise spécifiquement certains éléments des cellules cancéreuses, provoquant une destruction, ou un ralentissement de croissance de ces cellules.

Le principal avantage des thérapies ciblées est qu'elles affectent peu les cellules saines grâce à leur action centrée sur le ralentissement de la propagation des cellules cancéreuses, provoquant moins de dommage pour les cellules saines, elles sont donc généralement bien supportées.

Leurs effets secondaires sont donc généralement moins marqués, sauf si elles sont associées à d'autres médicaments de chimiothérapie [6].

Les thérapies ciblées sont cependant très coûteuses, de même que les tests nécessaires à identifier la présence de « cibles » [6].

De plus, leur utilisation peut parfois exposer à des toxicités nouvelles notamment cutanées. Les agents anti-angiogéniques peuvent par exemple cibler d'autres cellules telles que les cellules endothéliales.

Les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent être multi-cibles ou « multi-Target » et peuvent avoir différents effets secondaires en fonction des molécules utilisées [3.9].

De plus, des résistances ont été observées avec les thérapies ciblées, à l'origine d'une absence de la réponse anti-tumorale. Le développement de nouvelles molécules de dernière génération et l'amélioration de la sélection des patients permet de minimiser ces problèmes [9].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE DU PREMIER CHAPITRE :

[1] Aissi.S ,Ben Mrad.M ,Zarraa.S ,Bounedjar.A ,Laabidi.S , Boussem.h Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie, Reçu 22 Avril 2012, Accepté le 14 Mai 2012, disponible en ligne le 27 June 2012.

[2] Centres de traitement du cancer de l'Amérique « ctca » ; thérapie ciblée <https://www.cancercenter.com/treatments/targeted-therapies/> consulté le 19/02/2018.

[3] Deslandresa.m, V.Sibaub, C.Chevreaux, P.delorda ; Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses ; 5 Mars 2008.

[4] Faure Sébastien ; Actualités pharmaceutiques ; France Volume 54, Issue 551, Pages 17..n° 551 ; décembre 2015

[5] Giuseppe Giaccone, Charles- Jean Soria ; thérapie ciblée en oncologie, deuxième Edition,Front Cover ; CRC Press, Oct. 21, 2013 - Médical - 498 pages.

[6] Haute Luc Van ; Fondation contre le Cancer ; Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles Fondation d'utilité publique • 0873.268.432 • D1404 - P&R 14.08 CDN Communication 14.4.38 12/2014.

[7]info cancer ; les inhibiteurs de l'angiogenèse : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-de-l-angiogenese.html> mise à jour 15 août 2016,consulté le 10/01/2018.

[8] Institute National de la santé usa ; traitement de cancer ; 6 Novembre 2017.

[9] journal de pharmacologie et thérapeutique expérimentale ; Vol. 315, n° 3 ; Rôle des inhibiteurs de Tyrosine Kinase en thérapie anticancéreuse ; Reçu le 25 janvier 2005; accepté le 29 juin 2005.

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

[11] Sanhadji Kamel ; le soir d'Algérie; oncologie et thérapies ciblées : les nouvelles armes contre le cancer 7 mars 2016. <http://www.lesoirdalgerie.com/articles/2016/03/07/article.php?sid=192764&cid=41>

[12] SEGI service général d'information ; Quelques mots sur les thérapies ciblées
Centre Hospitalier Universitaire de Liège ; Copyright © 2015 ; université de Liège
http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_1862011/fr/quelques-mots-sur-les-therapies-ciblees consulté le 17/02/2018

CHAPITRE 2

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Les progrès scientifiques enregistrés ces dernières années, notamment dans le domaine des thérapies ciblées anticancéreuses a permis de développer des molécules destinées à inhiber certaines voies de la signalisation cellulaire tumorale impliquées dans la différenciation cellulaire, les processus de prolifération ou d'invasion tumorale. L'une des cibles avérées de ces nouveaux agents anti-tumoraux est la famille des récepteurs transmembranaires de type tyrosine kinase [13].

De nombreuses petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase, ciblant donc le processus de transduction du signal ont été développées, ils sont actuellement en plein essor en cancérologie et ont une activité cliniquement importante. Ils occupent une place majeure dans le dispositif thérapeutique contre le cancer [8].

La première tyrosine kinase a été découverte dans des cellules de poulet infectées par le virus du sarcome de Rous ; cette origine lui a donné le nom de v-Src pour Sarcoma kinase. Son équivalent, c-Src, a ensuite été mis en évidence dans les cellules eucaryotes [5].

1-Récepteurs à activité tyrosine kinase :

Les récepteurs à activité tyrosine kinase peuvent être divisés en deux grands groupes comme suit :

1-1 Récepteurs tyrosine kinase :

Ce sont des protéines transmembranaires qui dépendent de signaux extérieurs à la cellule pour leur activation [2,5].

Ils sont composés de trois domaines : une région extracellulaire correspondant au domaine de liaison du ligand, une courte séquence transmembranaire et une région intracellulaire qui possède le domaine à activité tyrosine kinase [19].

L'activation de ces tyrosines kinases est liée à l'activité enzymatique de la portion intra-cytoplasmique de la molécule [2,5].

1-2-Récepteurs couplés à une tyrosine kinase : les récepteurs de ce groupe sont dépourvus d'activité enzymatique. Ainsi, la fixation de leur ligand favorise la dimérisation (ou trimérisation) du récepteur, permettant le recrutement et l'activation de tyrosines kinases cytosoliques ou nucléaires qui relayent les signaux cellulaires [5].

2-Mécanisme d'action de la tyrosine kinase :

2-1-Mécanisme physiologique :

Au cœur de la régulation du fonctionnement cellulaire, les kinases, en partenariat avec les phosphatases, assurent l'équilibre des phosphorylations et des déphosphorylations de protéines clés qui gouvernent les cascades enzymatiques initiant ou interrompant l'activation cellulaire. Trois acides aminés – la sérine, la

thréonine et la tyrosine – sont susceptibles, de par la présence d'un groupement hydroxyle libre dans leur structure, de recevoir des ions phosphate [5].

Les tyrosine kinases sont des protéines qui amplifient et contrôlent les nombreux signaux intracellulaires en favorisant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosine sur d'autres protéines, voire sur elles-mêmes. Suite à leur activation, les kinases lient l'adénosine triphosphate (ATP) et le groupement phosphate terminal de l'ATP est transféré sur le substrat pour permettre son activation [19].

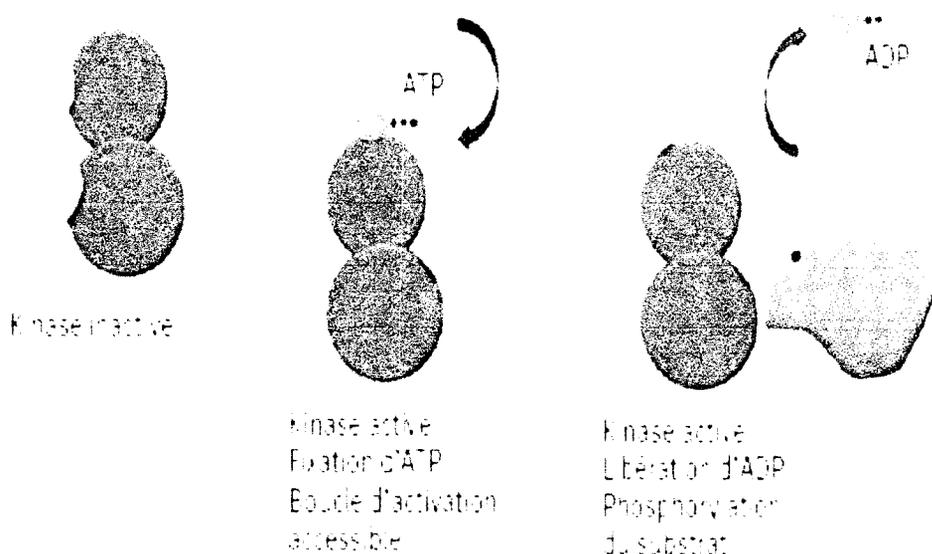


Figure N 1: Phosphorylation des protéines par les kinases [5].

Les tyrosines kinases constituent ainsi l'une des grandes familles de régulateurs du métabolisme cellulaire [5].

Le génome humain contient plus de 500 gènes qui codent pour des protéines kinases, dont environ 60 sont des récepteurs tyrosine kinases et une trentaine d'autres tyrosines kinases sont des protéines cytoplasmiques couplées à des récepteurs de facteurs de croissance de la famille des cytokines [8].

2-2- Mécanisme Physiopathologique :

Des anomalies structurales ou fonctionnelles du système de régulation phosphocalcique qui touchent notamment les tyrosines kinases et qui influencent surtout les fonctions cellulaires de prolifération et d'activation, sont observées dans plusieurs types de cancers [5].

Il semble donc que les tyrosine-kinases qui assurent la prolifération cellulaire normale, sont aussi impliquées dans la transformation maligne.

Leur implication dans la genèse du cancer est connue depuis la mise en évidence d'une augmentation de l'activité tyrosine kinase au sein des cellules néoplasiques, Il a été prouvé que l'activité tyrosine kinase est impliquée dans l'initiation, la croissance et la genèse des tumeurs humaines. Le meilleur exemple restant celui de la leucémie myéloïde chronique, avec la translocation qui donne naissance à la protéine de fusion bcr-abl conduisant à une activation de l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL [8].

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

En raison de leur rôle dans la prolifération cellulaire, les récepteurs membranaires dotés d'une activité tyrosine kinase et les tyrosines kinases cytoplasmiques sont considérés comme des cibles médicamenteuses privilégiées [33].

Dans les années 1980, les travaux de recherche étaient dirigés vers l'inhibition de l'effet des tyrosine-kinases. Deux approches étaient développées pour inhiber spécifiquement les tyrosines kinases. La première était la synthèse d'inhibiteurs de leurs substrats. Puis, il a été démontré que malgré la fonction commune des tyrosine-kinases, les structures permettant de capturer l'ATP étaient très spécifiques de chaque tyrosine kinase. C'est grâce à cela que la deuxième approche a été développée. Il s'agit de celle des petites molécules interférant avec le site de fixation de l'ATP [6].

Cette bonne connaissance de la structure du site de fixation de l'ATP sur la tyrosine kinase, ainsi que la facilité et la rapidité de disposition des tests permettant la mesure de l'inhibition de la phosphorylation des molécules naturelles ou de synthèse, ont contribué à faire de ces enzymes des cibles importantes en cancérologie [17].

Une équipe de chercheurs ayant essentiellement travaillé à la compréhension des mécanismes moléculaires qui contrôlent le comportement des protéines, a identifié, à la fin de l'année 1989, plusieurs familles moléculaires capables de bloquer le site de fixation de l'ATP sur les tyrosine-kinases [6],

à partir de structures de base comme celle des anilino-quinazolines, [33], Quinazolines, Pyrido[d]- et pyrimido[d]-pyrimidines, Pyrazolo[d]-pyrimidines, Pyrrolo[d]pyrimidines, Phénylamino-pyrimidines, Dérivés de l'acide 1-oxo-3-aryl-1H-indène-2-carboxylique, Indolin-2-ones substituées, Staurosporine [5].

L'étude de la cristallographie des tyrosines kinases a permis d'optimiser l'étude des interactions protéine-ligand et a montré que la région de fixation de l'ATP sur la tyrosine kinase est intéressante pour la synthèse d'inhibiteurs structuraux ; c'est ainsi que les molécules inhibitrices de tyrosine kinase ont été développées [5,33].

3-1-Inhibiteurs de tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) depuis leur mise sur le marché en 2001, ont amélioré la prise en charge de nombreux cancers. Plusieurs molécules inhibitrices de tyrosine kinase sont actuellement commercialisées. Comme étant un type de la thérapie ciblée, leur mécanisme d'action original permet de cibler leurs effets et donc de diminuer les événements indésirables par rapport aux chimiothérapies cytotoxiques dénuées de spécificité d'action. Ces nouvelles molécules inhibitrices de tyrosine kinase présentent aussi l'avantage d'être administrées par voie orale et permettent donc une prise en charge ambulatoire, ce qui présente un intérêt économique mais également pour le confort de vie des patients [19].

La formulation orale des inhibiteurs de tyrosine kinase est très bien perçue par les patients mais entraîne parfois des problèmes d'observance qui peuvent nécessiter un suivi pharmacocinétique [33].

Les Inhibiteurs de tyrosine kinase sont des petites molécules de bas poids moléculaire, qui diffusent à travers la membrane plasmique et interagissent au niveau du site de fixation de l'ATP, en inhibant de façon compétitive sa fixation sur la tyrosine kinase, ce qui empêche la phosphorylation des protéines cibles en aval du récepteur, rendant impossible les activités cellulaires telles que la prolifération [19,8].

La dénomination commune internationale (DCI) des inhibiteurs de tyrosine kinase prennent le suffixe « -nib. » pour inhibiteur [29].

3-1-1-Classification :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent être classés selon leur sélectivité pour un ou plusieurs récepteurs particuliers en :

- ✓ agents monofonctionnels capable de cibler une tyrosine kinase spécifique d'un récepteur ;
- ✓ agents multifonctionnels capables de cibler plusieurs TK de récepteurs différents [8].

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

- Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor ou EGFR) comme le géfitinib et l'erlotinib,
- Inhibiteurs du Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes : platelet-derived growth factor receptor ou PDGFR) et le récepteur KIT ou tyrosine-protein kinase Kit également appelé proto-oncogène c-Kit ou Mast/stem cell growth factor receptor (SCFR) comme l'imatinib ou le nilotinib.

- Inhibiteurs de récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor (VEGF)) impliqué dans l'angiogenèse, comme le sunitinib et le sorafénib [33].

Ils peuvent aussi être classés selon la nature de leur liaison avec la cible en inhibiteurs réversibles ou irréversibles [8].

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

3-1-2-Inhibiteurs de la tyrosine kinase en pratique :

3-1-2-1 Facteurs de croissance et récepteurs activité tyrosine kinase :

Les facteurs de croissance sont des protéines sécrétées dans le milieu extracellulaire et activant la croissance et la multiplication cellulaires, par l'activation des protéines transmembranaires exposant du côté extracellulaire un domaine de liaison avec ces facteurs. Parmi ces facteurs, on retrouve ceux qui activent des tyrosines kinases, que celles-ci soient portées par les récepteurs ou simplement couplées à ces derniers.

L'activation, par un facteur de croissance, d'un récepteur à activité tyrosine kinase ouvre des voies impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire : voie des MAP kinases et voie de la PI3 kinase, qui aboutissent à l'activation de facteurs de transcription des gènes nécessaires à la croissance et à la multiplication des cellules [33].

En se basant sur la classification par rapport à la capacité des ITK d'inhiber spécifiquement tel ou tel facteur, on peut citer :

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

Les ITK, dont le chef de file est l'imatinib, miment les effets de l'ATP en se fixant à la tyrosine kinase. Cette protéine est formée suite à une translocation chromosomique donnant naissance au chromosome Philadelphie avec pour conséquence la surexpression de la protéine kinase BCR-Abl impliquée dans la prolifération des cellules hématopoïétiques qui l'expriment. Par ailleurs, les inhibiteurs de BCR-ABL sont également capables d'inhiber l'activité d'autres kinases (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes ou Platelet-derived growth factor [PDGF] par exemple), ce qui explique les récentes extensions d'indications de certaines de ces molécules.

Parmi les autres inhibiteurs de BCR-Abl, le **nilotinib**, le **bosutinib** et le **dasatinib** présentent une affinité pour le site de liaison de l'ATP supérieure à celle de l'imatinib, ce qui justifie son utilisation dans le traitement des formes résistantes à l'imatinib. Dans certaines LMC Ph+ porteuses d'autres mutations, le **ponatinib** sera préféré à l'imatinib en première intention [19].

Tableau N1 : Principales molécules inhibitrices de Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-Abl).

Molécules	Indication
Imatinib	-LMC ph+ -syndromes myélodysplasiques/myeloprolifératifs et hypereosinophiliques associés à des réarrangements du gène du PDGFR chez l'adulte.
Nilotinib	-LMC Ph+ résistantes à l'imatinib
Bosutinib	
Dasatinib	
Ponatinib	

3-1-2-3- inhibiteurs de Récepteur du facteur de croissance épidermique**EGFR:** (Epidermal growth factor receptor);

L'inhibition de la phosphorylation des récepteurs HER (La famille des récepteurs à l'EGF) entraînant l'inhibition des voies de signalisation intracellulaires Cette signalisation est impliquée dans de nombreux processus néoplasiques comme la progression dans le cycle cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'invasion, et l'angiogenèse.

Des surexpressions de l'EGFR sont retrouvées dans la majorité des cancers des poumons, de la tête et du cou, et du côlon, qui sont parmi les cancers les plus fréquents dans le monde, c'est pour cela que des efforts considérables aient été mis en œuvre pour développer des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs [26].

L'erlotinib et le géfitinib, inhibiteurs de l'EGFR de première génération, utilisés dans différentes tumeurs, mais ils sont moins efficace en cas des (CBNPC), la mise sur le marché de nouvelles molécules de seconde génération (lapatinib, afatinib) a permis d'améliorer significativement la survie des patients porteurs de ces tumeurs[19].

Tableau N2 : Principales molécules inhibitrices de l'Epidermal growth factor receptor (EGFR).

Molécules	Indication
Erlotinib	Cancer du pancréas /CBNPC sans mutation activatrice d'EGFR.
Gefitinib	CBNPC avec mutation activatrice d'EGFR
Afatinib	
Lapatinib	Cancer du sein HER+

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules/HER :human EGFR related .

3-1-2-4-Inhibiteurs du récepteur du Facteur de croissance endothélial vasculaire VEGFR :

En agissant par compétition avec l'ATP au niveau de son site de fixation au VEGF[26], les ITK des récepteurs au VEGF (VEGFR), antiangiogéniques, empêchent la phosphorylation des tyrosines kinases bloquant ainsi la transduction du signal. Ces inhibiteurs agissent préférentiellement sur le microenvironnement tumoral et notamment sur les cellules endothéliales constituant les néovaisseaux, ils permettent donc de contrôler l'angiogenèse et, mais ils exercent des effets inhibiteurs sur la prolifération cellulaire tumorale par des mécanismes indirects.

Ces molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase présentent l'avantage d'être multicibles, à savoir qu'elles sont capables d'inhiber différentes kinases, autres que celles portées par les VEGFR. Ceci explique les nombreuses indications des molécules de ce groupe mais également l'apparition possible d'effets indésirables importants [19].

Tableau N3 : Principales molécules inhibitrices de Vascular endothelial growth factor (VEGFR)

Molécules	Indications
Axitinib	Cancer du rein avancé ou métastatique
Pazopanib	
Sorafenib	Carcinome hépatocellulaire
Regorafenib	Cancer colorectal métastatique
Vandetanib	Cancer médullaire de la thyroïde non résecable ou métastatique
Sunitinib	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables et/ou métastatiques, chez l'adulte après échec de l'imatinib tumeur neuro-endocrine du pancréas

3-1-2-5-Inhibiteurs de Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) :

L'inhibition de PDGFR « PDGFR α et PDGFR β » qui est un récepteur tyrosine kinase membranaire surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides et dans le stroma entraînent l'inhibition de nombreuses fonctions cellulaires, parmi lesquelles la croissance, la prolifération et la différenciation [26].

Tableau N4 : Principales molécules inhibitrices du platelet-derived growth factor receptor (PDGFR).

Les inhibiteurs de PDGFR	Indication
Imatinib	GIST LMC
Sunitinib	LMC GIST cancer du rein
Dasatinib	LMC
Sorafénib	carcinome hépatocellulaire et cancer de rein
Nilotinib Masitinib [33]	Lmc

3-1-2-6-Autres inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase :

Tableau N5 : Autres molécules inhibitrices de récepteurs tyrosine kinase [33].

Molécules	Cibles	Indications
Vemurafenib	b-raf B rearrangement activated fibrosarcoma	Melanome non resecable ou metastasique porteur de mutation b-raf.
Dabrafenib		
Tofacitinib Seule molécule inhibitrice de jak commercialisée	les Janus kinases (JAK) récepteurs aux cytokines associés à des tyrosines cytoplasmiques.	myélofibrose primitive ou secondaire à la maladie de Vasquez ou secondaire à la thrombocytopénie essentielle
Crizotinib	La protéine kinase Anaplastic lymphoma kinase (ALK) ; appartient à la superfamille des récepteurs à l'insuline. : Douée d'une activité tyrosine kinase,	les cancers bronchiques non à petites cellules.
ibrutinib,		- lymphomes à cellules du manteau-LCM en rechute ou réfractaires, -LMC après échec d'au moins un traitement antérieur ou des patients souffrant d'une macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins une thérapeutique antérieure.
Lestaurtinib	FLT3 TRK JAK2	-leucémies aiguës myéloblastiques - neuroblastomes, en développement dans le traitement des hémopathies

		malignes
Dovitinib /Intedanib Brivanib/Lestaurtinib sémaxanib,/tandutinib amuvatinib.	TRK, FLT3, FGFR.	En essai clinique de phase 3
Linsitinib - Crizotinib Cabozantinib Forétinib Tivantinib PF- 02341066 BMS-754807	ALK, MET, IGF1R, RET.	

3-1-3- Inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisés en Algérie :

Le premier inhibiteur de tyrosine kinase enregistré en Algérie a été l'imatinib en comprimés dosés à 100 mg en 2005 en raison de la révolution qu'il a apportée dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Des demandes d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ont par la suite été faites pour le dosage à 400 mg qui a été enregistré pour la première fois en 2009.

Selon la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine (mise à jour de mars 2018), les inhibiteurs de la tyrosine kinase actuellement enregistrés en Algérie sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau N6 : Tableau récapitulatif des inhibiteurs de la tyrosine kinase inscrits à la nomenclature nationale des produits pharmaceutique Algérienne en mars 2018.

Dénomination commune internationale	Nom de marque	Forme	Dosage	Conditionnement
Imatinib	Imatib	Gélules	100MG	B/120
Imatinib	Imatib	Gélules	400MG	B/30
Imatinib	Glivec	Comprimés pelliculés	100MG	B/60
Imatinib mesylate	Imalek 100	Comprimés	100MG	B/10
Imatinib mesylate	Imalek 400	Comprimés	400MG	b/6
Sunitinib malate	Sutent	Gélules	12,5MG	B/30
Sunitinib malate	Sutent	Gélules	25MG	B/30
Sunitinib malate	Sutent	Gélules	50MG	B/30
Lapatinib ditosylate	Tykerb	Comprimés pelliculés	250MG	B/70
Dasatinib monohydratée	Sprycel	Comprimés pelliculés	20MG	B/60
Dasatinib monohydratée	Sprycel	Comprimés pelliculés	50MG	B/60
Dasatinib monohydratée	Sprycel	Comprimés pelliculés	70MG	B/60
Nilotinib chlorhydrate monohydratée exprimé en Nilotinib	Tasigna	Gélules	200MG	B/28

DCI	Nom de marque	Forme	Dosage	Conditionnement
Erlotinib chlorhydrate	Birlotib	Comprimés pelliculés.	150MG	Pilulier /10
Gefitinib	Iressa	Comprimés pelliculés	250MG	B/30
Erlotinib chlorhydrate	Birlotib	Comprimés pelliculés.	100MG	Pilulier /10
Ezetinibe	Metazid	Comprimés pelliculés.	10MG	B/30
Sorafenib tosylate	Nexavar	Comprimés pelliculés.	200MG	B/60
Regorafenib	Stivarga	Comprimés pelliculés.	40MG	B/1 FLACON DE 28
Regorafenib	Stivarga	Comprimés pelliculés.	40MG	B/3 FL DE 28
Afatinib dimaléate	Giotrif	Comprimés pelliculés.	20MG	B/ 28
Afatinib dimaléate	Giotrif	Comprimés pelliculés.	30MG	B/ 28
Afatinib dimaléate exprimé en afatinib	Giotrif	Comprimés pelliculés.	40MG	B/ 28
Afatinib dimaléate exprimé en afatinib	Giotrif	Comprimés pelliculés.	50MG	B/ 28

Parmi ces molécules, seuls l'imatinib, le sunitinib et le regorefenib sont retrouvés au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida.

3-1-3-1-Imatinib :

L'imatinib est un inhibiteur de la transduction du signal administré par voie orale, qui cible spécifiquement plusieurs protéines à activité tyrosine kinases, Abl, Arg (gène associé à Abl), le récepteur du facteur de cellules souches (c-KIT), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-R), et leurs formes oncogènes, notamment BCR-ABL [15].

L'imatinib est le traitement standard de première intention pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en raison de ses taux élevés de réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire et de son profil d'innocuité favorable à long terme [16].

Il a été enregistré pour la première fois en Algérie en 2005 sous forme de comprimés dosés à 100 mg puis a fait l'objet de demandes d'autorisation temporaires d'utilisation (ATU) pour les comprimés à 400 mg qui ont été enregistrés plus tard en 2009[31].

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

En 1992, après l'identification de plusieurs composés dotés d'une activité potentielle contre la protéine BCR-ABL, les chercheurs de Novartis (alors Ciba-Geigy), ont synthétisé le Glivec à base de mesylate d'imatinib, qui a été considéré comme premier traitement ciblé de la leucémie myéloïde chronique.

Les essais de Phase II ont été initiés sur chacun des stades évolutifs de la LMC en juin 1999. L'année suivante, une étude de Phase III a été réalisée en comparant le Glivec® à un traitement standard par interféron alpha + Ara-C (arabinoside C) chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Il a été approuvé par la FDA en 2001 pour le traitement de la LMC.

Le Dépôt du dossier de demande d'AMM pour Glivec® s'est effectué le 27 février 2001 et l'obtention de l'autorisation en Europe a eu lieu le 7 novembre 2001 après l'utilisation du GLIVEC pour le traitement de patients atteints de LMC à chromosome Philadelphie positif en phase chronique après échec du traitement par l'interféron Alpha ou en phase accélérée ou en crise blastique [28].

3-1-3-1-2-Structure chimique :

L'imatinib est présenté sous forme de sel d'imatinib appelé « mésylate d'imatinib » ou « STI571 » qui possède une biodisponibilité orale [37].

Il est désigné chimiquement par 4-[(4-méthyl-1-piperazinyl) méthyl]-N-[4-méthyl-3-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]aminophenyl]benzamide méthansulfonate.

Sa formule moléculaire est « C₂₉H₃₁N₇O-CH₄SO₄. » [36].

L'imatinib a été développé à partir d'un squelette de 2-phénylaminopyrimidine (partie non encadrée).

-(A) le groupe pyridyle en position 3' de la pyrimidine, améliore l'activité dans les essais cellulaires.

-(B) le groupe benzamide améliore encore l'activité contre les tyrosines kinases.

-(C) L'attachement d'un groupe "flag-méthyle" ortho à l'anneau diaminophényle réduit fortement l'activité contre la PKC. « protéine kinase c ».

-(D) L'ajout d'une N-méthyl piperazine augmente la solubilité dans l'eau et la biodisponibilité orale [13].

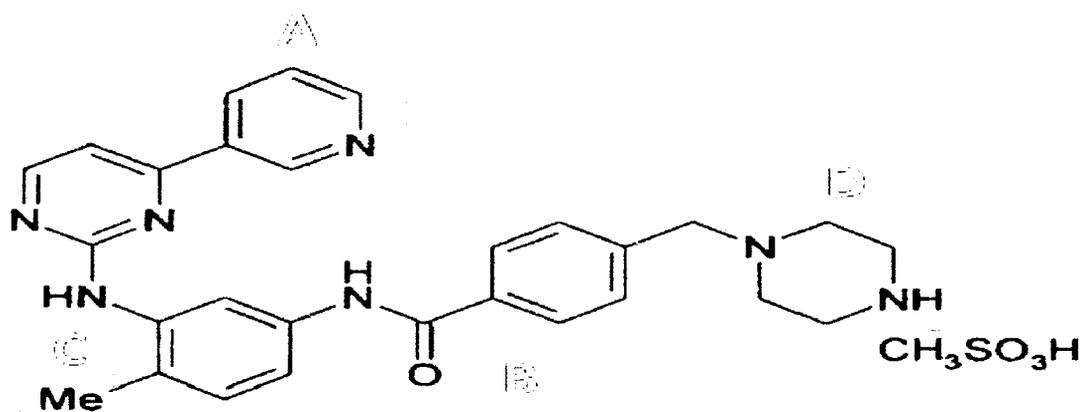


Figure N2 : squelette de mésylate d'imatinib.

3-1-3-1-3-Caractères physicochimiques :

-Poids moléculaire : 589.715 g/mol (pour le mesylate d'imatinib [9].

-Poids moléculaire de l'imatinib : 493.603 g/mol [6].

-Solubilité : Soluble dans les tampons aqueux <pH 5,5, mais très légèrement soluble dans les tampons aqueux neutres à alcalins; Facilement soluble à très soluble dans le diméthylsulfoxyde, le méthanol et l'éthanol; insoluble dans le n-octanol, l'acétone et l'acétonitrile [9].

Couleur : blanc cassé à beige [22].

Point de fusion : 203-224 °C [40].

-Forme pharmaceutique :

Ce sont le plus souvent des comprimés pelliculés, de couleur jaune foncé à brun orangé [42] qui peuvent être dispersés dans d'eau plate ou dans les jus de pomme. Il peut aussi être retrouvé sous forme des gélules.

3-1-3-1-4-Princeps et génériques :

Le produit princeps est le Gleevec ou Glivec fabriqué par le laboratoire pharmaceutique « Novartis » [15]. Il a été initialement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 2001 pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Depuis son approbation initiale, il a également été approuvé pour une utilisation chez les patients atteints de plusieurs autres types de cancers aussi bien liquides que solides tels que les tumeurs gastro-intestinales ou GIST. Actuellement, les scientifiques continuent d'étudier l'efficacité de cette molécule non seulement dans divers cancers, mais aussi dans d'autres maladies, telles que les accidents vasculaires cérébraux [24].

Les spécialités enregistrées en Algérie sont les suivantes :

GLIVEC Comprimé de 100mg. Boite de 60

IMATIB (CIPLA-India)[30], qui a été introduit en Algérie en 2006 [16] ;

-IMATIB, gélules, de 100mg boite de 120.

-IMATIB comprimés de 400 mg boite de 30.

IMALEK (SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD) ;

-IMALEK 100mg

-IMALEK 400mg [30].

Voici quelque exemple de spécialités retrouvées en Europe :

GLIVEC ; IMATINIB HCS ; IMATINIB ZENTIVA ; IMATINIB MYLAN ; IMATINIB ACCORD ; IMATINIB RANBAXY ; IMATINIB BGR ; IMATINIB SANDOZ ; IMATINIB EG ; IMATINIB TEVA. [15].

3-1-3-1-5-Propriétés pharmacocinétiques :**• Absorption :**

L'imatinib absorbé par voie orale a une biodisponibilité absolue de 98%.

L'absorption intestinale de l'imatinib n'est pas affectée par les aliments gras, ni par les antiacides à base de Mg²⁺ ou Al³⁺ [4 ;38].

La prise d'un repas riche en lipides semble peu affecter son absorption orale (diminution de 11 % de C_{max} et prolongation de 1,5 h de T_{max}), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun [42].

L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudié. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 4 heures [4].

• Distribution :

L'imatinib circulant est fortement lié aux protéines plasmatiques avec un taux de 95%, principalement l'albumine et l' α 1 glyco-proteine acide (AGP), et en faible proportion aux lipoprotéines. Son volume de distribution est de 295 L. Il a été montré que l'AGP peut influencer la pharmacocinétique de l'imatinib chez les patients atteints de LMC. La distribution tissulaire de l'imatinib est homogène et rapide, mais la pénétration dans le système nerveux central est minime [25 ;4 ;42].

• Métabolisme :

L'imatinib est principalement métabolisé par le système enzymatique hépatique du cytochrome P450 [20,13,39] et excrété principalement dans la bile [20].

Le métabolite plasmatique actif principalement circulant de l'imatinib est un dérivé N-desméthylé pipérazine, le « N-déméthylimatinib » ou « norimatinib » « CGP74588 » formé par action du cytochrome CYP3A4, [39,13] qui participe avec le CYP3A5 et le CYP2C8 au métabolisme de la molécule mère, bien que d'autres iso-enzymes telles que CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19 puissent jouer un rôle mineur[39].

Ce métabolite actif se lie aux protéines plasmatiques de la même manière que l'imatinib [13].

Le CGP 74588 possède une activité pharmacologique in vitro comparable à celle de l'imatinib [13,39].

L'imatinib est un inhibiteur compétitif du CYP2C9, CYP2D6 et du CYP3A4, ce qui favorise les interactions médicamenteuses. Les substances inhibant l'activité du CYP 3A4 augmentent l'exposition à l'imatinib. Les substances augmentant l'activité du CYP3A4 diminuent l'exposition à l'imatinib. Les médicaments métabolisés par les CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 voient leurs concentrations augmentées en présence d'imatinib [13].

A l'équilibre, les concentrations plasmatiques de CGP74588 vont de 5% à 35% de celles de l'imatinib. De récentes études ont décrit chez les adultes des ratios plus élevés avec un rapport N-desmethyl-imatinib / imatinib moyen de 0,69 (extrêmes 0,19-2,81) pour les concentrations totales, une variabilité interindividuelle de 71% et une variabilité intraindividuelle de 43% (5-95%) respectivement. Le large spectre d'activité du CYP3A dans la population générale peut se traduire par une variation interindividuelle importante concernant le métabolisme de l'imatinib exigeant une surveillance du niveau plasmatique du médicament, au moins chez les répondeurs pauvres [39].

- **Élimination :**

La voie principale de l'élimination de l'imatinib est la voie des selles [13].

Cette information a été démontrée par une étude chez des adultes en bonne santé après une semaine d'ingestion d'une dose unique d'imatinib radiomarqué au C14, où il a été constaté un taux d'élimination de « 80-81% »; une d'élimination fécale prédominante de (67-68%) avec une minorité excrétée par l'urine (13%) [40,13].

Dans les urines 40 % d'imatinib inchangé est retrouvé et 10 à 15 % de CGP 74588[13].

La demi-vie terminale moyenne de l'imatinib est de 19 heures avec un intervalle de 14 à 23 heures. Chez les enfants, l'élimination du métabolite CGP74588 variait entre 11 et 27 h au premier jour d'administration et était d'environ 16 h à l'état d'équilibre, ce qui est semblable à la molécule mère. Ce paramètre chez les enfants diffère de celui des adultes où l'élimination du métabolite CGP74588 prend plus de temps que celle la molécule mère.

Étant donné que le métabolite inhibe le BCR-ABL1 avec autant de puissance que l'imatinib, il est tentant de supposer que le rôle du métabolite dans l'exercice de l'activité antileucémique est probablement plus faible chez les enfants que chez les adultes [39].

L'imatinib et ses métabolites ne sont donc pas excrétés de façon significative par le rein. Bien que l'analyse des résultats pharmacocinétiques ait montré une variabilité interindividuelle considérable, l'exposition moyenne à l'imatinib n'était pas augmentée chez des patients qui présentaient une altération de la fonction hépatique à des degrés variables comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale [26].

3-1-3-1-6- Propriétés pharmacodynamiques :

L'Imatinib est un inhibiteur compétitif de la tyrosine kinase, qui interfère avec le site catalytique de fixation de l'ATP sur la protéine kinase. L'étude de la structure cristallographique du domaine kinase d'Abl complexée avec l'Imatinib montre que ce dernier force la boucle d'activation dans une conformation non phosphorylée inactive, en se liant avec la poche de liaison à l'ATP, provoque ainsi une interaction de type Van Der Waals entre son cycle aromatique et le résidu tyrosine 272(Y272) qui est localisé sur le P-loop, et entre normalement en contact avec le phosphate de l'ATP, cette interaction contribue à une complémentarité entre la protéine Abl et l'Imatinib [21].

L'imatinib n'agit pas seulement par compétition directe avec les molécules d'ATP, mais, surtout, elle stabilise la forme inactive de la tyrosine kinase BCR-ABL[34]. cette stabilité est possible grâce aux liaisons hydrogènes entre Y272 et asparagine 341 (N341), guidant ainsi le sous-repliement de P-loop de tyrosine kinase, rendant Abl stable dans sa conformation inactive, alors incapable de fixer le substrat.

Cela inhibe l'autophosphorylation de l'enzyme, qui interfère avec son activation et bloque le signal de transduction [21].

L'imatinib est également un inhibiteur du récepteurs alpha et bêta du facteur de croissance dérivé des plaquettes « platelet-derived growth factor », (PDGFR-alpha et PDGFR-bêta), et du produit du proto-oncogène c-kit, [16],qui est exprimé et muté dans plusieurs tumeurs solides (stromales digestives, ovaires, seins, cancers à petite cellule pulmonaires, prostates) [13].

3-1-3-1-7-Indications de l'imatinib :

L'imatinib constitue le traitement de référence chez l'adulte et l'enfant de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif, nouvellement diagnostiqué, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée en première intention ; ou quand la maladie est en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha ; en phase accélérée ; ou encore en crise blastique [8, 26,10].

-C'est le premier inhibiteur de la tyrosine kinase utilisé avec succès dans les tumeurs solides [8].

il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes porteuses de mutations de kit non résécables et/ou métastatiques. L'efficacité de l'imatinib dans les GIST est basée sur les taux de réponses objectives [26].

Plusieurs travaux ont montré que le taux de réponse observé chez les patients traités par imatinib était corrélé au statut mutationnel de la tumeur. Les patients ayant une mutation activatrice de l'exon 9 de c-KIT avaient une moins bonne réponse au traitement que ceux ayant une mutation de l'exon 11. Cela a conduit à proposer une dose d'imatinib plus forte (800 mg/j au lieu de 400 mg/j) aux patients ayant une mutation de l'exon 9 de KIT [8].

-les patients atteints de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

-L'imatinib est aussi indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).

-utilisé également pour des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR [1].

Une autre indication reconnue de l'imatinib est le traitement du dermato fibrosarcome protubérans non résécable. Il a été montré que le traitement de ces tumeurs par de l'imatinib permettait d'obtenir des réponses tumorales chez des patients pour lesquels la translocation t(17,22) était présente [8].

3-1-3-1-8-Contre-indications et terrains particuliers :

- **Hypersensibilité à la molécule** : L'imatinib est contre indiqué en cas de hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients [1].
- **Grossesse** : il n'existe pas de données spécifiques sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Glivec® ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue d'un risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement.

- **Allaitement** : chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par Glivec® ne devraient pas allaiter.
- **Insuffisants rénaux** : l'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par le rein et la clairance rénale de l'imatinib est négligeable. Une diminution de la clairance totale n'est donc pas attendue chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, la prudence est recommandée.

• **Insuffisants hépatiques** : bien que le métabolisme de Glivec® soit principalement hépatique, l'exposition moyenne à l'imatinib n'est pas augmentée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique. Chez ces patients :

– la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées ;

– la dose recommandée est de 400 mg/ jour. Elle peut être réduite si le patient développe une toxicité [41].

3-1-3-1-9-Effets indésirables :

- **Effets non hématologiques** : les plus communément retrouvés sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, myalgies, arthralgies, gynécomastie, rash cutané et cytolysse hépatique [10]

Leur fréquence et surtout leur intensité sont dose-dépendantes.

Autres effets secondaires peuvent être retrouvés, comme la repigmentation paradoxale des cheveux, des dépigmentations cutanées, qui peuvent s'expliquer par l'inhibition du récepteur c-kit. Ou des œdèmes, en particulier palpébraux, qui méritent d'être soulignés.

- **Effets secondaires hématologiques** : sont, généralement, dose-dépendants et imposent dans certains cas l'arrêt temporaire puis la diminution de la posologie, voire l'arrêt définitif du traitement.

En effet, selon l'étude de phase I, 9 % des patients recevant une dose comprise entre 25 et 140 mg/j présentent une neutropénie de grade 1 ou 2. Et 4 % de grade 3 ou 4, mais 24 % des patients recevant une dose comprise entre 600 et 1 000 mg/j présentent une neutropénie de grade 3 ou 4 imposant l'arrêt du traitement jusqu'à amélioration des chiffres de polynucléaires [23].

6-5-Interactions médicamenteuses :

L'imatinib est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, il interagit donc avec autres substances inhibiteurs ou inducteurs de cet iso-enzyme, qui peuvent modifier sa concentration plasmatique:

- ✓ Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances inhibant l'activité de l'iso enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine) pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et augmenter ses concentrations plasmatiques. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (la valeur moyenne de la C_{max} et de l'ASC (Aire sous la courbe) ont respectivement été augmentées de 26% et 40 %) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4).

La prudence est requise lorsque Glivec est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4.

- ✓ Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, hypericum perforatum (millepertuis)) pourraient donc réduire l'exposition systémique au Glivec.

- ✓ Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec :
L'imatinib augmente la valeur moyenne de la C_{max} et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib.

Glivec doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine et pimozide) et les patients doivent être prévenus d'éviter ou de restreindre la prise de médicaments contenant du paracétamol délivrés avec ou sans ordonnance. Par ailleurs, Glivec peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, dihydropyridine, inhibiteurs calciques, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est à dire les statines, etc.).

La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire.

- ✓ In vitro, Glivec inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. L'exposition systémique aux substrats du CYP2D6 est donc potentiellement augmentée lorsque Glivec est co-administré. Par précaution, en l'absence d'étude clinique, la prudence est donc recommandée [1;41].

3-1-3-2-Regorafenib :

Le régorafenib est un inhibiteur multi kinase inhibant le VEGFR2, PDGFR, BRAF [2]. Il est le premier médicament oral de sa classe indiqué pour le cancer colorectal métastatique (CCRm).

En 2012, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé le traitement des patients atteints de CCRm préalablement traités par chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine....

En 2013, il a été utilisé pour la première fois chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), non résécables ou métastatiques, préalablement traités par l'imatinib et le sunitinib[18].

3-1-3-2-1-Propriétés pharmacocinétiques :

Le regorafenib a la particularité de présenter une pharmacocinétique complexe [3].

-Absorption :

Après une dose unique de 160 mg, administrée aux patients avec une tumeur solide, le régorafénib atteint une concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de 2,5 g/mL après un temps médian de 4 heures.

-Distribution :

Le regorafenib et les métabolites M-2 et M-5 sont fortement liés aux protéines plasmatiques, ils sont liés à 99,5 %, 99,8 % et 99,95 %, respectivement [32].

-Métabolisme :

Le regorafenib est métabolisé par le CYP3A4 en deux métabolites pharmacologiquement actifs, le N-Oxide-régorafenib (M2) et le N-oxide/NDesmethyl-régorafenib (M5). Ceux-ci subissent une glucuronoconjugaison et un cycle entérohépatique avec accumulation du M2 et M5 [3].

-Élimination :

Après administration orale (160 mg), la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du régorafénib et de métabolite M-2 est presque la même, à 28 heures (de 14 à 58) et 25 heures (de 14 à 31), respectivement.

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de métabolite M-5 est plus longue, à 51 heures (de 32 à 70).

Des études utilisant une solution orale de régorafénib radiomarquée (120 mg) ont montré que 90 % de la dose était éliminé dans les 12 jours suivant l'administration, avec environ 71 % de la dose excrétés dans les fèces (47 % en tant que composé apparenté, 24 % en tant que métabolites) et 19 % dans les urines sous forme de glucuronides [32].

L'étude pharmacocinétique du régorafenib, du M2 et M5 en pratique clinique présente un intérêt pour identifier des facteurs de variabilité d'exposition plasmatique pour prédire la réponse ou prévenir les effets indésirables graves [3].

3-1-3-2-2-Propriétés pharmacodynamiques :

Le régorafénib est un agent oral d'activité antitumorale, qui inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), les métastases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) et l'immunité tumorale (CSF1R). En particulier, le régorafénib inhibe la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales.

Des études précliniques, ont prouvé que le regorafénib a une activité antitumorale importante sur un large spectre de modèles tumoraux, notamment colorectales, stromales gastro-intestinales et hépatocellulaires, une activité probablement médiée par ses effets anti-angiogéniques et antiprolifératifs.

Les principaux métabolites humains (M-2 et M-5) ont une efficacité similaire à celle du régorafénib [1].

3-1-3-2-3-Formes disponibles en Algérie :

Seul le princeps est commercialisé en Algérie, STIVARGA 40MG (BAYER) comprimés pelliculés, boîte de 28 [30].

3-1-3-2-4-Indications :

Le régorafénib est indiqué en monothérapie à dose de 160 mg trois semaines sur quatre, dans le traitement des patients adultes atteints :

- d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.
- de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
- d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib [1,3].

3-1-3-3-Sunitinib :

Le sunitinib est un anti-angiogénique qui inhibe plusieurs récepteurs de la tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, la néo-angiogenèse et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur :

- des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire(PDGFR et PDGFR β) ;
- des récepteurs du facteur de croissance endothélial vas-culaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3) ;
- du récepteur du facteur des cellules souches (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3) ;
- du récepteur du facteur stimulant la formation de colo-nies (CSF-1R) ;
- du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale[35].

Il a été démontré qu'il prolonge nettement la survie sans progression, et la survie globale, chez les patients atteints de CCRm «Cancer du rein métastatique»[7].

3-1-3-3-1- Propriétés pharmacocinétiques :**-Absorption :**

Après administration orale d'une dose unique, la concentration maximale (C_{max}) de sunitinib est généralement atteinte entre 6 et 12 heures (T_{max}), La biodisponibilité du sunitinib n'est pas affectée par la prise de nourriture.

-Distribution :

La liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines, est respectivement de 95 % et 90 %. Le volume de distribution apparent du sunitinib (est important (2 230 l), ce qui indique une distribution tissulaire importante.

-Métabolisme :

Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, enzyme du cytochrome P450, qui produit son principal métabolite actif le le déséthyl de sunitinib [ema.europa.] , lequel est ensuite de nouveau métabolisé par le CYP3A4, seuls le sunitinib et son métabolite principale qui sont majoritairement retrouvé dans le plasma.

L'administration concomitante de sunitinib et d'un inducteur du CYP3A4,(exp ; rifampicine l'indicateur le plus puissant), a entraîné des réductions de C_{max} (de 56 % pour la rifampicine),la dose de sunitinib administrée doit être ajusté chez les patients recevant conjointement le sunitinib et un inducteur du CYP3A4,selon la réponse clinique et la tolérance à condition que Les doses journalières ne devront pas excéder 75 mg ni être inférieures à 25 mg.

-Excrétion :

61 % de la dose de sunitinib est excrétée par les selles ; seulement 16 % est éliminée par voie rénale, sous la forme du médicament ou de ses métabolites. Le sunitinib et son principal métabolite actif représentent la plus grande partie des composés dérivés du médicament retrouvés dans l'urine et les selles, soit respectivement 86,4 % et 73,8 % de la radioactivité mesurée sur des échantillons groupés [26].

3-1-3-3-2-Propriétés pharmacodynamiques :

Le Sunitinib appartient à un type de thérapie ciblée qui présente un double mécanisme d'action, Un effet anti tumoral direct bloquant la prolifération cellulaire tumorale et une action ciblée contre les cellules endothéliales. Ces molécules ont donc un double rôle : anti tumoral direct et anti-angiogénèse[35].

Afin d'assurer ces rôles, le sunitinib inhibe plusieurs RTK impliqués dans la croissance tumorale, la neoangiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR β et PDGFR α), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET). Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.

3-1-3-3-3-Formes disponibles en Algérie :

Seul le principe [de PFIZER] est commercialisé en Algérie, il s'agit de SUTENT, gélules de 50mg, boîte de 30 « sunitinib maléate exprimé en sunitinib ».

3-1-3-3-4-Indications :

Sunitinib est indiqué dans :

-le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résectables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance, la dose recommandée est de 50mg par jour dans une seule prise, par voie orale, pendant 4 semaines sur 6.

- le traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte.

- le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résectables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte,

La dose de Sunitinib recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique préétablie [1].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE DU DEUSIEME CHAPITRE :

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

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002594/WC500143036.pdf ; Consultés le 15/05/2018.

[2] Allain Pierre ; les tyrosines kinases ; <https://www.pharmacorama.com/2007/03/tyrosine-kinases/> Posté le 18 mars 2007.

[3] Allard M, Marie Allard, Rousseau Benoît, Cardoso Evelina, Bellesoeur Audrey, Blanchet Benoit ; Suivi thérapeutique pharmacologique à la 4e journée de pharmacologie des anti-tumoraux. Bull Cancer (2017).

[4] BCCA Cancer Drug Manual; Imatinib Développé page 8; 1 Mai 2004; dernière mise à jour : 1 Mars 2017.

[5] Béné M.C ; Biologie des inhibiteurs de tyrosine kinases ; Laboratoire d'immunologie, Faculté de médecine et CHU de Nancy. Correspondances en Onco-hématologie ; - Vol. IV - n° 1 - janvier-février-mars 2009.

[6] bibliothèque de photos scientifiques <http://www.sciencephoto.com/media/538836/view> consulté. Le 23/04/2018.

[7] Bo Peng, Jin Gong ; Le sunitinib permet une rémission clinique et pathologique complète du carcinome rénal métastatique (CCRm) Le premier hôpital affilié de l'Université de Jinan, China; Reçu 10 octobre 2016, accepté le 25 novembre 2016, Disponible en ligne le 4 avril 2017.

[8] Boutayeb.S, Zakkouri.F.Z, Aitelhaj. M, Mesmoudi.M, Boutayeb.A, Boutayeb.W, Mrabti.H, Errihani.H ; Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. Pathologie Biologie 60 (2012) 229–233.

[9] Bureau des medecins et Physicians' Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co., Inc., p. 2278 (2002) from HSDB.

[10] Capsules pharmacotherapeutique ; gleevec toutes indication ; octobre 2013 ; chapitre A-2-1 https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Gleevec_2013_10_CAV.pdf ; consulté le 24/04/2018.

- [11] Couic-marinier Françoise ; Traitement d'une leucémie myéloïde chronique ; 26/03/2015.
- [12] Deininger Michael, Buchdunger Elisabeth and Brian J. Druker. Le developement de l'imatinib comme un agent therapeutique contre la leucemie myeloide chronique ; blood2005 105:2640-2653; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3097>. 2005.
- [13] Delbaldo Catherine « Pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD) de l'imatinib (Glivec®). » Thérapie Volume 62, Issue 2, March–April 2007, Pages 87-90.
- [14] Département d'hématologie et d'oncologie, Centre médical de l'Université de Fribourg. Department of Hematology and Oncology, University of Freiburg Medical Center, Hugstetter Street 55, 79106, Freiburg, Germany, cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de. Recent Results Cancer Res. 2014;201:1-25. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_1 pubmed,2014.
- [15] doctissimo. ; le Glivec ; <http://www.doctissimo.fr/medicament-GLIVEC.htm> consulté en mai 2018.
- [16] Entasoltan.B., Bekadja.M.A., Touhami.H., Mehalhal.N.,Zouaoui.Z, Mesli.N.,. Talbi.M, Bachiri.A.,et Michallet.M. Résultats d'un traitement de première intention par l'imatinib «générique» chez des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique dans la population algérienne: une étude multicentrique. 25Oct 2017. 25 pubmed.
- [17] Giovanelli Heriberto; Site du Collège National de Pharmacologie Médicale ; <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-proteines-kinases> ; Inhibiteurs de protéine kinase ; Dernière modification ; 31 mai 2018.
- [18] Giuseppe Tridente; Les événements indésirables et les inhibiteurs de la kinase oncotargeted pages 707-715; Italie disponible en line 12 May 2017.
- [19] Hantraye Bénédicte Docteur en pharmacie Amélie LEROUX Docteur en pharmacie, Nicolas CLERE Maître de conférences des Universités ; Actualités pharmaceutiques ; revu n° 551 ; décembre 2015.
- [20] Jan H. Beumer Pharm.D., Ph.D. Dr. James J. Natale Pharm.D. Mr. Theodore F. Lagattuta B.S. Dr. Anastasios Raptis M.D. Dr. Merrill J. Egorin M.D ;Disposition de l'imatinib et de son métabolite CGP74588 chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique et de syndrome de l'intestin court ; 06 Janvier 2012.
- [21] Joha Sami ; Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Sciences du Vivant ;Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2009. Français tel-00451045.
- [22] LC laboratoire <https://www.lclabs.com/products/lots-certificate-of-analysis/imatinib-free-base-MTB-101.pdf>. 13 octobre 2011.

- [23] Leguay T ; Mahon F.-X Leucémie myéloïde chronique Service des maladies du sang, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France et Inserm E0217 ;24 August 2005.
- [24] Leslie A. Pray, Ph.D.. Gleevec la decouverte dans le traitement du Cancer ; Nature Education 1(1):37. (2008). <https://www.nature.com/scitable/topicpage/gleevec-the-breakthrough-in-cancer-treatment-565> consulté le 20/03/2018.
- [25] Mahon Xavier-François ; Dosage plasmatique de l'imatinib et leucémie myéloïde chronique ; Volume 14, numéro 1, janvier-février 2008 .
- [26] Merlin J.L ; Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie La Lettre du Cancérologue ; Vol. XVII - n° 7 - septembre 2008.
- [27] Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ; (derniere mise à jour mars 2018).
- [28] Ordinaire Frédérique ; Novartis Glivec® (imatinib) Nouvelle indication dans le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive ; Novartis Pharma Unité Oncologie 2009.
- [29] Petitt emilie ; thèse présentée pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire ; sur les thérapies ciblées dans le traitement des cancers. Le 13/12/2016.
- [30] Pharmanet ; référentiel algérien du médicament ; <http://www.pharmnet-dz.com/medic.aspx?id=1045>.consulté le 02/05/2018.
- [31] Reggabi.K ; autorisation temporaires d'utilisaton des medicaments et cancer ; expérience du CHU CHU FRANTZ FANON DE Blida ; 3èmes Journées Nationales de Pharmacie du CHU de Tizi-Ouzou ; 26 et 27 novembre 2014
- [32] Rey Jean-Baptiste Launay-Vacher Vincent, Tournigand Christophe ; Régorafénib en monothérapie chez les patients avec des tumeurs gastro-intestinales : ce que les pharmaciens doivent savoir. 2014; 33 (4):189-205.
- [33] robert jacques ; les inhibiteurs de tyrosine kinase ; Bulletin du cancer volume 98,issue 11,november2011,pages 1321-1334.
- [34] Roche-Lestienne Catherine, Mahon François-Xavier, Preudhomme Claude ; Origines de la résistance au traitement par imatinib mésylate Un exemple riche d'enseignements. MEDECINE/SCIENCES 2004 ; 20 : 1125-30. 20, décembre 2004
- [35] Rogera.A; Sigala.M-L; Baganb.P; Sina. C, Bilana.P , Dakhilb.B, Fargeas.C, Couffinhalb J-C, Mahéa.E ; Ulcères des membres inférieurs développés sous inhibiteurs de tyrosine kinase(sunitinib, nilotinib) ; FranceRec_u le 29 d'ecembre 2015 ; accepté le 21 juin 2016.

- [36] schlag.PM, senn.H-J ;les petites molecules en oncologie, les results resents en cancer recherché 14/01/2010.
- [37] sellekchem.com ; produits chimiques de sellek ; imatinib mesylate ; <http://www.selleckchem.com/search.html?searchDTO.searchParam=imatinib+mesylate&sp=imatinib%252520mesylate> ; consulté le 04/04/2018.
- [38] Sparano, B.A , Egorin, M.J , Parise, R.A ; Effet de l'antiacide sur l'absorption de l'imatinib ; Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Feb;63(3):525-8. doi: 10.1007/s00280-008-0778-7. Epub 24 Mai 2008.
- [39] Suttorp Meinolf, Bornhäuser Martin, Metzler Markus, Frédéric Millot et Eberhard Schleyer Pharmacologie et pharmacocénitique de l'Imatinib en Pédiatrie Les patients, examen d'expert de la pharmacologie Clinique , DOI: 10.1080/17512433.2018.1398644. (2017).
- [40] Technologie de signalisation cellulaire 2014; Voies de signalisation cellulaire; <https://media.cellsignal.com/pdf/14069.pdf> ; 2014.
- [41] Treuil Pascal; La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib Actualités pharmaceutiques • n° 473 • Avril 2008.
- [42] vidal ; Glivec ; <https://www.vidal.fr/Medicament/glivec-66355-pharmacocinetique.htm> mise à jour 8/01/2018 ; Mis à jour : Jeudi 14 Décembre 2017

CHAPITRE 3

IMATINIB

ET TRAITEMENT DE LA

LEUCEMIE MYELOIDE

CHRONIQUE

L'imatinib, chef de file des inhibiteurs de tyrosine kinase, a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il continue, aujourd'hui encore, à être utilisé comme traitement de première ligne de cette pathologie.

1-Définition de la leucémie myéloïde chronique :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte [17].

Elle a une distribution mondiale sans prédilection ethnique ni géographique et est caractérisée par l'expansion néoplasique des cellules du tissu myéloïde [19].

C'est un processus monoclonal résultant de l'atteinte d'une cellule souche du tissu myéloïde. C'est essentiellement la lignée granuleuse qui prolifère. Elle est caractérisée par une aberration acquise du caryotype : la translocation (9 ; 22) ou chromosome Philadelphie (Ph1), se traduisant par la juxtaposition anormale des gènes *abl* (nom du premier chercheur à avoir décrit l'homologue viral « v-ABL » de cet oncogène « c-ABL », responsable d'une leucémie chez la souris) du chromosome 9 et *bcr* (breakpoint cluster region) du chromosome 22.

Il s'agit du premier exemple de signature chromosomique et moléculaire mis en évidence parmi les cancers humains [4].

La protéine Bcr-Abl produite a une activité tyrosine kinase dérégulée, qui est responsable de la maladie. En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë rapidement mortelle [17].

2-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 [17].

3-Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) qui conduit à une prolifération incontrôlée des leucocytes est le résultat d'une anomalie des cellules myéloïdes dans la moelle osseuse. La cause de cette anomalie est une translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22 (translocation Ph).

Cette translocation amène à la formation du chromosome de Philadelphie. Le nom vient de la ville de Philadelphie (USA), où le chromosome réarrangé responsable de la maladie fut décrit pour la première fois.

La formation du chromosome Philadelphie implique qu'une grande partie du bras q (bras long) du chromosome 22 est transloqué sur le bras du chromosome 9, tandis qu'une petite partie du bras long du chromosome 9 est transférée sur le chromosome 22. Le petit chromosome 22 (22q-) résultant = chromosome de Philadelphie peut être mis en évidence par un caryotype [3].

3-1-Gène et protéine abl :

L'oncogène Abelson (c-ABL) est localisé sur le bras long du chromosome 9 en position 9q34 [4].

Son nom est dérivé de son homologue viral, le gène Abelson (v-ABL), responsable d'une leucémie chez la souris [17].

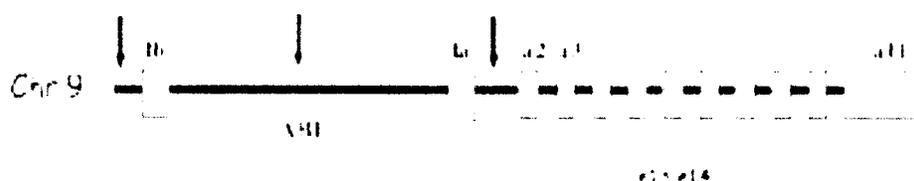


Figure N 3 : Gène ABL situé sur le bras long du chromosome 9 [24].

Le gène abl code pour une protéine tyrosine kinase exprimée de façon ubiquitaire, mais sans fonction de récepteur. Contrairement à la protéine BCR-ABL, qui est principalement localisée dans le cytoplasme, la protéine ABL est retrouvée tant dans le noyau que dans le cytoplasme [24].

Le support de l'activité tyrosine-kinase est porté par la région N-terminale de la protéine Abl [17].

La protéine Abl transite entre noyau et le cytoplasme de la cellule.

-Dans le compartiment nucléaire, Abl joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire.

-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 initié par certains récepteurs aux facteurs de croissance [17].

Elle peut également induire l'apoptose [24].

Dans son état normal, ABL se trouve être dans un état fermé (inactif) qui, peut être compromis, en faveur d'un état actif permettant à son substrat et à l'ATP d'avoir un accès au site de phosphorylation.

Le maintien de l'état inactif de la kinase, est un aspect primordial de la régulation, puisque si celle-ci se trouvait être active de façon constitutive, cela entraînerait de graves complications telles que la LMC.

3-2-Gène et protéine BCR :

Le gène BCR est localisé sur le bras long de chromosome 22 (q) à la Position 11.23 [3] Bien qu'exprimé de façon omniprésente, le BCR appartient à une famille de gènes dont les fonctions restent peu claires. [24]

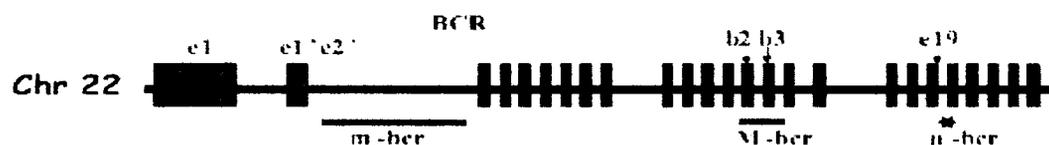


Figure N 4: Gène BCR situé sur le bras long du chromosome 22.

Gène BCR situé sur le bras long du chromosome 22 [24]. Il code pour une protéine dont la fonction n'est pas complètement comprise [2]. La protéine BCR est généralement localisée dans le cytoplasme [24].

C'est sa partie N-terminale qui permet la dimérisation de la protéine Bcr-Abl conduisant à l'ouverture de l'activité kinase alors que celle C-terminale est absente dans la protéine de fusion Bcr-Abl [17].

Il semble que la protéine BCR est dotée d'une activité kinase, probablement impliquée dans la signalisation de régulation au sein des cellules, bien que son rôle exact ne soit pas clair [2].

3-3-Rearrangement bcr-bcr :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est caractérisée cytogénétiquement par la présence du chromosome Philadelphie (Ph), qui provient de la translocation réciproque $t(9;22)(q34;q11.2)$.

Dans la formation du chromosome Ph, la majeure partie du proto-oncogène ABL est transloquée du chromosome 9 sur le gène BCR du chromosome 22.

Cela donne naissance à un nouveau gène chimérique BCR-ABL, qui code une protéine chimérique de fusion avec une activité tyrosine kinase préminente et une capacité de transformation [13 ; 14].

Le mécanisme de réarrangement peut être résumé comme suit :

1. Une cassure a lieu dans le gène *abl* sur le chromosome 9 et une autre cassure dans le gène *bcr* sur le chromosome 22. Le gène *abl* est un proto-oncogène.
2. La translocation (translocation Ph) provoque la fusion de ces deux gènes *bcr/abl*. Par sa fusion avec un autre gène le proto-oncogène *abl* est alors transformé en oncogène.
3. Par conséquent un nouvel ARNm est produit: *bcr/abl*-mRNA.

4. Une protéine de fusion bcr/abl est ainsi synthétisée et a alors une activité tyrosine kinase au dessus de la normale qui stimule une surprolifération d'un clone de cellules de la moelle osseuse précurseur des cellules du sang [3].

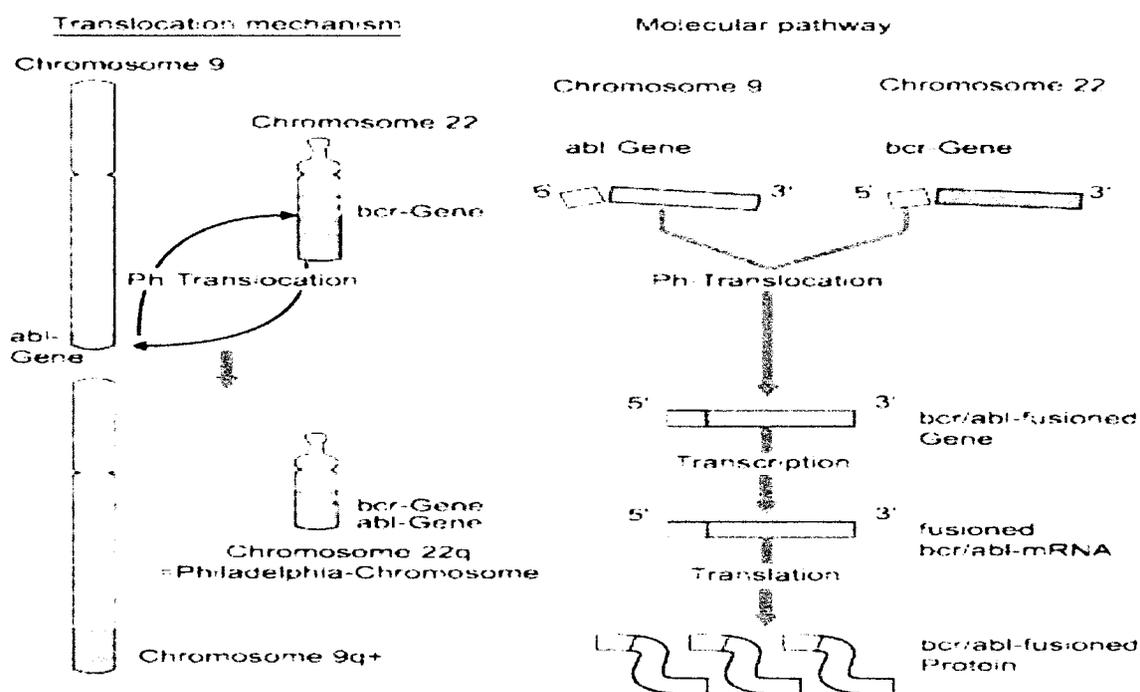


Figure N 5: Etapes du mécanisme de réarrangement abl-bcr.

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène ABL rompu généralement entre les exons 1 et 2 et du gène BCR rompu dans une région appelée M-BCR (Major BCR), Il existe d'autres variants de la translocation t(9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents, issue d'une cassure dans la m-BCR (minor BCR) [24 ;17].

L'activité kinase de l'oncoprotéine bcr-abl provoque la phosphorylation de très nombreuses substances protéiques,[24] et elle est responsable des propriétés de la cellule leucémique [3], elle active plusieurs voies de signalisation (essentiellement RAS et à son tour ERK- et JUN-kinase, PI-3 kinase, un certain nombre de voies liées c-cbl et crkl, jak-stat et la voie src) [2].

L'activation de ces voies interfère avec des processus cellulaires normaux comme la prolifération, l'apoptose, l'adhérence et la stabilité génétique en activant des voies de transduction du signal de façon autonome [24].

Les voies de signalisations et les processus cellulaires mis en jeu sont multiples, mais agissent pour la majeure partie d'entre eux en synergie pour finalement aboutir à un phénotype irréversible et homogène de la cellule en transformation [23].

4-Présentation clinique :

En absence du traitement, la LMC évolue le plus souvent en 3 phases successives : chronique puis accélérée puis blastique. Cette dernière correspondant à une leucémie aiguë et survenant 3 à 8 ans après le diagnostic [15].

Il existe donc un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones). La phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélérée ou blastique [17].

Les traitements myélofreinateurs (busulfan, hydroxy-urée) diminuent la leucocytose et le volume splénique, mais ils ne modifient pas la durée de la phase chronique, ni le délai d'apparition de la phase blastique. Par contre l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase modifie l'évolution naturelle de la maladie : la durée de la phase chronique est allongée, avec un rythme de transformation blastique 1-2 % par an [15].

4-1-Phase chronique :

Elle est progressive, peut rester stable [9] durant 4 à 5 années [17], environ 5 % des cellules du sang ou de la moelle osseuse dans cette phase sont anormales. Un traitement est proposé dès le stade chronique pour éviter l'évolution de la leucémie myéloïde chronique vers les phases suivantes.

La phase chronique reste asymptomatique dans environ 40 % des cas. Elle est suspectée devant un hémogramme réalisé à titre systématique [3].

Trois grands syndromes peuvent se rencontrer dans la phase chronique:

- une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs.
- un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 % des cas), parfois responsable d'une symptomatologie digestive.
- des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels [17].

Critères de la phase chronique de la LMC :

Les critères de la phase chronique sont les mêmes, selon l'OMS 2016, ou ELN 2013. Un patient recevant un traitement est en phase chronique si les critères sanguins suivants sont présents :

- blastes < 15 %.
- blastes + myéloblastes < 30 %.
- basophiles < 20 %.
- plaquettes > 100 G/L.

Ces critères permettent de ne pas considérer une partie des patients comme étant en phase accélérée ou blastique pour l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques [15;25].

4-2-Phase accélérée :

Dans cette phase les cellules anormales sont de 6 à 30 %. Elles commencent donc à perturber la différenciation des autres cellules du sang [9].

Elle est présente chez 10% des patients dès le diagnostic ou apparaît en cours de traitement. En l'absence de traitement, elle précède de 3 à 12 mois la phase blastique.

Critères de la phase accélérée de la LMC selon selon L'OMS 2016 :

Un ou plusieurs des critères suivants :

- Persistance ou augmentation de la splénomégalie, ne répondant pas au traitement.
- Persistante ou augmentation du nombre de leucocytes au-delà de 10 G/L, ne répondant pas au traitement.
- Persistance ou augmentation de la thrombocytose (> 1000 G/L), ne répondant pas au traitement
- Persistance d'une thrombopénie < 100 G/L, sans lien avec le traitement
- Présence d'au moins 20% de basophiles dans le sang
- Présence de 10-19% dans le sang et ou la moelle osseuse
- Présence d'anomalies cytogénétiques clonales additionnelles au Ph1, incluant les anomalies de première importance (doublement du Ph1, trisome 8, isochromosome 17q, trisomie 19), ou un caryotype complexe, ou des anomalies en 3q26.2.
- Toute anomalie clonale nouvelle dans des cellules Ph1+ survenant pendant le traitement.
- De grandes plages de petits mégacaryocytes anormaux associées à une fibrose réticulinique ou collagène dans les BOM évoque une phase blastique, mais habituellement les autres critères de la liste ci-dessus sont déjà présents [15].

Critères de la phase accélérée de la LMC selon (ELN 2013) : ils sont un peu différents des critères de L'OMS et sont définis par :

- 15-29% de blastes sanguins ou médullaires ou Blastes + Promyélocytes sanguins ou médullaires > 30%
- Blastes < 30%
- ≥ 20% de basophiles sanguins
- < 100 G/L de plaquettes
- Apparition d'anomalies clonales dans les cellules PH1+ pendant le traitement [24].

4-3- phase blastique :

Elle est atteinte lorsqu'il y a plus de 30 % de cellules anormales dans le sang, et évolue rapidement [9].

Elle présente des signes cliniques comme la réapparition de la splénomégalie, sueurs nocturnes, perte de poids, douleurs osseuses; des adénopathies et des chloromes blastiques extramédullaires sont possibles.

Critères de la phase blastique selon OMS 2016 :

- la présence d'au moins 20% de blastes dans le sang et/ou la moelle osseuse,
- la présence d'une maladie extramédullaire avec infiltration blastique (les blastes pouvant être lymphoïdes ou myéloïdes).
- Anémie et thrombopénie sont d'importance variable [15].

Critères de la Phase blastique selon (ELN 2013) :

- 30% de blastes sanguins ou médullaires, alors que la classification OMS prend 20% comme limite avec la phase blastique et rajoute la présence de grands amas blastiques à la Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM).
- Prolifération blastique extra-médullaire [24].

5-Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique :

Les Anomalies hématologiques orientent le diagnostic. Comme déjà expliqué, 40% des cas sont découvertes d'une façon fortuite à l'occasion d'un bilan sanguin qui montre une élévation du nombre de globules blancs.

5-1-Examens non spécifiques :

5-1-1-Hémogramme :

Le diagnostic de LMC est toujours évoqué sur les arguments cliniques (âge ; splénomégalie) et hématimétriques (NFS ou numération-formule sanguine) (hyperleucocytose supérieure à 50 G/l ; myélémie supérieure à 20%) [12]. L'hémogramme ou NFS est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic. L'hyperleucocytose est franche [17], (hyperleucocytose supérieure à 50 x G/l)[12], majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles, associée à une basophilie et à une éosinophilie [17] ; la myélémie est supérieure à 20% [12] ; et la blastose est faible lors de la phase chronique (< 5%). L'anémie (normocytaire et normochrome) est peu courante et modérée. La thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à 500 000/mm³. Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée [17].

5-1-2-Myélogramme :

Il consiste à analyser les cellules de la moelle osseuse au microscope. Pour cela, un prélèvement de moelle osseuse est réalisé sous anesthésie locale. Une petite quantité de moelle est alors aspirée, ce qui permet ensuite de réaliser un caryotype afin de rechercher le chromosome Philadelphie. Le prélèvement permet également de quantifier les globules blancs anormaux présents dans la moelle osseuse [8].

Dans la phase chronique, on constate une richesse cellulaire augmentée, avec une hyperplasie granuleuse marquée et une blastose médullaire inférieure à 10 %.

Inutile pour le diagnostic de LMC, le myélogramme permet cependant de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial [17].

5-1-3-Biopsie ostéomédullaire :

Elle est Non systématique et montre :

- Moelle très riche avec raréfaction des adipocytes
- Myélofibrose peut être retrouvée [25].

5-2-examens spécifiques :

5-2-1-examen cytogénétique :

Les examens cytogénétiques qui sont réalisés sur les prélèvements médullaires et sanguins, consistent à mettre directement en évidence le chromosome Philadelphie, né de la translocation entre le chromosome 9 et le chromosome 22 t (9;22), par caryotype et/ou par fluorescence in situ hybridation (FISH). Ils permettent également de rechercher d'autres anomalies cytogénétiques [16].

- Caryotype : très important pour le diagnostic, il permet dans 95 % des cas, la mise en évidence du chromosome Philadelphie, classiquement présent dans toutes les cellules. Il permet aussi de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées et donc de préciser la phase de la maladie. C'est pour cette raison qu'il doit être effectué à partir de cellules de la moelle osseuse [17].

- La fluorescence hybridation in situ ou FISH : elle détecte le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux et permet donc de mettre en évidence la translocation BCR-ABL malgré un caryotype normal, avec un chromosome Philadelphie dit masqué. La FISH est donc plus sensible que le caryotype. En revanche, sa plus faible spécificité l'empêche de détecter toute autre anomalie cytogénétique : ces deux méthodes ne sont donc pas interchangeables et devraient idéalement toutes deux être réalisées au diagnostic [16].

5-2-2-Biologie moléculaire :

Les examens de biologie moléculaire sont pratiqués sur cellules médullaires ou, plus souvent, sur sang périphérique prélevé sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), et même après 36 heures à température ambiante [17].

La RT-PCR ou PCR inverse (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), est une PCR "classique" réalisée sur un ADN complémentaire (ou ADNc) obtenu par une transcription inverse d'un acide ribonucléique (ARN). Elle utilise donc les ARN comme matrice d'amplification de la PCR. Elle est la méthode la plus sensible pour détecter et quantifier les ARN messagers au niveau de la cellule sanguine [7].

Cette recherche par RT-PCR peut être qualitative et/ou quantitative (RTQ-PCR). dans la leucémie myéloïde chronique les 2 types doivent être réalisées :

-La RT-PCR qualitative multiplex des différents variants du transcrite de fusion BCR-ABL permet d'affirmer le diagnostic.

-La RT-PCR quantitative du transcrite BCR-ABL est utilisée pour l'évaluation de la réponse au traitement [16].

Les examens de la biologie moléculaire se font en Algérie depuis avril 2012. L'opération semble avoir démarré au niveau de laboratoire de biochimie du CHU de Béni-Messous qui a été le précurseur de cette opération [18].

Actuellement, le suivi de la reponse moleculaire et parfois meme le diagnostic moleculaire se font en utilisant des variantes de la PCR (PCR nichée sur automate).

Le diagnostic biologique cytogénétique de la LMC en Algérie (caryotype et/ou Fish) est également disponible à moindre échelle[6], il est notamment pratiqué au niveau du CAC du blida.

5-3-Facteurs pronostiques :

Des indices pronostiques sont calculés et validés afin d'évaluer la gravité des états des patients qui sont alors séparés en différents groupes pronostiques par rapport à des critères biologiques et cliniques [16].

5-3-1-Score de Sokal :

Le score de sokal qui est le plus connu a été établi en 1984. Il est défini pour chaque malade par un calcul logarithmique complexe, à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre desplaquettes). Il permet donc de séparer la population des malades en trois groupes [3 ;17] dont la médiane de survie est significativement différente :

- un groupe à faible risque avec un indice inférieur à 0,8 et une survie médiane de 60 mois,
- un groupe à risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 et une survie médiane de 44 mois
- et enfin, un groupe à haut risque avec un indice supérieur à 1,2 et une médiane de survie de 32 mois.

L'indice de Sokal n'étant pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron alpha (INF- α), d'autres indices ont été proposés [17].

5-3-2-Score de Hasford ou Euroscore :

Le score de Hasford a été développé en 1998. Il est calculé à partir des mêmes facteurs utilisés par le calcul de score de sokal en ajoutant deux autres paramètres susceptibles d'impacter le pronostic : il s'agit du pourcentage de basophiles et d'éosinophiles dans la formule sanguine. Les mêmes niveaux de risque sont définis [16] avec une survie globale déferente : dans le groupe à bas risque, avec l'index inférieur ou égal à 780, la médiane de survie est de 98 mois ; dans le groupe à risque intermédiaire, l'index est compris entre 780 et 1 480 et la médiane de survie est de 65 mois ; dans le groupe à haut risque, l'index est strictement supérieur à 1 480 et la médiane de survie est de 42 mois [17].

5-3-3-Score EUTOS :

Pour simplifier les calculs, le score EUTOS a été publié en 2011. Il dépend uniquement de la basophilie sanguine et de la taille de la rate à l'examen clinique. La somme de ces deux paramètres affectés de coefficients définit la probabilité du patient de ne pas être en réponse cytogénétique complète (CCyR) à 18 mois de traitement. Le patient est donc considéré comme ayant un risque élevé si son score EUTOS est supérieur à 87.

Ces trois scores pronostiques ont donc été élaborés dans le contexte de traitements différents et leur significativité dépend du traitement institué. Cependant, le score de Sokal reste le plus utilisé en pratique, bien qu'il soit antérieur aux thérapeutiques actuelles [16].

6- traitement de la leucemie myeloide chronique :

Pendant plusieurs années, la leucémie myéloïde chronique a été une pathologie sans traitement curatif, ce dernier n'a été que palliatif. La chimiothérapie basée sur le busulfan à

partir de 1953, et sur l'hydroxyurée dès 1963, n'étant qu'à visée symptomatique, elle ne permet d'obtenir une médiane de survie que de 3 à 4 ans [14].

En 1980 des nouveaux traitements ont été développés, comme l'INF- α , permettant une amélioration de la survie globale des malades [17].

Ce n'est qu'en 1986 que les premiers résultats de l'allogreffe myéloablatrice ont été rapportés. L'allogreffe est considérée depuis lors comme le seul traitement curatif de la maladie. L'interféron alpha était alors destiné aux patients ne pouvant bénéficier d'une allogreffe.

La découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'imatinib mésylate, et les résultats obtenus lors de l'utilisation de ce dernier a bouleversé la prise en charge thérapeutique de cette maladie [12].

6-1-Stratégie de traitement par l'imatinib :

6-1-1-Traitement de première ligne de la phase chronique de la LMC :

L'imatinib (400 mg par jour) est considéré depuis sa découverte, comme le meilleur traitement initial pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (LMC) dans la phase chronique [21].

Les dernières recommandations de l'ELN (European LeukemiaNet) placent l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib au premier rang et de façon égale pour le traitement de la LMC en phase chronique mais en Algérie, l'imatinib reste le seul à être utilisé en première intention la plupart du temps. Le nilotinib et le dasatinib sont utilisés en cas d'échec au traitement par l'imatinib [11].

Avant d'entamer l'imatinib, l'hydroxyurée (Hydrea) est parfois utilisée pendant quelques jours avant la confirmation du diagnostic ou en présence d'un taux de leucocytes très élevé [28].

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération, « le nilotinib et le dasatinib. » ont obtenu une AMM en France pour l'utilisation chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) pour le traitement en première ligne en 2012, ils sont utilisés maintenant en première intention avec l'imatinib [22].

Concernant la dose d'imatinib proposée, différents essais thérapeutiques ont été réalisés, notamment l'essai français SPIRIT comparant l'imatinib à 400 mg et à 600 mg ou de l'essai TOPS (essai de Novartis) comparant l'imatinib à 400 mg et à 800 mg. Il n'y a pas eu après 12 et 24 mois de traitement de différence significative en termes de réponse cytogénétique complète ou de réponse moléculaire. Ce résultat a aussi été démontré par l'étude européenne de l'European Leukemia Net (ELN) [10]. La dose de 400 mg est la meilleure dose initiale pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique dans la phase chronique [21].

6-1-2- Traitement de première ligne de la phase accélérée de la LMC :

L'imatinib en première ligne reste recommandé pour les patients atteints de LMC en phase d'accélération. Mais la dose doit être au minimum de 600 mg, voire de 800 mg quotidiennement, en attendant de programmer une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, s'il y a un donneur compatible, et si l'âge le permet. Il n'y a pas lieu d'associer à l'imatinib en première ligne une quelconque chimiothérapie pour les phases accélérées [11].

6-1-3- Traitement de la crise blastique :

Le pronostic de la crise blastique est extrêmement réservé. Le mésilate d'imatinib à la dose de 600 mg/ jour, voire 800 mg/jour permet des taux de réponse de 50 à 70 % et une médiane de survie de 10 mois environ [27].

6-2-Conduite à tenir devant les principaux effets indésirables du traitement par l'imatinib :

En cas de survenue des effets indésirables décrits dans le deuxième chapitre, les principales conduites à tenir sont résumées dans le tableau suivant : [27].

Tableau N 7 : Principaux effets indésirables du traitement par l'imatinib et principale conduite à tenir.

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

6-3-Surveillance des patients traités par les inhibiteurs de tyrosine kinase :

Même en l'absence d'événements indésirables, Les patients doivent être suivis régulièrement en consultation [17]. Une surveillance clinique et biologique tous les 15 jours est indispensable pendant la première partie du traitement, jusqu'à obtention de la rémission hématologique complète (RHC) habituellement obtenue en 1 à 2 mois. Une surveillance du caryotype est aussi nécessaire [27].

✓ **Surveillance clinique :**

- état général, douleur, pesée régulière pour contrôler toute prise de poids due à une rétention hydrique.

✓ **Bilan biologique :**

- NFS toutes les semaines le premier mois du traitement par imatinib, puis tous les 15 jours le deuxième mois, puis mensuellement ;
- bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines (PAL), bilirubine) toutes les semaines le premier mois, puis une fois par mois.
- surveillance de la thyroïde mensuelle en début de traitement [5].

Cette surveillance conduit dans 10 % des cas environ, à proposer une courte interruption du traitement devant une cytopénie ou une intolérance non hématologique (cutanée, hépatique). La surveillance clinique et biologique usuelle est ensuite poursuivie tous les 3 mois.

- ✓ **Le caryotype :** va permettre de surveiller L'évolution vers la réponse cytogénétique majeure (RCyM) puis complète (RCyC). Une fois la rémission cytogénétique complète obtenue, une surveillance annuelle du caryotype est souhaitable pour détecter en particulier des anomalies clonales pouvant apparaître sur des cellules Philadelphie négatives [28].

Une évaluation cytogénétique par FISH est parfois réalisée à défaut de caryotype.

- ✓ **RT-PCR :** la quantification des ARNm BCR-ABL1 dans les cellules nucléées du sang périphérique est classiquement réalisée tous les 3 mois à partir du diagnostic. Les prélèvements peuvent être rapprochés en cas de contrôle de rechute moléculaire ou de suivi après arrêt de traitement ou espacés en cas de rémission moléculaire profonde stable et de longue durée [26].

Cette quantification constitue l'élément essentiel de la surveillance du patient, pour apprécier la qualité de la réponse moléculaire. La quasi-totalité des laboratoires d'hématologie moléculaire utilise le même gène de référence, le gène ABL, et un principe de standardisation de la PCR quantitative [28].

6-4-Réponses au traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

6-4-1- Critères de réponse :

Au fil des années, la prise en charge des patients atteints de LMC a été améliorée, parallèlement aux découvertes thérapeutiques. Les divers traitements ont pu être comparés selon des critères de réponse hématologique et cytogénétique et la présence d'un marqueur moléculaire a rendu cette évaluation plus facile [17].

Critères de réponse au traitement définissant les différents réponses peuvent être résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau N 8 : Définition des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires. D'après « European Leukemia Net: ELN Recommendations. »[26].

Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
<ul style="list-style-type: none"> -Plaquettes <450Giga/l -Leucocytes < 10Giga/l -Pas de myélémie -Basophiles < 5 % -Pas de splénomégalie 	<ul style="list-style-type: none"> complète (RCyC) Ph+ 0 % Partielle (RCyP) Ph+ 1-35% Mineure (RCyM) Ph+ 36- 65% Minime Ph+ 66-95 % Aucune Ph+ > 95% Majeure = complète partielle (RCyM) 	<ul style="list-style-type: none"> Ratio BCR-ABL/gène de contrôle -Réponse majeure ≤ 0,10 % (EI) - Rémission moléculaire profonde : <ul style="list-style-type: none"> ∅ la RM4 <0, 01% (EI) ∅ la RM4.5<0,0032% (EI) ∅ Indéetectable : aucun gène BCR-ABL ne peut être Déteecté.
<p>Suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Au moment de diagnostic -Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC -Puis tous les 3 mois 	<p>Suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Au diagnostic à 3 et 6 et 12 mois jusqu'à RCyC -Au bout de 12 mois, si une RMM - En cas de signes d'alerte, refaire toutes les analyses tous les mois -En cas d'échec ou d'évolution de la maladie, une cytogénétique, PCR, et une analyse mutationnelle Doivent être réalisées. 	<p>Suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tous les 3 mois jusqu'à RMM -Puis tous les 3 à 6 mois
<p>L'analyse mutationnelle : est recommandée seulement en cas d'évolution de la maladie, d'échec du traitement ou de signes d'avertissement.</p>		

6-4-2-Types de réponses au traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase:

Des recommandations européennes sont régulièrement publiées par le réseau ELN « European Leukemia Net » afin de définir les réponses optimales au traitement par ITK de première et deuxième ligne en se basant sur les données cytologiques, cytogénétiques et moléculaires [26].

L'ELN a défini en 2013 les réponses à l'imatinib ou autre ITK de première ligne en distinguant des « réponses optimales », des situations d'« alerte » et des « échecs » selon le niveau de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire obtenu à 3 mois, 6 mois et 12 mois de traitement [28].

Le tableau suivant résume les différentes réponses possibles au traitement par les ITK, dont l'imatinib qui est un traitement de première ligne :

Tableau N 9 : Réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires au cours du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase. D'après la revue des recommandations du Net pour la prise en charge de la LMC. 2015; 94 (Suppl. 2): S141-7 [26].

A- Traitement par ITK première ligne				
Durée du traitement	Reponse optimale	Alertes	Échec du traitement	
3 mois	BCR-ABL1 ABL1 $\leq 10^4$ ou Ph+ $\leq 35\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^4$ ou Ph+ $> 35\%$	Fus de Bcr/Abi ou Ph+ $> 35\%$	
6 mois	BCR-ABL1 ABL1 $\leq 10^3$ ou Ph+ $\leq 10\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^3$ ou Ph+ $> 10\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^4$ ou Ph+ $> 35\%$	
12 mois	BCR-ABL1 ABL1 $\leq 10^2$ ou Ph+ $\leq 5\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^2$ ou Ph+ $> 10\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^3$ ou Ph+ $> 35\%$	
B- Traitement par ITK seconde ligne				
Durée du traitement	Reponse optimale	Alertes	Échec du traitement	
3 mois	BCR-ABL1 ABL1 $\leq 10^4$ ou Ph+ $\leq 35\%$	Ph+ $> 35\%$	Fus de Bcr/Abi BCR-ABL1 ABL1 $> 10^4$ ou Ph+ $> 35\%$ Nouveaux résistants	
6 mois	BCR-ABL1 ABL1 $\leq 10^3$ ou Ph+ $\leq 10\%$	Ph+ $> 35\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^4$ ou Ph+ $> 35\%$ Nouveaux résistants	
12 mois	BCR-ABL1 ABL1 $\leq 10^2$ ou Ph+ $\leq 5\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^3$ ou Ph+ $> 10\%$	BCR-ABL1 ABL1 $> 10^4$ ou Ph+ $> 35\%$ Nouveaux résistants	
<p>Ph+ = Phénotype positif par FISH. Bcr/Abi = fusion Bcr/Abi. ABL1 = transcript ABL1 par RT-PCR. BCR-ABL1 = transcript BCR-ABL1 par RT-PCR.</p>				

6-4-3-Suivi des réponses au traitement par l'imatinib :

En fonction des réponses définies précédemment, le traitement par l'imatinib sera poursuivi, ajusté, arrêté ou modifié.

6-4-3-1-Réponse optimale :

En présence d'une réponse optimale, le traitement par l'imatinib doit être poursuivi, sans modifier la posologie : 400 mg/jour.

Pour les rares patients présentant une réponse moléculaire complète (absence de transcrite détectable) et ceci de façon stable (réponse moléculaire évaluée tous les 3 mois) pendant 2 ans [28], l'arrêt de traitement après une période suffisante de réponse moléculaire profonde et d'exposition aux ITK est possible [26].

Le premier essai d'arrêt de l'imatinib chez des patients avec un transcrite BCR-ABL1 indétectable a débuté en 2007 [28].

Un protocole STIM (Stop imatinib) a été initié par l'intergroupe français de la LMC (Fi-LMC). Il comprenait les critères suivants :

- traitement par imatinib pendant au moins 3 ans.
- obtention d'une réponse moléculaire profonde (RTQ-PCR négative, \geq RM5) et stable pendant au moins 2 ans.

Après arrêt, le ratio BCR-ABL1/ABL1 était vérifié tous les mois pendant la première année.

La rechute moléculaire était définie comme une repositivation du rapport BCR-ABL1/ABL1. Le traitement par imatinib était alors repris.

Cette étude avait porté sur 100 patients. Une rechute moléculaire a été observée chez 60 % des patients mais ces derniers sont restés sensibles à l'imatinib ou à un autre ITK (nilotinib, dasatinib).

Chez les patients demeurant en rémission moléculaire profonde (40 %), celle-ci semble se prolonger sans rechute au-delà de 5 ans.

D'autres essais thérapeutiques d'arrêt des ITK étaient en cours en 2017, comme l'essai français STIM2 ou l'essai européen EUROSki (European stop kinase inhibitor). Ils comportent quelques différences dans le protocole expérimental (notamment dans les critères de reprise de traitement), mais les résultats préliminaires vont dans le même sens que l'essai STIM [26].

6-4-3-2- Réponse suboptimale et échec / résistance à l'imatinib :

6-4-3-2-1-Mécanismes de résistance :

On distingue deux types de résistances à l'imatinib : l'une dite « primaire », correspond à l'impossibilité d'obtenir une réponse adéquate au traitement initial. Il peut s'agir d'une très rare résistance primaire hématologique ou d'une résistance primaire cytogénétique.

L'autre est dite « secondaire » et correspond à la perte d'une réponse hématologique ou cytogénétique.

La résistance moléculaire primaire est évoquée en absence de réponse moléculaire majeure à 18 mois (ou même 12 mois) et la résistance moléculaire secondaire devant une augmentation significative et reproductible du taux du transcrits BCR-ABL.

La fréquence de ces phénomènes de résistances est très différente selon la phase de LMC, moins fréquente en phase chronique, beaucoup plus fréquente en phase accélérée ou aiguë. Environ un tiers des patients en phase accélérée et deux tiers des patients en phase blastique présentent une résistance hématologique primaire [28].

Ces résistances à l'imatinib sont rapidement apparues, malgré les résultats extraordinaires apportés [26]. Elles dépendent, soit de l'imatinib (pharmacocinétique, pompes d'influx, et pompes d'efflux qui provoquent la diminution de la concentration intracellulaire d'imatinib), soit de la cellule leucémique (instabilité génétique, activation d'autres voies de signalisations oncogéniques), soit de la cible BCR-ABL (amplification génique BCR-ABL1, mutation du domaine kinase de BCR-ABL) [20 ; 26].

A partir de ces trois éléments essentiels, plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence dans la progression de la maladie :

1. Les mutations dans le domaine kinase de BCR-ABL représentent le mécanisme de résistance le plus fréquent [28] avec environ 25 % des causes de résistance à l'imatinib. Plus de 100 mutations ont été répertoriées touchant plus de 70 acides aminés. Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont localisées dans la boucle P, la charnière (mutation T315I qui est la plus souvent évoquée), la zone de contact SH2, le site catalytique, ou la boucle d'activation. Ces mutations peuvent altérer des points de liaison entre l'imatinib et le domaine kinase, être à l'origine d'un encombrement de l'entrée de la poche ATP, d'une modification de la flexibilité de la boucle P ou d'une déstabilisation de la forme inactive de la protéine.

Les différentes mutations sont associées à une réduction plus ou moins importante de la sensibilité à l'imatinib. Les mutations de la boucle P et la mutation T315I sont à l'origine d'une résistance totale à l'imatinib [26].

2. La modification quantitative de la cible par amplification du gène bcr-abl peut être à l'origine d'une réactivation de l'activité TK dans les cellules devenues résistantes à l'imatinib. Cependant, le phénotype résistant observé est réversible puisque la suppression de l'imatinib du milieu de culture conduit à la diminution du taux de synthèse de l'ARNm bcr-abl et de la protéine chimérique. Ce mécanisme de résistance est observé chez moins de 5% des patients ayant eu une recherche d'amplification génique.
3. L'altération d'autres voies de signalisation ou l'acquisition de nouvelles anomalies cytogénétiques au sein de la population clonale PH+ :
Dans une étude réalisée in vitro et pour une même concentration d'imatinib, la cinétique d'induction d'apoptose in vitro de cellules leucémiques de patients atteints de LMC est moins rapide, que celle des cellules blastiques de patients atteints de LAL Ph. Cette résistance à l'imatinib peut résulter de l'activation accrue d'autres voies de survie, indépendantes de bcr-abl.
Une autre étude a montré que la résistance pouvait résulter de l'activation de la voie des src kinases [23].
4. Un défaut d'entrée de l'imatinib à l'intérieur de la cellule ou, au contraire, une augmentation de l'efflux de l'imatinib hors de la cellule peuvent être impliquées. En effet, il existe à la surface des cellules leucémiques des pompes membranaires dont certaines sont susceptibles d'influencer l'influx (OCT-1) ou l'efflux (PgP, ± ABCG2) d'imatinib dans ou hors de la cellule, et donc de modifier la réponse à l'imatinib[20].
5. Enfin, certains mécanismes de résistances sont indépendants de la cellule PH+ : diminution de la biodisponibilité, interaction médicamenteuse, défaut d'observance du traitement par le patient [28]. Ces mécanismes sont intéressants à explorer pour pallier à certaines de ces résistances.

6-4-3-2-2-Conduite à tenir en cas d'échec du traitement par l'imatinib :

En pratique, devant un échec ou en situation d'alerte, plusieurs explorations doivent être envisagées afin de préciser le mécanisme de résistance : interaction médicamenteuse, mutation de BCR-ABL » :

- détermination du taux plasmatique résiduel de Imatinib en résiduel soit plus de 20 heures après la dernière prise unique quotidienne.

- examen cytogénétique et recherche d'une anomalie chromosomique additionnelle. -
recherche d'une mutation dans le domaine kinase de BCR-ABL [28].

Le choix thérapeutique devant une résistance, est parfois difficile. Plusieurs choix sont possibles :

- augmentation de posologie de l'imatinib.
- remplacement par un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK2).
- allogreffe de moelle.
- association thérapeutique et/ou inclusion dans un protocole.

Le choix du traitement devra tenir compte du type de résistance, du dosage de l'imatinib, des résultats de la recherche de mutation, de la réponse initiale à l'imatinib, du terrain et des risques d'effets secondaires cliniques et biologiques des ITK2.

Devant un échec (selon les critères ELN) et en l'absence de mutation T315I, l'abandon de l'imatinib s'impose et un traitement par un ITK2 est habituellement proposé (une allogreffe ne sera envisagée qu'en cas d'échec des ITK2) [29].

Lorsque la mutation T315I a été mise en évidence, seul le ponatinib, ITK non enregistré en Algérie peut être utilisé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Agence européenne des médicaments ; <http://www.ema.europa>; Consulté le 15/05/2018.

[2] British Journal of Hematology ; les progrès récents dans la biologie moléculaire et cellulaire de la leucémie myéloïde chronique 2001 <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BCR>.

[3] Campus Virtuel Suisse ; les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse). Cours d'embryologie en ligne Origine des anomalies de structure des chromosomes « Translocation réciproque. »

<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/02abweichende/mfphilainterak/01.html> consulté le 16/03/2018.

[4] Carli P.M, Troussard.X ,Maarouf.N, Maynadié.M ; Survie des patients atteints de cancer en France pp 355-361 ; Leucémie myéloïde chronique 2007.

[5] Couic-marinière Françoise ; Actualité pharmaceutique Traitement d'une leucémie myéloïde chronique ; Elsevier Masson SAS. Volume 54, Issue 547 Pages 1-64 (June 2015).

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

[7] Ens-lyon ; PCR inverse ; http://www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR/ressources/aspects_techniques/rtqcr/frames_rtqcr.htm Consulté le 27/04/2018.

[8] Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009) ; le myélome multiple ; http://onc-orient.org/wp-content/uploads/2015/04/maladies_du_sang/myelome_mult.pdf

[9] fondation arc pour la recherche sur le cancer ; Les leucémies aiguës

Les principaux symptômes ; <https://www.fondation-arc.org/leucemies-adulte-symptomes-et-diagnostic> ; consulté le 24/04/2018.

[10] Futurasanté Instabilité génétique : les mutations génétiques <https://www.futurasciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/9/> consulté le 29/05/2018.

[11] Guilhot.F; Traitement de première ligne de la leucémie myéloïde chronique Correspondances en Onco-hématologie - Vol. IV - n° 3 - juillet-août-septembre 2009.

[12] Hamladji Rose Marie ; Réflexions sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la LMC en Algérie, Revue Algérienne d'Hématologie N° 3 Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de transfusion Sanguine septembre 2010.

[13] Instituts nationaux de la santé Département de la santé et des Services Humains ; le gène BCR ; <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BCR> Revu: Septembre 2016 Publié: Mars 13,2018 Lister Hill Center.

[14] Junia.V.Melo, D.E.Gordon, N.C.P.Cross, et J.M.Goldman ; le gène de fusion ABL-BCR est exprimé dans la leucémie myéloïde chronique : <http://www.bloodjournal.org/?sso-checked=true> consulté le 16 mars 2018.

[15] laboratoire d'hématologie ; Leucémie Myéloïde Chronique Définition, épidémiologie et aspects cliniques ; <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/105-leucemie-myeloide-chronique> dernière mise à jour mai 2016-consulté 25/04/2018.

[16] Ledoux Marie-Pierre, Natarajan-Ame Shanti ; Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions ; mt, vol. 19, n° 2, avril-mai-juin 2013.

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

[18] liberté rencontre sur la leucémie myéloïde chronique. <https://www.liberte-algerie.com/actualite/les-examens-de-biologie-moleculaire-se-font-en-algerie-depuis-avril-114258> consulté le 16/05/2018.

[19] Morère Jean-François, Mornex Françoise, Soulières Denis; Thérapeutique du cancer ; Springer Science & Business Media, Apr 5, 2011 - Cancer - 1048 pages.

[20] Nicolini F.E, Ducastelle.S ; Résistances à l'imatinib mésylate au cours de la leucémie myéloïde chronique : mécanismes et prise en charge thérapeutique Imatinib mesylate ; - Vol. II - n° 3 - juillet-août-septembre 2007 page147-154.

[21] Preudhomme Claude ; Imatinib plus Peginterféron Alfa-2a dans la leucémie myéloïde chronique du Laboratoire d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, 12/2010.

[22] Rousselot.P ; Inhibiteur de tyrosine-kinase de seconde génération : place en 2012 en première ligne Reçu le 15 octobre 2012 ; accepté le 18 octobre 2012.

[23] Roche-Lestienne Catherine, Mahon Xavier-Francois ; Progression de la leucémie myéloïde chronique ; Volume 20, numéro 6, Novembre-Décembre 2014.

[24] Sami Joha ; Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique, Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2009, Thèse dirigée par le Pr Claude PREUDHOMME et le Docteur Thierry IDZIOREK Soutenue le 15 décembre 2009.

[25] smartfiches medecines; Leucémie myéloïde chronique (LMC) Examen clinique ; <http://smartfiches.fr/hematologie/item-314-syndromes-myeloproliferatifs/leucemie-myeloide-chronique-lmc> consulté le 30/05/2018.

[26] Sorel Nathalie, Cayssials Émilie , Briard Françoise Chomel , Jean-Claude Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique France 2017.

[27] Treuil Pascal; CHU de Limoges ; La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib Actualités pharmaceutiques • n° 473 • Avril 2008.

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

[29] tulliez Michel ; nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques ; traitement de la leucémie myéloïde chronique ; revue francophone des laboratoires-juin 2011 - N°433 ; 2011.

PARTIE PRATIQUE

1-Présentation - Objectifs :

Ce travail pratique a pour but d'évaluer la consommation de ces nouvelles molécules que sont les inhibiteurs de la tyrosine kinase par les différents services du CHU Frantz Fanon de Blida, et d'interpréter ces données en fonction du contexte.

Cela permet de faire ressortir les molécules les plus utilisées et par là même les pathologies les plus rencontrées et de mettre en avant ce nouveau mode de traitement de certains cancers qui est le traitement ambulatoire.

Pour ce faire, les données relatives aux mouvements des inhibiteurs de la tyrosine kinase entre la Pharmacie Principale et les différents services utilisateurs au niveau de CHU Franz Fanon ont été récoltées et analysées sur la période allant du 1^{er} janvier 2014 jusqu'au 31 décembre 2017.



Pharmacie centrale CHU Frantz Fanon

2-Matériel et méthode :

2-1-Matériel :

Les données ont été récoltées :

- Au niveau de la Pharmacie Principale : supports de gestion
 - ✓ Fiches de stocks et de casier.
 - ✓ Registres de réception.
 - ✓ Registre des traitements ambulatoires.
 - ✓ Données électroniques : logiciels Epipharm et 3-COH.
- Au niveau des services utilisateurs :
 - ✓ Supports de gestion des traitements ambulatoires.
 - ✓ Dossiers des patients.

2-2-Méthode :

Toutes les données collectées relatives aux mouvements des inhibiteurs de tyrosine kinase entre la Pharmacie Principale et les différents services utilisateurs du niveau de CHU Franz Fanon sur la période allant du 1er janvier 2014 jusqu'au 31 décembre 2017 ont été consignées dans un classeur Excel.

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

Ces données ont ensuite été discutées aboutissant à une conclusion.

Ce travail pratique a été organisé en 3 trois principales parties :

- Détermination des inhibiteurs de tyrosine kinase utilisées au niveau de notre CHU en confrontant les données internes au CHU à la Nomenclature Nationale Algérienne des Produits Pharmaceutiques. Puis présentation des mouvements de ces molécules entre la Pharmacie Principale et les différents services utilisateurs au niveau de CHU Franz Fanon du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017.
- Nous nous sommes ensuite intéressés de plus près à l'imatinib, chef de file des inhibiteurs de tyrosine kinase en présentant :

Partie pratique

- ✓ Les mouvements détaillés de ses sorties par année et par service sur la période étudiée.
- ✓ Un cas clinique explicitant l'indication et le suivi d'un patient sous imatinib.

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

- Informations limitées transmises par certains services.
- Caractère nouveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon qui n'a pas encore tous les moyens et matériels nécessaires pour le suivi complet des patients atteints de LMC, ce qui nous a amenées à présenter un cas clinique suivi au niveau du service d'hématologie du CAC (Centre Anti-Cancer de Blida).
- Difficultés d'accès aux données relatives à l'évolution des prix des ITK au niveau de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux et absence d'archives permettant de retracer cela au niveau du CHU.

3-Résultats et discussion :

3-1-Première partie :

3-1-1- Inhibiteurs de tyrosine-kinase utilisés au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida :

La confrontation des données électroniques récoltées à partir des logiciels de gestion des produits pharmaceutiques du CHU Frantz Fanon de Blida à la Nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques a permis de dresser le tableau suivant et de faire ressortir ce qui suit :

Partie pratique

N 10 : présentation des inhibiteurs de tyrosine kinase inscrits à la nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques et celles retrouvée au CHU Frantz Fanon de Blida.

Denomination commune internationale	Nom de marque	Forme	Dosage MG	Conditionnement	Utilisé ou non au CHU	Denomination commune internationale	Nom de marque	Forme	Dosage MG	Conditionnement	Utilisé ou non au CHU
Imatinib	Imatib	Gélules	100	B/120	Utilisé	Dasatinib monohydratée	Sprycel	Comp pell	50	B/60	Non utilisé
Imatinib	Imatib	Gélules	400	B/30	Utilisé	Dasatinib monohydratée	Sprycel	Comp pell	70	B/60	Non utilisé
Imatinib	Glivec	Comp pelc.	100	B/60	Utilisé	Nilotinib chlorhydraté monohydraté	Tasigna	Gellules	200	B/28	Non utilisé
Imatinib mesylate « imatinib »	Imalek 100	Comp	100	B/10	Utilisé	Gefitinib	Iressa	Comp pell	250	B/30	Non utilisé
Imatinib mesylate « imatinib »	Imalek 400	Comp	400	B/6	Utilisé	Erlotinib chlorhydraté « Erlotinib»	Birlotib	Comp pell	100	PILULIER/10	Non utilisé
Sunitinib malate « sunitinib»	Sutent	Gellules	12,5	B/30	Utilisé	Erlotinib chlorhydraté « Erlotinib»	Birlotib	Comp pell	150	PILULIER/10	Non utilisé
Sunitinib malate « sunitinib»	Sutent	Gellules	25	B/30	Utilisé	Ezetinibe	Metazid	Comp pell	10	B/30	Non utilisé
Sunitinib malate « sunitinib. »	Sutent	Gellules	50	B/30	Utilisé	Afatinib dimaléate « afatinib»	Giotrif	Comp pell	20	B/ 28	Non utilisé
Regorafenib	Stivargra	Comp pell	40	B/1fl de 28	Utilisé	Afatinib dimaléate « afatinib»	Giotrif	Comp pell	30	B/ 28	Non utilisé
Regorafenib	Stivargra	Comp pell	40	B/3 fl de 28	Utilisé	Afatinib dimaléate « afatinib »	Giotrif	Comp pell	40	B/ 28	Non utilisé
Lapatinib ditosylate « lapatinib»	Tykerb	Comp pell	250	B/70	Non utilisé	Sorafenib tosylate «sorafenib»	Nexavar	Comp pell	200	B/60	Non utilisé
Dasatinib monohydratée	Sprycel	Comp pell	20	B/60	Non utilisé	Afatinib dimaléate «afatinib »	Giotrif	Comp pell	50	B/ 28	Non utilisé

Partie pratique

Tableau N 11 : presentation de la disponibilité des ITK enregistrés en algerie au niveau de chu franz fanon.

	Molécules utilisées au chu Blida	Molécules non utilisées au chu Blida	Total
Valeur absolue	10	14	24
Pourcentage %	42	58	100

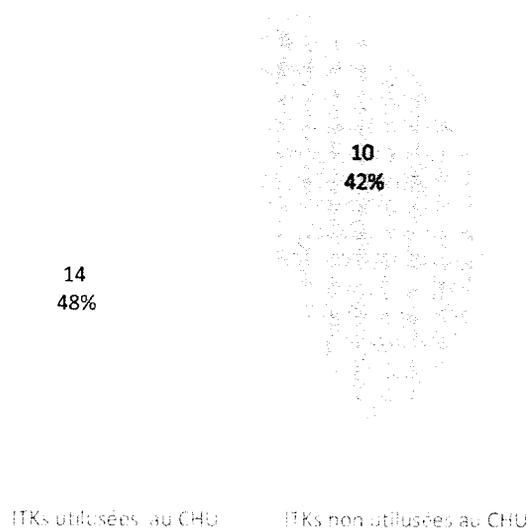


Figure N 6 : Répartition des ITK enregistrés en Algérie en fonction de leur disponibilité ou non au niveau du CHU Frantz fanon de Blida.

Partie pratique

Sur les 24 spécialités à base d'ITK enregistrées en Algérie, une dizaine est utilisée au niveau du CHU de Blida dont 5 à base d'imatinib. En termes de pourcentages de molécules, cela représente 42 % du total des molécules.

Nous aurions pu nous attendre à une utilisation plus large étant donné le nombre élevé et la variabilité des services dépendants de ce CHU mais le caractère relativement nouveau de certains services tels que celui d'hématologie ou d'oncologie médicale peuvent expliquer ces chiffres.

De même, parmi les ITK indiqués en cas de leucémie myéloïde chronique, un seul sur trois est utilisé au niveau du CHU. Il s'agit de l'imatinib. Le dasatinib et le nilotinib, utilisés dans certaines situations d'intolérance ou de non réponse à l'imatinib et chez certains sujets à risques ne sont pas utilisés. Ceci est certainement expliqué par le caractère nouveau du service d'hématologie et la présence, à proximité du CHU du Centre Anti-Cancer qui prend en charge la majorité des patients atteints de cette pathologie.

3-1-2- Consommations globales des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida sur les 4 années étudiées :

Les informations relatives aux sorties des ITK entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017 ont permis de dresser le tableau et le graphique ci-dessous.

Il faut noter que lorsqu'une molécule est disponible sous plusieurs spécialités pour un même dosage, les spécialités ont été regroupées en fonction de la DCI.

Tableau N 12 : Présentation des Consommations globales des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida sur les 4 années étudiées du janvier 2014 au décembre 2017.

Molécules	Consommation en unités de prise	
	Valeur absolue	Pourcentage (%)
imatinib 400	16968	44
imatinib 100	12720	33
sunitinib 25	2520	6
sunitinib 50	2430	6
regorafenib 40	2184	7
sunitinib 12,5	2010	5
Total	38832	100

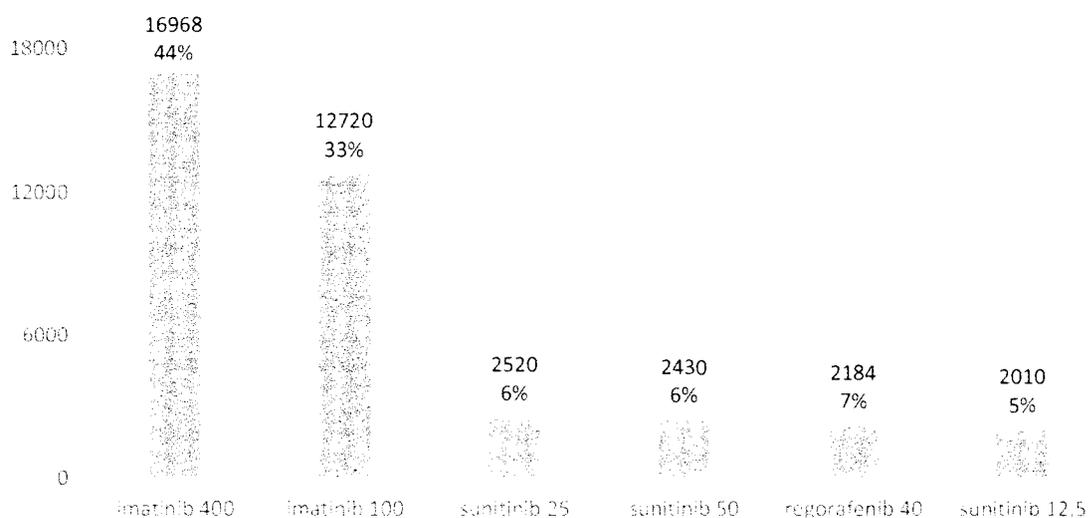


Figure N7 : Présentation des sorties des inhibiteurs de tyrosine kinase de janvier 2014 à décembre 2017

En observant les données du tableau N12, et la figure N7, correspondants au classement des ITK consommés sur 4 dernières années, l'imatinib 400 mg tient la pole position avec plus de 16000 unités soit plus de 40% de la consommation totale. Ceci est expliqué par ses indications multiples, dans les différents cancers, notamment dans la leucémie myéloïde chronique, la GIST, pathologies pour lesquelles la posologie recommandée chez l'adulte est de 400 mg. Ceci est aussi expliqué par l'augmentation de nombre des patients traités par cette spécialité en raison de l'augmentation de la prévalence de ces pathologies.

L'imatinib 100 mg vient en deuxième position près d'un tiers de la consommation. Utilisé pour traiter les mêmes pathologies que l'imatinib 400 mg, l'imatinib 100 mg utilisé en pédiatrie car les posologies sont inférieures chez les enfants. Des posologies inférieures à 400 mg sont également utilisées chez les adultes qui ne tolèrent pas cette dose utilisée en première intention.

L'imatinib à lui seul représente donc plus des $\frac{3}{4}$ des sorties.

Les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase (regorafenib, sunitinib) sont beaucoup moins consommés, en raison de leurs indications limitées à des cancers moins fréquents au niveau du CHU Blida, et généralement en seconde ligne.

Partie pratique

A noter qu'il y a trois dosages différents de sunitinib et que les quantités consommées pour les trois dosages sont presque les mêmes, malgré leurs indications différentes.

3-1-3 Consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par année de janvier 2014 à décembre 2017 :

Les informations relatives aux sorties d'ITK par année sur la période étudiée, soit du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017 ont permis de dresser le tableau et le graphique ci-dessous.

Il faut noter que lorsqu'une molécule est disponible sous plusieurs spécialités pour un même dosage, les spécialités ont été regroupées en fonction de la DCI.

Tableau N 13 : Présentation de la Consommations en Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par année de 2014 à 2017.

Médicament		Année	2014	2015	2016	2017	Total
Imatinib 400	Valeur absolue		2280	4380	3420	6888	16968
	Pourcentage (%)		13	26	20	41	100
Imatinib 100	Valeur absolue		6720	6000	0	0	12720
	Pourcentage (%)		53	47	0	0	100
sunitinib 12,5	Valeur absolue		390	960	300	360	2010
	Pourcentage (%)		19	48	15	18	100
Sunitinib 25	Valeur absolue		420	1050	360	720	2550
	Pourcentage (%)		17	41	14	28	100
Sunitinib 50	Valeur absolue		240	510	690	990	2430
	Pourcentage (%)		10	21	28	41	100
Regorafenib	Valeur absolue		0	0	0	2184	2184
	Pourcentage (%)		0	0	0	100	100

Partie pratique

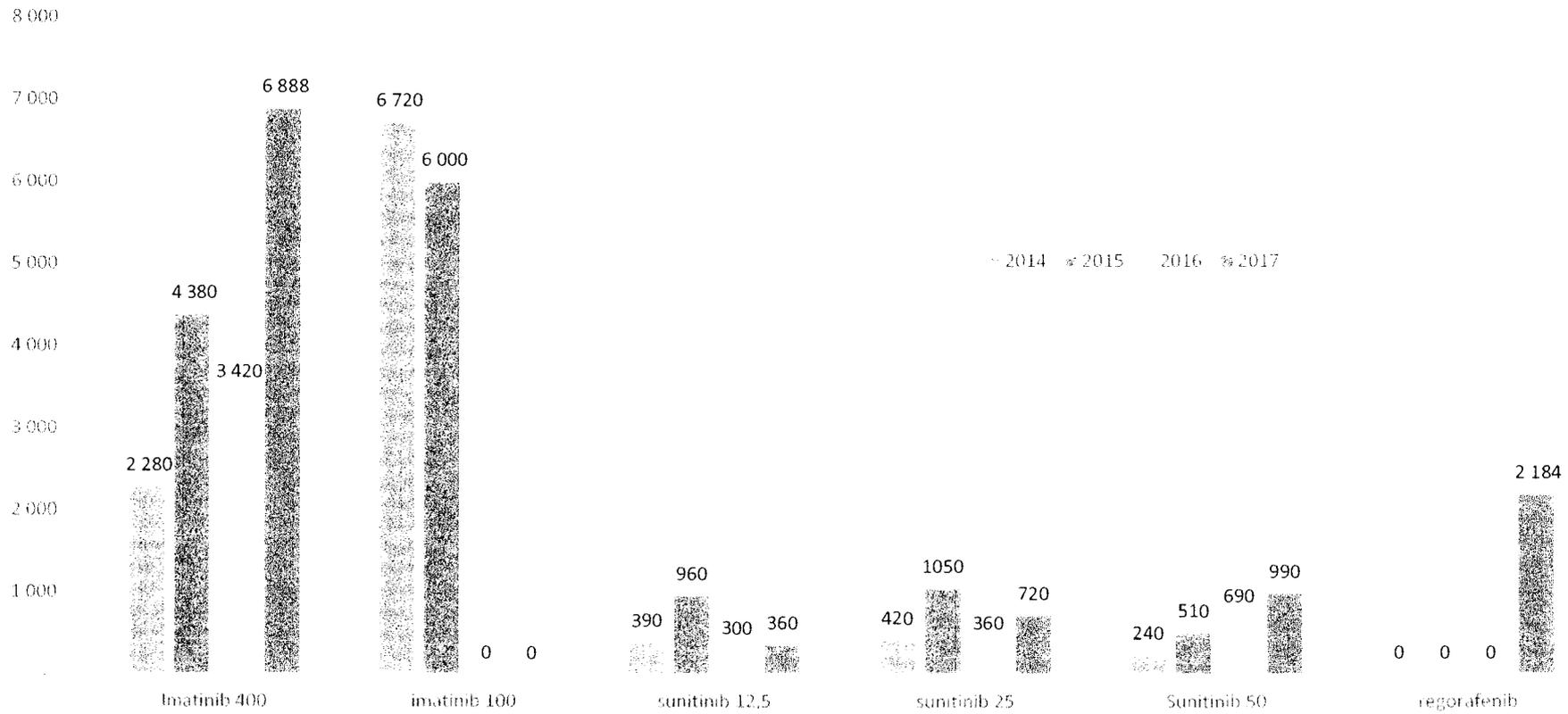


Figure N8 : Présentation de la Consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par année.

Les données du tableau 13 et la figure N8 montrent que les quantités consommées de toutes les spécialités changent d'une année à l'autre. Cette instabilité peut être expliquée par plusieurs facteurs (créations des services d'hématologie et d'oncologie médicale au cours de l'année 2014 et augmentation graduelle de leur activité, changement du nombre de patients traités en raison de l'augmentation de la prévalence de certaines pathologies telles que la LMC).

Il est à noter que pour l'imatinib 400 et le sunitinib 50, l'augmentation est progressive d'année en année, hormis une diminution en 2016 pour l'imatinib, sans doute en raison d'un surstock de cette spécialité au niveau des services l'année précédente.

- En comparant les 2 doses de l'imatinib, on constate que la consommation de l'imatinib 400 mg tend à augmenter alors que celle de l'imatinib 100 mg tend à diminuer au fil des années. Ceci est expliqué par le fait que l'imatinib 100 a été le premier enregistré en Algérie, les habitudes de prescription étant d'administrer 4 unités à 100 mg au départ, progressivement remplacées par de nouvelles habitudes, à savoir, d'emblée une unité à 400 mg.
Les états de ruptures peuvent également avoir influencé les changements des habitudes de prescription.
- Le Regorafenib a été consommé pour la première fois en 2017. Son enregistrement, en décembre 2015, explique qu'il ait commencé à être utilisé plus tard que d'autres ITK. Son emploi, plutôt rare comme le montrent les quantités sorties relativement faibles, est lié au fait qu'il ne soit pas utilisé en première intention mais seulement en cas de résistance à l'imatinib et au sunitinib chez les patients atteints de GIST. Les services utilisateurs prévoient cependant une augmentation de la consommation de regorafenib dans les années à venir.
- L'augmentation progressive de la consommation de sunitinib 50 est expliquée par l'augmentation des patients atteints des pathologies concernées (augmentation de la prévalence et/ou du dépistage).

Pour le sunitinib 12,5 et 25, les consommations sont plutôt instables au fil des années mais évoluent parallèlement. Ces dosages sont en effet utilisés moins souvent que le 50 mg qui représente le principal dosage. En effet, dans les GIST et les MRCC, la dose de sunitinib recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne. Ces deux pathologies sont plus fréquemment rencontrées que l'autre indication du sunitinib qui est la pNET.

L'évolution parallèle des deux dosages de sunitinib 12,5mg et 25mg est expliquée par l'utilisation concomitante des deux dosages dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques, bien différenciées ((pNET).

La dose recommandée étant de 37,5 mg par jour en une prise, il est nécessaire d'associer une unité à 25 mg et une unité à 12,5 mg.

3-1-4 Consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par service sur les 4 années étudiées :

Les informations relatives aux sorties d'ITK par service sur les 4 années étudiées, soit du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017 ont permis de dresser le tableau et le graphique ci-dessous.

Il faut noter que lorsqu'une molécule est disponible sous plusieurs spécialités pour un même dosage, les spécialités ont été regroupées en fonction de la DCI.

Partie pratique

Tableau N14 : Présentation des consommations des Inhibiteurs de tyrosine-kinase au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida par service sur les 4 années étudiées.

Service Médicament		Oncologie médicale	Hématologie	Décharge	Pédiatrie (Hassiba ben bouali)	Traitement ambulatoire (Pharmacie Principale)	Chirurgie générale	Total
		Imatinib 400	Valeur absolue	9630	2700	540	458	300
	Pourcentage (%)	70	20	4	3	2	1	100
Imatinib 100	Valeur absolue	2340	6000	3000	360	660	360	12720
	Pourcentage (%)	18	47	24	3	5	3	100
Sunitinib 12,5	Valeur absolue	1980	0	30	0	0	0	2010
	Pourcentage (%)	99	0	1	0	0	0	100
Sunitinib 25	Valeur absolue	2520	0	30	0	0	0	2550
	Pourcentage (%)	99	0	1	0	0	0	100
Sunitinib 50	Valeur absolue	2430	0	0	0	0	0	2430
	Pourcentage (%)	100	0	0	0	0	0	100
Regoraf- enib 40	Valeur absolue	1680	0	168	0	0	0	2184
	Pourcentage (%)	91	0	9	0	0	0	100

Partie pratique

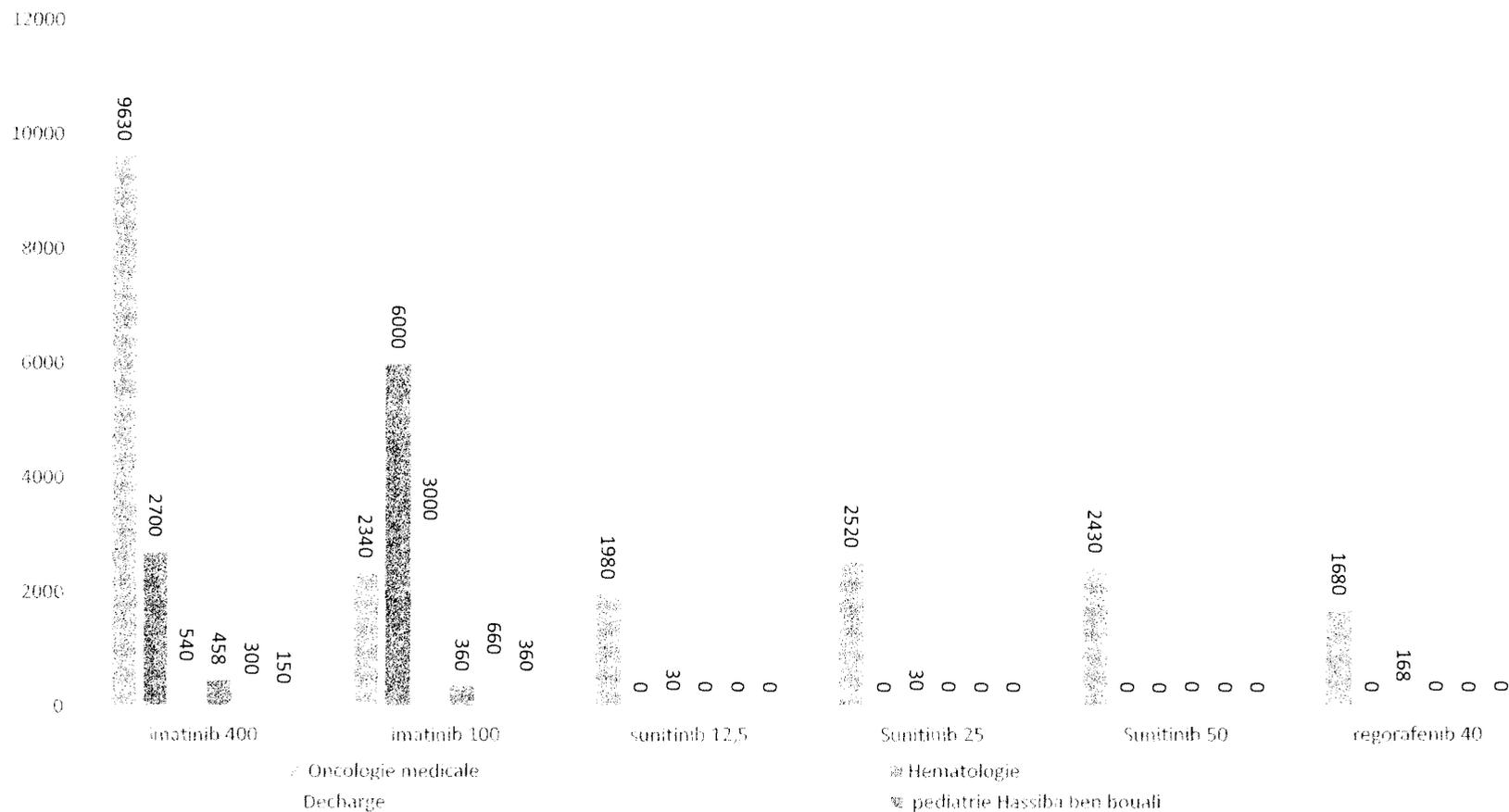


Figure N9: Répartition de la consommation des inhibiteurs de tyrosine kinase au niveau de CHU Franz fanon de Blida par service sur les quatre années étudiées.

Partie pratique

La consommation en inhibiteurs de tyrosine kinase varie selon l'activité des services, et selon les protocoles utilisés.

Parmi la vingtaine de services médicaux consommateurs de médicaments du CHU Frantz Fanon de Blida, seuls 4 d'entre eux utilisent des ITK. Ajoutés à cela les sorties en ambulatoire à partir de la Pharmacie Principale ainsi que les sorties sous formes de décharges vers d'autres structures sanitaires.

À l'observation de la figure N9 et du tableau N14, il ressort que le service d'oncologie est le service dont l'utilisation des ITKs est la plus variée, aussi bien en nombre de molécules qu'en nombre d'unités. Ce service utilise en effet toutes les molécules retrouvées au niveau du CHU. Il est d'ailleurs le seul service utilisateur de regorafenib, ce qui est expliqué par son indication dans des pathologies bien spécifiques, à savoir le traitement des cancers colorectaux (CCR) métastatiques, des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) métastatiques et des carcinomes hépatocellulaires (CHC),

Le service d'Oncologie Médicale est également le seul service qui utilise le sunitinib, pour les mêmes raisons citées ci-dessus. Cette molécule est en effet utilisée dans les GIST, les cancers du rein métastatiques (MRCC) et les tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) métastatiques.

Le service d'oncologie médicale est aussi le plus grand utilisateur d'imatinib 400.

De son côté, le service d'hématologie est le plus grand consommateur d'imatinib 100. Il utilise également l'imatinib 400, selon la disponibilité de l'un ou l'autre des dosages sur le marché. Son utilisation d'ITK se limite d'ailleurs à cette molécule, seule parmi celles utilisées au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida, à avoir des indications dans les pathologies hématologiques, notamment la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).

Ces molécules sont le plus souvent dispensées en ambulatoire aux patients suivis dans ces deux services.

Le service de Pédiatrie, localisé au niveau de l'unité « Hassiba Ben Bouali » n'utilise qu'une seule molécule parmi les ITKs : l'imatinib sous les deux dosages 100 et 400. Cette consommation, qui reste faible comparativement aux autres services (moins de 4% des sorties pour chacun des deux dosages) est liée à son utilisation dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), pour les enfants hospitalisés.

Le service de chirurgie Générale n'a utilisé qu'une très faible quantité d'imatinib. Cette utilisation remonte à 2014, année de la création du service d'Oncologie qui était au départ hébergé par le service de Chirurgie Générale qui émettait donc, en son nom, les bons de commande de Produits Pharmaceutiques de celui-ci.

Partie pratique

Les sorties par décharges concernent 5 molécules sur les 6 utilisées. L'imatinib 100 arrive en premier avec 3000 unités. Il faut noter que toutes ces quantités d'imatinib 100 sorties sous forme de décharges étaient destinées au Centre Anti-Cancer (CAC) de Blida.

Une petite quantité de regorafenib et de sunitinib sont sorties sous forme de décharges vers diverses structures sanitaires telles que le CPMC d'Alger, l'EPH de TABLAT, l'EPH de BOULOUGHINE, ...

3-2 Seconde partie : Consommation d'imatinib par année et par service du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2017.

3-2-1-Imatinib 100 mg :

Tableau N 15 : Présentation de la consommation de l'imatinib 100 par année et par service du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017.

Service Année		Hématologie	Décharge	Oncologie médicale	Traitement Ambulatoire	Pédiatrie Hassiba Ben Bouali	Chirurgie générale	Total /année
		2014	Valeur absolue	6000	0	0	0	360
	Pourcentage (%)	90	0	0	0	5	5	100
2015	Valeur absolue	0	3000	2340	660	0	0	6000
	Pourcentage (%)	0	50	39	11	0	0	100
2016	Valeur absolue	0	0	0	0	0	0	0
	Pourcentage (%)	0	0	0	0	0	0	0
2017	Valeur absolue	0	0	0	0	0	0	0
	Pourcentage (%)	0	0	0	0	0	0	0
Total / service		6000	3000	2340	660	360	360	12360

Partie pratique

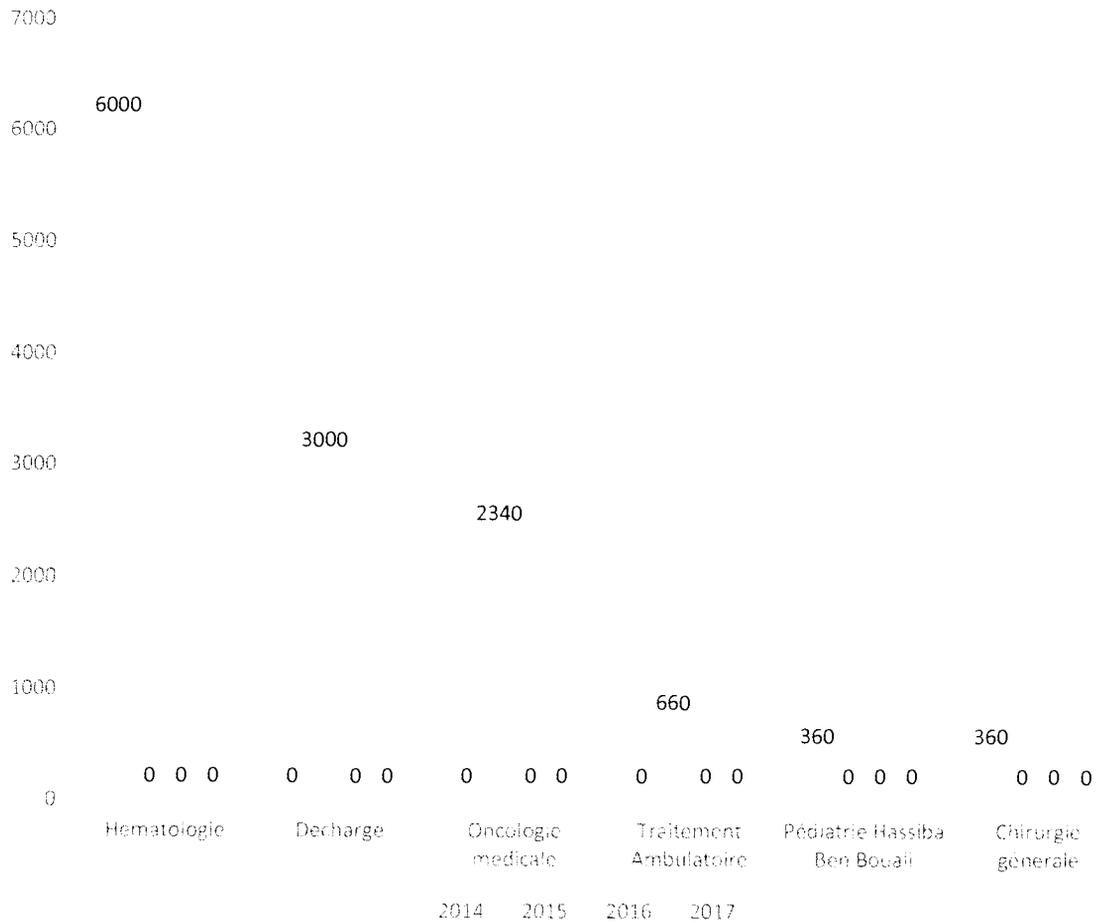


Figure N10 : Présentation de la consommation de l'imatinib 100 par année et par service de 2014 à 2017.

Le premier point qui ressort à l'étude du tableau N10 et de la figure N 15 est que l'imatinib 100 n'est sorti que sur les 2 premières années étudiées à savoir 2014 et 2015. Il n'est pas sorti de la Pharmacie Principale en 2016 et 2017.

Cela peut être expliqué par une pénurie ayant eu lieu à partir de 2016.

Il est également possible que les quantités sorties les deux premières années n'aient pas totalement été utilisées par les services sur ces deux années et que le surstock ait servi l'année ou les années suivantes.

Par ailleurs, il apparaît une variabilité des services utilisateurs sur les 2 années concernées par les sorties.

En effet, les plus grandes quantités sorties en 2014 ont été enregistrées pour le service d'hématologie avec près de 90% des sorties de l'année mais depuis étrangement, aucune sortie n'a été enregistrée depuis au profit de ce service.

Partie pratique

Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs. D'abord, 2014 correspond à l'année de création de ce service. Il est généralement difficile de faire de bonnes prévisions pour un service naissant et les prévisions ont probablement été faites par excès, d'autant plus que l'activité du service n'a commencé qu'au milieu de l'année et que les commandes ont dû arriver vers la fin de l'année pour servir également l'année suivante. Par ailleurs, les changements observés à la tête du service peuvent expliquer cela car l'activité d'un service est souvent orientée par les spécialisations du personnel.

Au niveau de ce service, c'est principalement pour traiter les LMC et secondairement les LAL à chromosome Philadelphie positif que l'imatinib est utilisé.

Les autres services à avoir utilisé de l'imatinib100 en 2014 sont celui de Chirurgie Générale et celui de Pédiatrie à parts égales.

En pédiatrie, il a été utilisé pour traiter des patients hospitalisés atteints de LAL tandis que les quantités destinées au service de chirurgie étaient en fait consommées par le service d'oncologie cette année puisque ce dernier était hébergé par la chirurgie l'imatinib a été donné aux les patients atteints de GIST en post opératoire et en ambulatoire.

En 2015, la moitié des sorties a été faite sous forme de décharge au profit du CAC de Blida qui compte un grand service d'hématologie drainant les patients atteints de LMC de 8 wilayas.

Le reste des sorties a concerné principalement le service d'oncologie médicale qui a obtenu son autonomie cette année et à un moindre degré, les sorties directes vers les patients à partir de la Pharmacie Principale en traitement ambulatoire. Il s'agit là, de patients atteints de LMC, de GIST ou d'autres pathologies ayant pour indication l'imatinib résidants au niveau de la wilaya de Blida mais suivis dans des hôpitaux dépendants d'autres wilayas. Il s'agit là d'un nouveau mode de dispensation très intéressant.

Partie pratique

3-2-2-imatinib 400 mg :

Tableau N16 : présentation de la consommation de l'imatinib 400 par année et par service de janvier 2014 à décembre 2017 :

Année \ Service		Oncologie médicale	Hématologie	Décharge	Pédiatrie Hassiba Ben Bouali	Traitement ambulatoire	Chirurgie générale	Total/Année
2014	Valeur absolue	1200	900	0	0	30	150	1080
	Pourcentage (%)	53	39	0	0	1	7	100
2015	Valeur absolue	1770	2070	270	0	270	0	2610
	Pourcentage (%)	41	47	6	0	6	0	100
2016	Valeur absolue	3180	220	0	20	0	0	240
	Pourcentage (%)	93	6	0	1	0	0	100
2017	Valeur absolue	3480	2700	270	438	0	0	3408
	Pourcentage (%)	51	39	4	6	0	0	100
Total/service		9630	5890	540	458	300	150	16968

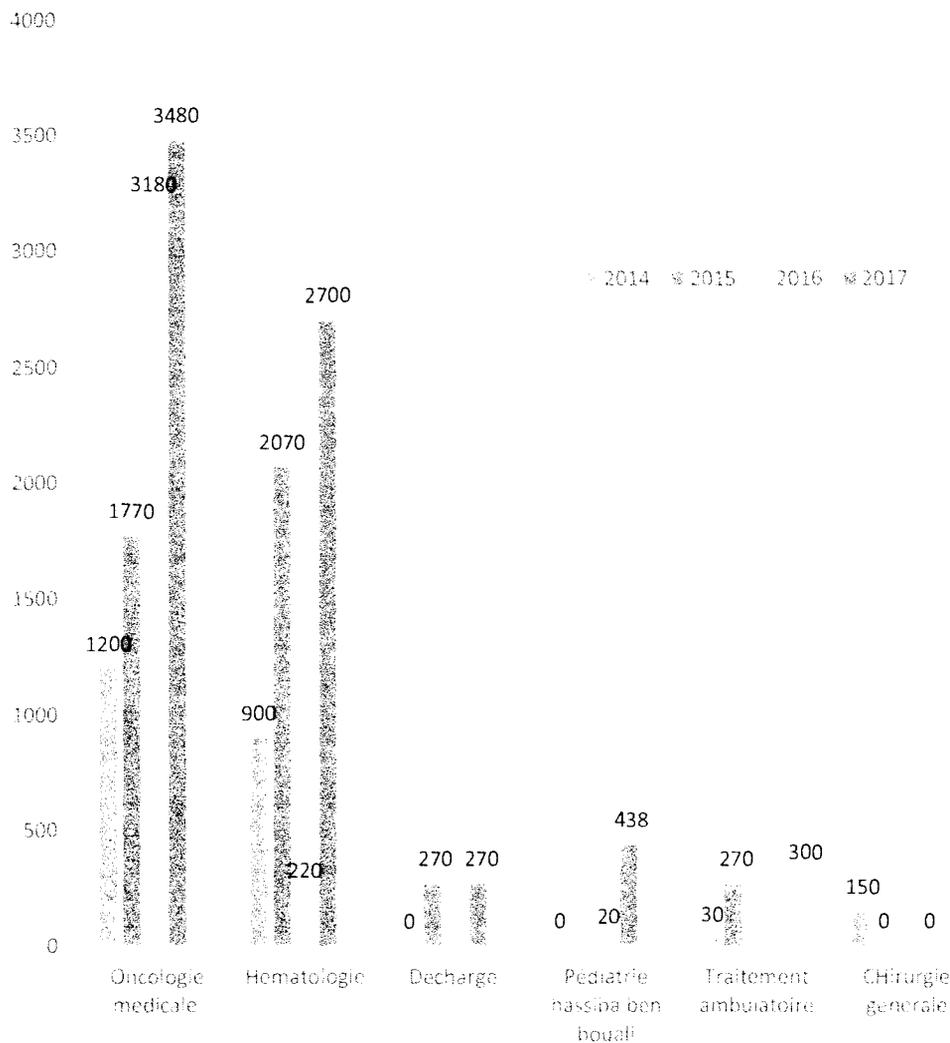


Figure N 11 : Présentation de la consommation de l'imatinib 400 par année et par service de janvier 2014 à décembre 2017.

En analysant le tableau N16 et la figure N 11, on remarque que :

Seuls deux services ont utilisé régulièrement l'imatinib 400 durant la période étudiée : le service d'oncologie médicale et celui d'hématologie.

Le service dont la consommation en l'imatinib 400 mg est la plus grande est le service d'oncologie. Elle augmente d'une année à l'autre, ceci est expliqué par l'augmentation du nombre des patients atteints de GIST suivis au niveau de ce service dont l'activité s'est développée d'année en année. L'augmentation de la prévalence et/ou du dépistage de cette pathologie peut également expliquer cette augmentation.

Partie pratique

Le service d'hématologie vient en deuxième position. Sa consommation est augmentée également d'une année à l'autre, sauf en 2016 où elle a connu une chute. L'augmentation de

la consommation est probablement due à l'augmentation de nombre des patients suivis au niveau de ce service dont l'activité a augmenté depuis sa mise en route en 2014, et que l'imatinib reste la molécule utilisée en première intention dans le traitement des LMC en Algérie.

La diminution de consommation enregistrée en 2016 est sans doute due à un surstock en 2015 qui a été consommée l'année suivante sans avoir recours à une nouvelle commande.

3-3-Troisième partie : Observation d'un Cas clinique d'un patient sous imatinib

3-3-1-Intérêt du cas clinique :

Indication du traitement par l'imatinib (Thérapie ciblée) et suivi du traitement dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).

3-3-2-Observation et discussion :

Patient âgé de 72 ans, marié et père de 10 enfants, aux antécédents :

- ✓ D'une néphrectomie depuis 19 ans.
- ✓ D'un diabétique type 2, traité par la metformine chlorhydrate « Novoformine. » et Repaglinide « Diaglinide »
- ✓ D'une hypertension artérielle, traitée par micardis plus et Aspégic
- ✓ D'un adénome de la prostate
- ✓ D'une hypercholestérolémie

Suivi au service d'hématologie du CAC de Blida, depuis le 24/07/2016 pour prise en charge d'une LMC dont la découverte a été fortuite après un bilan standard demandé par son Médecin diabétologue. Ayant objectivé :

Partie pratique

- ✓ une hyperleucocytose à 38100/ml a été révélée ou un syndrome myeloprolifératif a été suspecté.
- ✓ Le patient fut Adressé au service d'hématologie de l'ELCC (Etablissement de Lutte Contre le Cancer, Ex-CAC « centre anti-cancer » de BLIDA) le 24/07/2016 pour un complément d'explorations spécialisées.

L'exploration au service d'hématologie a consisté en :

- ✓ Un hémogramme (FNS et Frottis sanguin) ayant objectivé une hyperleucocytose majeure supérieure à 100000/mL, une myélemie supérieure à 20% harmonieuse.
- ✓ Un médullogramme en vue d'un examen cytogénétique pour la recherche du chromosome Philadelphie (Ph1) par caryotype qui est une translocation réciproque entre le Bras long du chromosome 9 et le Bras long du chromosome 22 pour confirmation du diagnostic de LMC revenant positif.
- ✓ Complété systématiquement par un Examen de biologie moléculaire (PCR) pour rechercher le type du transcrite bcr/abl et le quantifier en vue de la surveillance du traitement de la LMC qui est une thérapie ciblée qui est revenue en faveur d'un transcrite Mbcr/abl (transcrite majeur) (Fait par un appareil de PCR Genexpert).
- ✓ Traitement préconisé : Au début
 - Une réhydratation alcaline
 - Un cytoréducteur de la leucocytose : Hydroxurée (Hydrea) à la dose de 50 mg/kg /j
 - Un hypouricémiant(Zyloric) pour la prévention de l'hyperuricémie produite par le catabolisme des GB.

3-3-2-1- Recommandations de l'utilisation de l'ITK :

- ✓ Une fois le diagnostic de LMC confirmé, l'indication d'une thérapie ciblée par un antityrosine- kinase (ITKS) de première génération l'imatinib représente le gold standard du traitement de première ligne dans la LMC.

Le patient a été mis sous imatinib après réduction de l'hyperleucocytose à la dose de 400 mg/j. Comme pour tous les ITK, le traitement, administré par voie orale, a été suivi en ambulatoire. Le patient s'est donc régulièrement vu dispenser son traitement, non disponible

Partie pratique

en officine de ville, par la Pharmacie de l'établissement hospitalier, sur présentation d'une ordonnance de son médecin traitant au niveau du service d'Hématologie, après avoir constitué un dossier initial explicitant sa pathologie.

L'objectif du traitement de la LMC par l'imatinib c'est l'efficacité thérapeutique et la bonne tolérance clinique et biologique pour une meilleure observance du traitement

L'efficacité est définie selon les recommandations de l'Européen Leukemia Net (ELN) 2013.

Comme déjà cité dans la partie théorique ;

La poursuite du traitement par imatinib ou le switch vers une antityrosine-kinase de deuxième ou troisième génération est décidé en fonction de la réponse au traitement :

- ✓ Réponse hématologique
- ✓ Réponse cytogénétique
- ✓ Réponse moléculaire.

L'arrêt ou l'interruption du traitement est décidé en fonction du grade des effets secondaires remarqués :

- ✓ Toxicité de grades 1 et 2 qui ne nécessite pas l'interruption du traitement.
- ✓ Toxicité de grades 3 et 4 qui nécessite l'interruption du traitement.

3-3-2-2-Tolérance du traitement :

Après un mois, certains effets secondaires de grade 2 n'ont pas nécessité une interruption du traitement mais uniquement un traitement symptomatique :

- ✓ Une éruption cutanée type urticaire
- ✓ Une conjonctivite
- ✓ Une aphtose buccale.

Partie pratique

Recommandations ELN (surveillance, évaluation de la réponse au traitement, examens après traitement) :

Tableau N 17: Critères de réponses au traitement et modalités de surveillance

Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
<ul style="list-style-type: none"> -Plaquettes <450Giga/l -Leucocytes < 10Giga/l -Pas de myélémie -Basophiles < 5 % -Pas de splénomégalie 	<ul style="list-style-type: none"> complète (RCyC) Ph+ 0 % Partielle (RCyP) Ph+ 1-35% Mineure (RCyM) Ph+ 36- 65% Minime Ph+ 66-95 % Aucune Ph+ > 95% Majeure = complète partielle (RCyM) 	<ul style="list-style-type: none"> Ratio BCR-ABL/gène de contrôle -Réponse majeure ≤ 0,10 % (EI) - Rémission moléculaire profonde : <ul style="list-style-type: none"> ∅ la RM4 <0, 01% (EI) ∅ la RM4.5<0,0032% (EI) ∅ Indélectable : aucun gène BCR-ABL ne peut être Délecté.
<p>Suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Au moment de diagnostic -Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC -Puis tous les 3 mois 	<p>Suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Au diagnostic à 3 et 6 et 12 mois jusqu'à RCyC -Au bout de 12 mois, si une RMM - En cas de signes d'alerte, refaire toutes les analyses tous les mois -En cas d'échec ou d'évolution de la maladie, une cytogénétique, PCR, et une analyse mutationnelle Doivent être réalisées. 	<p>Suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tous les 3 mois jusqu'à RMM -Puis tous les 3 à 6 mois
<p>L'analyse mutationnelle : est recommandée seulement en cas d'évolution de la maladie, d'échec du traitement ou de signes d'avertissement.</p>		

Partie pratique

Tableau 18: Evaluation de la réponse au traitement par l'imatinib :

Moment	Réaction optimale	Alerte	Échec
Au moment du Diagnostic	NA	Risque élevée*ou CCA/Ph+	NA
3mois	BCR-ABL ≤ 10%, et/ou Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL > 10 %, et/ou Ph+ 36 à 95%	Pas de RHC, et/ou Ph+ > 95%
6mois	BCR-ABL < 1 %, et/ou Ph+ 0	BCR-ABL 1 et 10 %, et/ou Ph+ 1 35%	BCR-ABL > 10 % et/ou Ph+ > 35%
12mois	RMM (BCR-ABL) ≤ 0,1 %	BCR-ABL 0,1 et 1 %	BCR-ABL > 1 % et/ou Ph+ > 0%
A tout moment	RMM (BCR-ABL) ≤ 0,1%	CCA/Ph-(-7ou-7q)	-Perte de RHC -Perte de RCYC -Perte confirmée de la RMM* -Mutations -CCA/PH+

Une évaluation du traitement a été faite selon les mêmes recommandations

- ✓ A 3 mois, une réponse hématologique complète (RHC) a été obtenue, ainsi qu'une réponse cytogénétique complète :

- Plaquettes= 153 Giga/l
- Leucocytes = 6,48Giga/l
- Pas de myélemie
- Basophiles < 5 %
- Pas de splénomégalie.

Devant la réponse optimale à 3 mois le traitement par l'imatinib 400 mg /j était poursuivi, avec une surveillance clinique et biologique mensuelle.

Partie pratique

- ✓ A 6 mois : la réponse hématologique complète et la réponse cytogénétique complète (0%) étaient maintenues avec, en plus, une réponse moléculaire profonde RM (4-5) (atteinte de la RMM) (0.0032%).

- ✓ A 12 mois, la RMM est maintenue avec apparition d'une anémie corrigée par la supplémentation en fer et folates.

- ✓ A 18 mois, la RMM était également maintenue.

Devant la bonne réponse et la bonne tolérance, le traitement par l'imatinib est maintenu le plus longtemps avec une surveillance tous les 3 mois à 6 mois par un examen cytogénétique ou moléculaire par PCR. En cas de perte de la réponse moléculaire, cytogénétique ou hématologique, l'indication de switcher vers un ITK de deuxième voire de troisième génération se pose .

3-3-3-Conclusion du cas clinique :

L'imatinib est un antityrosine –kinase de première génération indiquée en première ligne dans le traitement de la LMC phase chronique à la dose de 400 mg/j après une confirmation du diagnostic par la présence du chromosome Philadelphie et son homologue le transcrite bcr/abl chez le patient , son activité paraît être restreinte aux cellules malignes , puisque la réponse était précoce à 3 mois , sans toxicité hématologique , une leucocytose stable avec un taux de GB inférieur à 10G/L et supérieur à 5G/L, sans thrombopénie lors du traitement.

Sur le plan tolérance clinique, le patient a présenté une toxicité acceptable grade 2 à l'imatinib, n'ayant pas influencée le traitement spécifique.

La bonne réponse optimale à l'imatinib chez ce patient, a permis de poursuivre le traitement, sans avoir recours aux ITKS de deuxième génération.

L'observance du traitement a joué un grand rôle dans la stabilité de la maladie, dans l'obtention de la réponse optimale et la réponse moléculaire profonde dans ce cas, puisque le patient n'a jamais abandonné son traitement et a été régulier à ses rendez-vous.

La disponibilité d'un traitement poursuivi en ambulatoire a permis au patient, malgré le caractère malin de sa pathologie, de poursuivre ses activités quotidiennes et de mener une vie normale.

Après 5 ans d'aujourd'hui ; et si le patient va présenter toujours des réponses moléculaires profondes (RQ-PCR négative, \geq RM5) et stables, il est possible qu'il va arrêter le traitement avec un suivi annuel.

Conclusion générale

Le présent travail a porté sur les inhibiteurs de tyrosine kinase et plus particulièrement, ceux Utilisés au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida.

La partie bibliographique de ce travail a permis de mettre en avant le développement de la thérapie ciblée en général et des inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le chef de file est l'imatinib, en particulier.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase représentent une classe de médicaments importante dans le traitement des différents tumeurs, notamment, la leucémie myéloïde chronique, et leur gestion nécessite une connaissance des stratégies thérapeutiques appliquées en Algérie, et une évaluation correcte de leur consommation, afin d'en éviter les ruptures et d'en assurer la disponibilité permanente tant importante à l'observance du traitement et de par là même, à l'obtention des résultats thérapeutiques escomptés.

En effet, l'Algérie a fait un grand pas concernant cette approche thérapeutique dans le traitement des cancers, en prenant à titre d'exemple l'utilisation de l'imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, qui a été validé sur les résultats

thérapeutiques satisfaisants et sur la tolérance. Les patients atteints de la leucémie myéloïde chronique peuvent aujourd'hui poursuivre leurs activités quotidiennes et mener une vie normale et l'imatinib reste le traitement de choix et de première en Algérie, en cas de leucémie myéloïde chronique. Il est également très utilisé dans le traitement de certaines tumeurs solides.

La partie pratique a permis de faire l'état des lieux de l'utilisation des ITK au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida et par extrapolation, à une échelle plus large dans notre pays.

Cette partie a, d'abord, permis d'analyser les données relatives à la consommation des ITKs, médicaments à prescription hospitalière, non disponibles en Pharmacie de ville, au niveau du CHU Franz Fanon de Blida.

Le traitement des données a permis de montrer que moins de la moitié des molécules

Partie pratique

enregistrées en Algérie sont utilisées au niveau de notre CHU et que seul le tiers de celles destinées à traiter les patients atteints de LMC sont utilisées.

Ces données ont également permis de montrer que la consommation des inhibiteurs de tyrosine kinase est peu stable d'une année à l'autre, et ceux pour tous les services

Utilisateurs. Les produits consommés sont les mêmes pour chaque service mais les quantités varient dans le temps.

L'imatinib reste le produit le plus consommé par tous les services utilisateurs d'ITK et ce pour toutes les années. Une consommation plus importante de celui-ci dans les années à venir est prévue, notamment avec le développement du service d'hématologie qui drainera probablement plus de patients atteints de LMC à l'avenir.

Les ITK de seconde génération à action sur la protéine bcr-abl, à savoir le dasatinib et le nilotinib, non utilisés au niveau du CHU sur les 4 années étudiées, sont appelés à être introduits à l'avenir dans les cas de LMC intolérants et/ou résistants à l'imatinib.

Depuis son introduction en 2017 dans notre CHU, le regorefenib a vu son utilisation

augmenter (en 2018) et celle-ci est appelée à progresser encore dans les années à venir surtout dans les traitements de GIST au niveau du service d'Oncologie Médicale.

L'introduction du regorafenib pourrait faire reculer la consommation de sunitinib qui a, jusqu'à présent, connu une croissance plus ou moins régulière.

Ces ITKs ne sont consommés que par 4 services parmi la vingtaine de services médicaux consommateurs de médicaments du CHU Frantz Fanon de Blida, ajoutés à cela les sorties directes en ambulatoire à partir de la Pharmacie Principale ainsi que les sorties sous forme de décharges vers d'autres établissements hospitaliers. Le lancement de l'activité du service d'Oncologie Médicale et la multiplicité des pathologies traitées par celui-ci (en dehors des tumeurs liquides et pédiatriques), expliquent ce chiffre.

Bien que le mouvement des inhibiteurs de la tyrosine kinase au niveau de CHU Frantz fanon soit irréguliers, en raison de la création des nouveaux services d'une part, et des pénuries observées à l'échelle nationale, d'autre part, la connaissance des consommation antérieures globales et les points cités ci-dessus, peut beaucoup aider le pharmacien hospitalier à évaluer les besoins, et déterminer plus précisément les commandes à effectuer selon les ressources financières de la pharmacie, afin de garantir la disponibilité permanente des produits au patients, et d'éviter les ruptures de stock.

Partie pratique

Par ailleurs, la présentation d'un cas clinique de patient atteint de LMC et traité par imatinib a permis de montrer l'efficacité de ce dernier dans le traitement de cette pathologie et la bonne tolérance de ce traitement anticancéreux utilisé en ambulatoire.

En effet, l'imatinib s'est montré efficace sur le plan clinique et biologique et n'a pas provoqué, dans ce cas, de toxicité importante, ce qui a permis la poursuite du traitement sans avoir recours au switch vers un ITK de seconde génération.

La bonne observance du traitement et le suivi régulier du patient ont permis d'obtenir de bons résultats avec ce traitement. Sa disponibilité au niveau de la Pharmacie de

L'établissement hospitalier durant la période de traitement de ce patient a été primordiale.

Il faut donc rappeler que la gestion des tous les médicaments, est une lourde tâche pour les personnes qui en ont la charge, et que la bonne gestion des anticancéreux dont les inhibiteurs de tyrosine kinase font partie, est une nécessité au niveau de la pharmacie centrale du CHU Frantz Fanon de Blida, au niveau de laquelle les pénuries récurrentes, et la limitation des ressources financières peuvent influencer négativement la prise en charge des patients notamment ceux atteints de cancers.

L'analyse des consommations des ITK devraient permettre au pharmacien d'estimer les besoins des services utilisateurs, afin d'établir les bonnes prévisions et de gérer correctement les commandes et les approvisionnements et d'éviter les périmés et les ruptures de stock.

Le pharmacien, spécialiste du médicament, a donc tout son rôle à jouer pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancers en général et de LMC en particulier.

Enfin, pour ces médicaments à prescription hospitalière dont les prescriptions sont appelées à s'accroître, malgré leur non disponibilité en officine de ville, l'implication du pharmacien d'officine, qui doit avoir une bonne connaissance sur les ITK et leurs risque d'interactions médicamenteuses (traitements chroniques, phytothérapie et automédication) et d'effets indésirables pourrait également aider au suivi des patients qui les consomment en ambulatoire.

Résumé :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase qui font partie des thérapies ciblées représentent une classe de médicaments importante dans le traitement des différentes tumeurs avec, notamment, l'imatinib qui a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Ce travail a pour but d'évaluer la consommation de cette classe de médicaments par les différents services du CHU Frantz Fanon de Blida.

Pour ce faire, les données relatives aux mouvements des inhibiteurs de la tyrosine kinase entre la Pharmacie Principale et les différents services utilisateurs au niveau de CHU Franz Fanon ont été récoltées et analysées sur la période allant du 1er janvier 2014 jusqu'au 31 décembre 2017.

Les données résultantes ont montré que les services qui ont utilisé régulièrement l'imatinib sur la période étudiée sont le service d'oncologie médicale et le service d'hématologie, tous deux ayant démarré leur activité en 2014.

Le produit le plus consommé par tous les services utilisateurs d'ITKs est l'imatinib qui est considéré comme le chef de file des ITKs.

L'étude du cas clinique a révélé que l'imatinib s'était montré efficace sur le plan clinique et biologique dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Nilotinib et dasatinib, ITKs de seconde génération, non utilisés au niveau du CHU sur les 4 années étudiées, sont appelés à être introduits à l'avenir, notamment dans les cas de LMC résistantes à l'imatinib.

L'évaluation de la consommation des divers inhibiteurs de tyrosine kinase est un élément important qui devrait permettre au pharmacien hospitalier d'en estimer les besoins et de gérer au mieux ses stocks. Ceci afin d'assurer une bonne prise en charge pour les patients.

Mots clés : imatinib - leucémie myéloïde chronique - thérapie ciblée - tyrosine kinase.

Abstract :

The tyrosine kinase inhibitors that are part of the targeted therapies represent a class of drugs important in the treatment of different tumors including imatinib which has revolutionized the treatment of chronic myeloid leukemia.

This work aims to evaluate the consumption of this class of drugs by the different departments of the CHU Frantz Fanon de Blida.

To do this, the data relating to the movements of tyrosine kinase inhibitors between the Main Pharmacy and the different user services at CHU Franz Fanon were collected and analyzed over the period from 1 January 2014 to 31 December 2017.

The resulting data showed that the services that regularly used imatinib over the study period were the medical oncology department and the hematology department, both of which started operating in 2014.

The product most consumed by all ITKs user services is Imatinib, which is considered to be the leader in ITKs.

The clinical case study found that imatinib was clinically and biologically effective in the treatment of chronic myeloid leukemia.

Nilotinib and dasatinib, second-generation ITKs, not used at the CHU in the four years studied, are expected to be introduced in the future, particularly in cases of imatinib-resistant CML.

The evaluation of the consumption of the various tyrosine kinase inhibitors is an important element which should enable the hospital pharmacist to estimate the needs and manage his stocks as well as possible. This is to ensure good care for patients.

Keywords : imatinib - chronic myéloïde leucémie -targed thérapy-tyrosine kinase.

ملخص

ان مثبطات التيروسين كيناز و التي تصنف من ضمن العلاجات المستهدفة تعتبر فئة من الادوية الهامة في علاج الأورام المختلفة بما في ذلك الايماتينيب الذي احدث ثورة في علاج سرطان الدم النخاعي المزمن

يهدف هذا العمل إلى تقييم استهلاك هذه الفئة من الأدوية من قبل الأقسام المختلفة في مستشفى فرونس فانون بالبلدية

و للقيام بذلك، تم جمع وتحليل البيانات المتعلقة بحركات مثبطات التيروسين كيناز بين الصيدلية المركزية ومختلف الأقسام المستخدمة في مستشفى فرونس فانون خلال الفترة من 1 يناير 2014 إلى 31 ديسمبر 2017

وأظهرت البيانات الناتجة أن الأقسام التي تستخدم الايماتينيب بانتظام خلال الفترة التي شملتها الدراسة هي قسم الأورام الطبي وقسم أمراض الدم ، وكلاهما بدأ نشاطه في عام 2014

الذي يعتبر قائد المنتج الأكثر استهلاكاً من قبل جميع الأقسام المستخدمة هو الايماتينيب.

كشفت دراسة الحالة السريرية أن الايماتينيب فعال سريريا وبيولوجيا في علاج سرطان الدم النخاعي المزمن.

لم يتم استخدام مثبطات التيروسين كيناز للجيل الثاني طيلة السنوات الاربع التي تمت دراستها، لكن من المتوقع أن يتم استخدامها في المستقبل ، خاصة في حالات اللوكيميا المقاومة للايماتينيب.

يعتبر تقييم استهلاك مثبطات التيروسين كيناز المختلفة عنصراً هاماً في تمكين الصيدلي في المستشفى من تقدير الاحتياجات وإدارة مخزونه بقدر الإمكان لضمان الرعاية الجيدة للمرضى.